

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Anne Karin da Mota Borges

Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2017

Anne Karin da Mota Borges

Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Sérgio Koifman (*in memoriam*) e Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman.

Rio de Janeiro

2017

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

B732c Borges, Anne Karin da Mota.
 Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na
 incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema
 Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de
 Janeiro / Anne Karin da Mota Borges. -- 2017.
 127 f. ; il. color. ; tab.

 Orientadores: Sérgio Koifman e Rosalina Jorge Koifman.
 Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional
 de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017.

 1. Neoplasias da Glândula Tireoide -epidemiologia. 2. Efeito
 Período. 3. Vigilância Epidemiológica. 4. Análise de Sobrevida.
 I. Título.

CDD – 22.ed. – 614.5999444

Anne Karin da Mota Borges

Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em: 25 de agosto de 2017.

Banca Examinadora

Dra. Marise Souto Rebelo
Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva

Dra. Valéria Saraceni
Prefeitura do Rio de Janeiro - Secretaria Municipal de Saúde

Prof. Dr. Ronir Raggio Luiz
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva

Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2017

Ao meu eterno orientador e “*daddy*” Sérgio Koifman (*in memorian*), com todo o meu amor e
gratidão.

AGRADECIMENTOS

Esta é uma parte da tese imprescindível e ao mesmo tempo difícil de escrever. Talvez porque não exista nenhuma análise de regressão que dê conta de mensurar a associação positiva das pessoas na nossa vida, muito menos um p-valor que nos ajude a descobrir a significância delas na nossa trajetória. E ainda, não temos como ajustar por um importante fator de confusão: as lágrimas que rolam enquanto escrevo esses agradecimentos.

Primeiro de tudo, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade e força para seguir em frente. No momento mais difícil dessa trajetória, Ele colocou no meu caminho as pessoas certas, verdadeiros anjos aos quais serei eternamente grata.

Agradeço ao meu irmão, Marlos, e principalmente aos meus pais, Miriam e Eudorico, por tudo que sempre fizeram e ainda fazem por mim, por serem o meu alicerce e exemplo, por entenderem as minhas faltas e momentos de afastamento e reclusão, e por me mostrarem a importância de estudar.

Agradeço ao meu marido e companheiro das horas boas e ruins, Daniel Borges, por ser meu porto seguro, por me apoiar nas minhas escolhas, por cuidar de mim com tanto carinho, muitas vezes preparando minhas refeições, cuidando da casa e do nosso cachorro para que eu dedicasse mais tempo à tese. Obrigada pela paciência de ficar em casa comigo nos fins de semana e feriados apenas me olhando trabalhar. Estes gestos do dia a dia dessa longa caminhada foram a verdadeira expressão do seu amor!

Não posso deixar de expressar o mais sincero agradecimento ao meu grande e eterno mestre e orientador, Sérgio Koifman, exemplo de homem íntegro, generoso, amigo, profissional respeitado e excelente professor. Obrigada pelo privilégio do convívio e por todos os ensinamentos, sejam epidemiológicos ou de vida. Com a sua partida me senti órfã, mas, estimulada pelo seu exemplo, também me senti compromissada em continuar esse trabalho. Levo comigo o seu legado!

Agradeço à Rosalina Jorge Koifman, exemplo de honestidade e determinação, por me acolher como sua orientanda em um momento tão difícil da sua vida e pela disponibilidade para caminhar ao meu lado até o fim dessa jornada. Muito obrigada pelos ensinamentos e orientação.

Agradeço ao Adalberto Miranda-Filho, por literalmente me resgatar em um momento obscuro dessa caminhada, por me fazer acreditar no meu potencial e me apoiar até o fim, mesmo lá da França. Obrigada pela sua amizade e parceria. Você é como um irmão para mim. Conte comigo sempre!

Agradeço à Marise Souto Rebelo, gerente da Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação de Prevenção e Vigilância do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, e, portanto, minha chefe, por compreender minhas ausências por licença capacitação, pela confiança, incentivo e apoio fundamentais para alcançar esta etapa da minha formação.

Agradeço à Jeniffer Dantas por sempre estar disposta a ajudar, por ouvir minhas lamúrias e meus ataques de ansiedade, por dizer palavras de incentivo e me manter sempre com o pensamento positivo. Obrigada por me arrancar algumas gargalhadas, principalmente nos momentos mais inusitados da penúria da coleta de dados. Sua amizade veio na hora certa e tornou tudo mais divertido!

Agradeço ao Antônio Dias Carvalho Júnior do Serviço de Arquivo Médico do Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva por tornar todo o processo de busca de prontuários mais leve. Obrigada pela sua competência e compromisso. Com certeza você fez toda a diferença durante a coleta de dados.

Agradeço aos colegas de trabalho da Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação de Prevenção e Vigilância do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva pela compreensão e apoio durante as minhas ausências por licença capacitação.

Agradeço aos professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca por todo conhecimento compartilhado. Em especial, à Gina Torres Rego Monteiro pela sua disponibilidade em ajudar sempre.

Agradeço à Fundação Oswaldo Cruz, em especial a Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, pela oportunidade de cursar o mestrado e o doutorado em uma instituição tão respeitada no país.

Agradeço a todos que colaboraram direta ou indiretamente para elaboração desta tese.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

O objetivo desta tese foi aprofundar o conhecimento sobre o câncer de tireoide (CT), analisando seu comportamento em coorte populacional e hospitalar. Foram elaborados três artigos científicos. O primeiro foi um estudo do efeito idade-período-coorte (APC) sobre a incidência do CT em Goiânia, Cali, Costa Rica e Quito. A tendência da incidência foi analisada pela variação percentual anual estimada e os modelos APC foram estimados por regressão de Poisson. O segundo artigo foi um estudo descritivo do perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes da rede pública diagnosticados com carcinoma de tireoide no Brasil. Para tal, foi utilizado a base de dados nacional dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC). O terceiro artigo foi uma análise de sobrevida da coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) atendidos no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. Os efeitos dos fatores prognósticos foram analisados seguindo-se o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. O primeiro artigo mostrou uma tendência de aumento da incidência do câncer de tireoide, especialmente para as mulheres em Goiânia (9,2%), Costa Rica (5,7%), Quito (4,0%) e Cali (3,4%), e para os homens em Goiânia (10,0%) e na Costa Rica (3,4%). Os modelos APC mostraram um efeito de período para todas as regiões e ambos os sexos. O segundo artigo mostrou um aumento da proporção de casos diagnosticados nos estádios I, III e IV no estado de São Paulo. Cerca de 63,0% dos casos que chegaram às instituições com diagnóstico levaram mais do que 60 dias para iniciar o tratamento, sendo esse percentual maior na região Norte (84,0%). O terceiro artigo mostrou que a sobrevida específica em 5 anos da coorte de CDT foi de 95,8%. O diagnóstico na faixa etária ≥ 45 anos, a metástase à distância e a linfadenectomia influenciaram negativamente o prognóstico, com HR de 9,9, 18,9 e 6,4, respectivamente. A radioiodoterapia foi um fator de proteção, com magnitude de risco de óbito 84% menor. Os achados desta tese contribuíram para o entendimento de alguns aspectos epidemiológicos relacionados ao CT. O crescimento da incidência parece sofrer influência do aumento da intensidade diagnóstica. É provável que o aumento do diagnóstico do CT não ocorre apenas para tumores em estágio inicial. É possível que questões relacionadas a organização da rede de atenção oncológica contribuíram para o atraso do tratamento. A identificação dos fatores prognósticos associados ao óbito por CT podem contribuir para a avaliação da estratégia terapêutica mais apropriada.

Palavras-chave: Neoplasias da Glândula Tireoide - Epidemiologia. Efeito Período. Vigilância Epidemiológica. Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

The aim of this thesis was better understanding thyroid cancer pattern in a population based level, and follow a hospital-based cohort of patients. This thesis is composed by three articles. The first one was an age-period-cohort study of thyroid incidence in Goiania, Cali, Costa Rica and Quito. Trends were assessed using the estimated annual percentage change (EAPC) and APC models were estimated using Poisson regression. Second part was a descriptive study of hospital-based cohort of patients diagnosed with primary thyroid carcinoma, in Brazil. For this purpose, the national database of the hospital-based cancer registries was used. Third part was a survival analysis of a hospital-based cohort of differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients treated in Brazilian National Cancer Institute (INCA). Survival was estimated by Kaplan-Meier. The effects of variables were analyzed by semi-parametric model of proportion risk of Cox. First part of thesis shows an increased in incidence of thyroid cancer, especially for women in Goiania (9.2%), Costa Rica (5.7%), Quito (4.0%) and Cali (3.4%). Among men, increased were observed in Goiania (10,0%) and Costa Rica (3,4%). In addition, a strong period effect was observed in all region, in both sexes. Second part, it was observed an increased in proportion of cases in stages I, III and IV, in São Paulo state. Around 63% who arrived at institutions with the diagnosis spent more than 60 days to start the treatment, being higher proportion in North region (84.0%). In relation to survival, the conditional probability to survive in five years was 95.8% in the cohort diagnosed to DTC. The diagnosis for those 45 years old and more, distant metastasis, and lymphadenectomy predicted a poor prognosis and high risk of death, HR 9,9, 18,9 e 6,4, respectively. On the other hand, radiotherapy showed an inverse risk to die, 84% less. Our study contributes to the better understand the pattern of thyroid cancer epidemiology. An increasing in incidence is probable in part artefactual relational to an increase in diagnosis. It is likely that increased CT diagnosis does not occur only in early stage tumors. It is possible that questions related to the cancer care network organization contributed to the delay of treatment. In addition, the identification of the prognostic factors associated with death due to thyroid cancer may contribute to the evaluation of the most appropriate therapeutic strategy for each case.

Keywords: Thyroid Neoplasms – Epidemiology. Period Effect. Epidemiological Surveillance. Survival Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1, Fig. 1 -	Temporal trends in age-standardized thyroid cancer incidence rates (world standard population) per 100,000 person-years by sex in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007.....	63
Artigo 1, Fig. 2 -	Age-specific incidence rates (ASRs) of thyroid cancer by period of diagnosis and birth cohort among women in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007. Rates are expressed in logarithmic scale.....	64
Artigo 1, Fig. 3 -	Age-specific incidence rates (ASRs) of thyroid cancer by period of diagnosis and birth cohort among men in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007. Rates are expressed in logarithmic scale.....	65
Artigo 1, Fig. 4 -	Age, period, and cohort effects on the incidence of thyroid cancer among women (blue) and men (blue-green) in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007. RR, rate ratio.....	66
Artigo 2, Figura 1 -	Distribuição proporcional do estadiamento por ano de primeira consulta para o estado de São Paulo, 2000 a 2013.....	86
Artigo 3, Figura 1 -	Curva de Kaplan-Meier exibindo sobrevida específica em 5 anos para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.....	106
Artigo 3, Figura 2 -	Curvas de Kaplan-Meier exibindo o efeito das variáveis sociodemográficas e aquelas relacionadas ao tumor e ao tratamento sobre a sobrevida específica em 5 anos para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide. P-valor correspondente ao teste de log-rank.....	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação clínica dos carcinomas de tireoide.....	24
Quadro 2 - Grupamento por estádios dos carcinomas de tireoide.....	24

LISTA DE TABELAS

Artigo 1, Table 1 -	ASRs and EAPC of Thyroid Cancer by Sex and Female-to-Male Ratios in Cali (Colombia) and Costa Rica From 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) From 1988 to 2007.....	62
Artigo 1, Table 2 -	Goodness of Fit of the Age-Period-Cohort Models for Thyroid Cancer Incidence by Sex in Cali (Colombia) and Costa Rica From 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) From 1988 to 2007.....	67
Artigo 1, Table A1 -	Population Covered by the Population-Based Cancer Registries From Cali, Costa Rica, Goiânia, and Quito Between 2003 and 2007.....	68
Artigo 2, Tabela 1 -	Distribuição das variáveis faixa etária, escolaridade, diagnóstico e tratamento anterior, critério mais importante para o diagnóstico do tumor e tipo histológico segundo sexo dos casos de câncer de tireoide, 2000 a 2013.....	82
Artigo 2, Tabela 2 -	Distribuição das variáveis sexo, faixa etária, estadiamento e primeiro tratamento recebido segundo tipo histológico do câncer de tireoide, 2000 a 2013.....	83
Artigo 2, Tabela 3 -	Matriz do número absoluto de casos de câncer de tireoide segundo Unidade da Federação (UF) do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante versus UF de residência e proporção de casos atendidos na respectiva UF de residência, 2000 a 2013.....	84
Artigo 2, Tabela 4 -	Tempo (em dias) entre primeira consulta e diagnóstico e entre diagnóstico e primeiro tratamento para casos de câncer de tireoide sem diagnóstico e sem tratamento e com diagnóstico e sem tratamento, por região do Registro Hospitalar de Câncer, 2000 a 2013.....	85
Artigo 3, Tabela 1 -	Distribuição das características sociodemográficas e relacionadas ao tumor segundo os tipos histológicos da coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.....	103

Artigo 3, Tabela 2 -	Probabilidade condicional de sobrevida em 5 anos estimada pelo método de Kaplan-Meier e tempo médio de sobrevida segundo características sociodemográficas e relacionadas ao tumor e ao tratamento para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.....	104
Artigo 3, Tabela 3 -	<i>Hazard Ratios</i> brutas e ajustadas, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimadas segundo os modelos de riscos proporcionais de Cox, para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	<i>Age-Period-Cohort</i>
ASR	<i>Age-Standardized Incidence Rates</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CACON	Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CDT	Carcinoma diferenciado da tireoide
CFT	Carcinoma Folicular da Tireoide
CI	<i>Confidence Interval</i>
CI5	<i>Cancer Incidence in Five Continents</i>
CID-O3	Classificação Internacional de Doenças para a Oncologia, 3ª edição
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CPF	Cadastro de Pessoa Física
CPT	Carcinoma Papilífero da Tireoide
EAPC	<i>Estimated Annual Percentage Change</i>
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
EUROCARE	Projeto de pesquisa colaborativa sobre a sobrevida do câncer na Europa
Etc	<i>et cetera</i> , que significa "e outros", "e os restantes", "e outras coisas mais"
F/M	<i>Female to male ratio</i> (razão entre os sexos feminino e masculino)
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HCI	Hospital do Câncer I
HR	<i>Hazard Ratios</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IRHC	IntegradorRHC
IRs	<i>Incidence rates</i>

LOWESS	<i>Locally Weghted Scatterplot Smothing</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PBDEs	<i>Polybrominated Diphenyl Ethers</i> (éteres difenila polibromados)
PCBRs	<i>Population Based Cancer Registries</i>
PHAHs	<i>Polyhalogenated Aromatic Hydrocarbons</i> (hidrocarbonetos aromáticos polihalogenados)
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RR	<i>Rate Ratio</i> (razão de taxa)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SOE	Sem outra especificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	<i>Thyroid Cancer</i>
TNM	<i>Classification of malignant tumours</i> (classificação de tumores malignos)
TSE	Tribunal Superior Eleitoral
TSH	Hormônio tireoestimulante
UF	Unidade da Federação
UNACON	Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
USA	United States of America
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	O CÂNCER DE TIREOIDE.....	21
2.2	INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	30
2.2.1	No mundo	30
2.2.2	No Brasil	32
2.3	TENDÊNCIA DA INCIDÊNCIA E DA MORTALIDADE DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	33
2.4	A SOBREVIDA DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	36
2.5	MÉTODOS DE ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS.....	39
3	JUSTIFICATIVA	45
4	OBJETIVOS	47
4.1	OBJETIVO GERAL.....	47
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
5	ASPECTOS METODOLÓGICOS	48
6	ASPECTOS ÉTICOS	49
7	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	50
7.1	PRIMEIRO ARTIGO DA TESE.....	50
7.2	SEGUNDO ARTIGO DA TESE.....	69
7.3	TERCEIRO ARTIGO DA TESE.....	87
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
	REFERÊNCIAS	110
	APÊNDICE A – LISTA DAS MORFOLOGIAS INCLUÍDAS NO ESTUDO DE SOBREVIDA DA COORTE DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE	121
	APÊNDICE B – ANÁLISE DE RESÍDUOS DE <i>SCHOENFELD</i> E TESTE DE CORRELAÇÃO LINEAR DOS RESÍDUOS DAS COVARIÁVEIS COM O TEMPO DE SOBREVIDA DEMONSTRANDO A PREMISSE DA PROPORCIONALIDADE DAS COVARIÁVEIS NO MODELO FINAL AJUSTADO PARA A COORTE DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE	122

APÊNDICE C – ANÁLISE DE RESÍDUOS MARTINGALE E DEVIANCE IDENTIFICANDO TRÊS OUTLIERS NO MODELO FINAL AJUSTADO PARA A COORTE DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE.....	123
APÊNDICE D – ANÁLISE DE RESÍDUOS ESCORE REPRESENTANDO A MUDANÇA APROXIMADA QUE O PARÂMETRO B SOFRERIA SE CADA OBSERVAÇÃO APRESENTADA FOSSE ELIMINADA DO MODELO FINAL AJUSTADO PARA A COORTE DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE.....	124
ANEXO A – APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA (ENSP/FIOCRUZ) E DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) – PLATAFORMA BRASIL.....	125
ANEXO B – E-MAIL RECEBIDO DO JOURNAL OF GLOBAL ONCOLOGY COMUNICANDO A PUBLICAÇÃO ONLINE DO ARTIGO INTITULADO “THYROID CANCER INCIDENCES FROM SELECTED SOUTH AMERICA POPULATION-BASED CANCER REGISTRIES: AN AGE-PERIOD-COHORT STUDY”.....	126
ANEXO C – SUBMISSÃO DO ARTIGO INTITULADO “MORBIDADE HOSPITALAR DO CÂNCER DE TIREOIDE: ESTUDO DA BASE DOS REGISTROS NO BRASIL” À REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA.....	127

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino e ocupa a oitava posição no *ranking* dos cânceres que acometem as mulheres, representando 2,1% dos 14,1 milhões de casos novos e 0,5% das 8,2 milhões de mortes por câncer estimados para o mundo (FERLAY et al., 2013; KILFOY et al., 2009; RON; SCHNEIDER, 2006).

Existe quatro tipos histológicos distintos que são subdivididos em carcinomas bem diferenciado – que abrange o papilífero e o folicular; pouco diferenciado – que inclui o medular; e indiferenciado – que compreende o anaplásico (DELELLIS, 2004). O carcinoma papilífero da tireoide é o tipo histológico mais comum, seguido do folicular, enquanto o carcinoma medular e o anaplásico são pouco frequentes. Cada tipo histológico tem padrões demográficos, etiológicos e de sobrevida distintos, o que dificulta os estudos sobre esse câncer (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997; HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006).

Para o câncer de tireoide, o único fator de risco consolidado na literatura é a exposição à radiação ionizante durante a infância (UNITED NATIONS, 2013). Os demais fatores de risco estudados, como nível de TSH (hormônio tireoestimulante) sanguíneo, hormônios sexuais, fatores reprodutivos, histórico de nódulos benignos e bócio, hipertireoidismo, padrões dietéticos, obesidade, tabagismo, etilismo e o envolvimento de doenças como tireoidite de Hashimoto na etiologia da neoplasia maligna da tireoide ainda não estão bem estabelecidos (ADJADJ et al., 2003; AOZASA, 1990; DAL MASO et al., 2000; FELDT-RASMUSSEN, 2001; FRANCESCHI et al., 1999; FRENTZEL-BEYME; HELMERT, 2000; HOLLOWELL et al., 2002; KOLONEL et al., 1990; KRASSAS, 2000; LA VECCHIA et al., 1999; LEVI et al., 1991, 1993; MACK et al., 2003; NEGRI et al., 1999; RON et al., 1987; RON; SCHNEIDER, 2006; WANG et al., 1990; YANE et al., 1994; ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002).

Muitos estudos têm relatado um aumento contínuo na incidência do câncer de tireoide nas últimas três décadas, embora com magnitudes variáveis nas diversas regiões do mundo (KILFOY et al., 2009; LA VECCHIA et al., 2015; PELLEGRITI et al., 2013; VACCARELLA et al., 2015). No entanto, as explicações para a observação desta tendência crescente da incidência são controversas. A hipótese de aumento do número de casos novos em virtude do aumento da intensidade diagnóstica é defendida por alguns autores, sob a ótica de que esta tendência coincide com um maior uso e sensibilidade das técnicas diagnósticas para avaliação da tireoide (DAVIES; WELCH, 2006; PELLEGRITI et al., 2013; VACCARELLA et al., 2015).

Enquanto que no final da década de 1970 o diagnóstico por palpação e biópsia se dava apenas em tumores relativamente grandes, em pacientes com massas cervicais visíveis ou sintomas compressivos, no final dos anos 80 o advento da ultrassonografia (USG) e da biópsia guiada por USG possibilitou a detecção e o exame histológico de nódulos milimétricos. Após o ano 2000, um aumento adicional no diagnóstico de câncer de tireoide foi possibilitado por novas tecnologias de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (VACCARELLA et al., 2015). Apesar disso, outros autores acreditam que o aumento observado na tendência da incidência possa ser consequência, também, das mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida (PELLEGRITI et al., 2013).

As taxas de mortalidade por câncer de tireoide são de magnitude muito inferior às de incidência na maioria das regiões do mundo (LA VECCHIA et al., 2015). E, apesar de ter sido observado em alguns países uma tendência de estabilidade ou de aumento, existe uma predominância mundial de declínio da mortalidade (LA VECCHIA et al., 2010, 2015). Assim, nenhum outro câncer tem uma lacuna tão grande entre as magnitudes da incidência e da mortalidade como aquela observada para a neoplasia maligna da tireoide (LA VECCHIA et al., 2015; VACCARELLA et al., 2015).

De maneira geral, dentre todos os cânceres, a sobrevida da neoplasia maligna da tireoide é a melhor, variando entre 80 a 90% em 10 anos. Uma possível hipótese para a observação de uma sobrevida tão elevada decorre do fato da maioria das lesões diagnosticadas serem pequenas, com menor risco de metástase, e de tipos histológicos que têm uma boa evolução, como o carcinoma papilífero. Nesse sentido, a sobrevida do câncer de tireoide varia entre os diversos tipos histológicos, tendo o carcinoma papilífero o melhor prognóstico, seguido pelo folicular. O carcinoma medular e o anaplásico exibem piores prognósticos. Assim, considerando um mesmo tipo histológico, a sobrevida está relacionada inversamente com o tamanho do tumor, o grau de invasão local, a extensão da metástase à distância e a idade ao diagnóstico (PERROS et al., 2014; RON; SCHNEIDER, 2006).

À medida que a maioria dos casos de câncer de tireoide tem boa evolução e apresenta uma excelente sobrevida, o risco de sobrediagnóstico – que é a detecção de doenças que não afetariam a saúde e a sobrevida dos indivíduos – tem sido sugerido (BRITO; MORRIS; MONTORI, 2013; GRODSKI et al., 2008; VACCARELLA et al., 2015, 2016). Entretanto, uma pequena parcela de casos, mesmo diagnosticada com tipos histológicos mais favoráveis, evolui com recorrência local ou regional, metástase à distância e, até mesmo, óbito. Assim, identificar esse pequeno grupo de alto risco, que tem um prognóstico muito ruim tem sido um grande desafio (RON; SCHNEIDER, 2006).

Esta tese foi desenvolvida com base na abordagem de três aspectos epidemiológicos do câncer de tireoide. A análise do efeito idade-período-coorte sobre a incidência da doença foi realizada com o intuito de compreender se, em regiões selecionadas da América do Sul, o aumento da incidência poderia estar associado com a maior intensidade diagnóstica e/ou com a exposição a fatores ambientais. A descrição do perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes diagnosticados com carcinoma de tireoide primário no Brasil foi conduzida mediante a ausência de conhecimento relacionado à situação da assistência pública para a doença no país. Por fim, a análise de sobrevida de uma coorte hospitalar de pacientes com carcinoma diferenciados da tireoide foi realizada, considerando a escassez de estudos que avaliem os fatores que influenciam o óbito, em coortes brasileiras.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O CÂNCER DE TIREOIDE

A glândula tireoide é composta por dois tipos principais de células parenquimatosas: as do epitélio folicular, que concentram iodo e estão envolvidas na produção dos hormônios tireoidianos, e as células C ou parafoliculares, que são produtoras de calcitonina (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997).

Cerca de 95% dos carcinomas de tireoide são originários das células do epitélio folicular, sendo reconhecidos três tipos distintos: o papilífero, o folicular e o anaplásico. O carcinoma medular da tireoide tem origem nas células epiteliais parafoliculares ou células C. Os tumores de tireoide de origem não epitelial, não abordados nesta tese, são pouco frequentes e são agrupados, com exceção dos linfomas malignos, os quais formam uma classe separada (HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006). Cada tipo de câncer de tireoide tem padrão epidemiológico, história natural e prognóstico distintos (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997). No entanto, para fins etiológicos e clínicos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou os carcinomas de tireoide em grupos de acordo com o grau de diferenciação celular em: bem diferenciado (carcinoma papilífero e folicular), pouco diferenciado (carcinoma medular) e indiferenciado (anaplásico) (DELELLIS, 2004). É importante ressaltar que cada categoria dos carcinomas bem-diferenciados possui vários subtipos ou variantes histológicas (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997).

A primeira classificação histológica para tumores de tireoide foi publicada pela OMS em 1974, sendo revisada e modificada em 1988, em virtude do reconhecimento de que as características do núcleo celular eram mais importantes do que os padrões da arquitetura da célula (HEDINGER; WILLIAMS; SOBIN, 1989; HEDINGER; WILLIAMS; SOBIN, 1993). Assim, muitos cânceres previamente classificados como folicular passaram a ser categorizados como variante folicular do carcinoma papilífero. Também os carcinomas de pequenas células, antes classificados como variantes do carcinoma anaplásico, passaram a ser categorizados como linfomas malignos da tireoide (HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006). Como consequência da mudança no critério diagnóstico ocorrida em 1988, observou-se ao longo do tempo um acréscimo de mais de 70% na proporção do carcinoma papilífero de tireoide. No entanto, a literatura também tem atribuído esse fenômeno à suplementação de iodo que ocorre em diversas regiões do mundo e principalmente ao aumento da capacidade de diagnosticar pequenos carcinomas papilíferos, devido ao uso extensivo da ultrassonografia (USG) e da

punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (RON; SCHNEIDER, 2006; VERKOOIJEN et al., 2003).

Os carcinomas de células de Hurthle (oxifílicos) são atribuídos principalmente ao grupo do carcinoma folicular, representando 15 a 20% destes. As variantes oxifílicas do carcinoma papilífero são mais raras, representando cerca de 2% (GÖRGES, 2005; RON; SCHNEIDER, 2006). Esses tumores malignos têm o tratamento dificultado em virtude de as células perderem a capacidade de concentrar o iodo, o que confere um pior prognóstico (RON; SCHNEIDER, 2006).

Enquanto o carcinoma papilífero da tireoide representa entre 50 a 80% dos casos diagnosticados, a frequência do tipo folicular varia entre 15% a 20% (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997; HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006). Supõe-se que a dificuldade na distinção entre a neoplasia folicular benigna e maligna possa ocasionar, de certo modo, sub ou sobrediagnóstico, ao contrário do que ocorre com o carcinoma papilífero, que tem a determinação diagnóstica relativamente fácil (RON; SCHNEIDER, 2006). Por fim, os carcinomas anaplásico e medular representam menos de 10% dos cânceres da tireoide (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997; HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006).

A frequência dos carcinomas diferenciados da tireoide difere entre os sexos em uma razão de 3 mulheres para cada homem. Já o carcinoma medular ocorre igualmente entre os gêneros. A faixa etária média em que ocorre o diagnóstico do carcinoma papilífero é entre meados dos 40 e início dos 50 anos; do folicular e medular é aos 50 anos; e do anaplásico aos 60 anos ou mais. O câncer de tireoide do tipo papilífero é o mais frequente entre crianças e adolescentes (RON; SCHNEIDER, 2006).

Em geral, o câncer de tireoide é assintomático. No entanto, os tumores avançados podem ocasionar rouquidão, tosse, disfagia e metástase para os linfonodos da região cervical (HALL; ADAMI, 2008). Inicialmente, a única maneira de detectar um nódulo de tireoide era por meio da palpação. Porém, um tumor maligno de tireoide não era clinicamente distinguível de um benigno. A palpação de um tumor endurecido, irregular e com linfonodos regionais, aumentava a probabilidade de câncer de tireoide. Mesmo assim, havia necessidade de uma intervenção cirúrgica para confirmar o diagnóstico histopatológico (FRAKER; SKARULIS; LIVOLSI, 1997; HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006).

Nos últimos 30 anos, os avanços em tecnologia diagnóstica para a tireoide incluíram o advento da USG de alta definição e da PAAF guiada por USG. Embora a USG de alta resolução detecte nódulos impalpáveis, ela apenas sugere malignidade, sendo necessária a realização da PAAF para confirmar a suspeita por citologia, possibilitando o diagnóstico de lesões subclínicas

de poucos milímetros (DAVIES; WELCH, 2006; HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006).

O uso da USG para rastreamento do câncer de tireoide tem sido muito discutido, pois embora sua sensibilidade seja alta, a sua especificidade não é, sendo detectados em grande parte nódulos benignos ou cânceres muito pequenos, que são, em sua maioria, clinicamente indolentes (RON; SCHNEIDER, 2006).

A literatura atual tem sugerido que o aumento observado na incidência do câncer de tireoide decorre da expansão do uso da USG e da PAAF (BRITO; MORRIS; MONTORI, 2013; VACCARELLA et al., 2015, 2016). Um novo incremento nesse sobrediagnóstico também pode resultar: do uso da USG para visualizar outras estruturas cervicais que terminam por descobrir nódulos na tireoide não previstos; e da utilização de outras tecnologias de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, com indicação médica relacionada ou não com sintomas tireoidianos (RON; SCHNEIDER, 2006; VACCARELLA et al., 2015).

Como o advento da PAAF influenciou os padrões epidemiológicos ainda é incerto. Sabe-se que casos de nódulos malignos, localizados no interior de um bócio multinodular, são agora identificados como cânceres e removidos. Em contrapartida, antes da PAAF, alguns microcarcinomas eram descobertos acidentalmente pela remoção da tireoide em consequência de um grande nódulo benigno. Atualmente, pode-se deixar escapar alguns destes microcarcinomas, já que a PAAF de um grande nódulo previne a intervenção cirúrgica (RON; SCHNEIDER, 2006).

Para o estadiamento dos carcinomas de tireoide, são levados em consideração o tipo histológico, a idade e a classificação clínica do tumor – TNM (Quadro 1). Juntas, estas informações permitem o agrupamento por estádios (Quadro 2), que tem como objetivo: determinar a extensão da doença, fundamentar o planejamento terapêutico, subsidiar o prognóstico, auxiliar na avaliação dos resultados do tratamento, facilitar a troca de informação entre os centros de tratamento e contribuir para a pesquisa contínua do câncer de tireoide (SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2012).

Quadro 1 - Classificação clínica dos carcinomas de tireoide

T - Tumor primário	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado à tireoide.
T2	Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide.
T3	Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide, ou qualquer tumor com extensão extra tireoidiana mínima.
T4a	Tumor que se estende além da cápsula da tireoide e invade qualquer uma das seguintes estruturas: tecido subcutâneo mole, laringe, traqueia, esôfago e nervo laríngeo recorrente.
T4b	Tumor que invade fáscia pré-vertebral, vasos mediastinais ou artéria carótida adjacente.
T4a*	Somente para carcinoma anaplásico, tendo o tumor qualquer tamanho, porém limitado à tireoide (considerados cirurgicamente ressecável).
T4b*	Somente para carcinoma anaplásico, tendo o tumor qualquer tamanho, porém que se estende além da cápsula da tireoide (considerado cirurgicamente irressecável).
Nota: Tumores multifocais de todos os tipos histológicos devem ser designados (m), por exemplo T2(m).	
* Todos os carcinomas indiferenciados/anaplásicos de tireoide são considerados T4.	
N - Linfonodos regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais.
N1	Metástase em linfonodos regionais.
N1a	Metástase no nível VI (linfonodos pré-traqueal e paratraqueal, incluindo pré-laríngeo e o de <i>Delphian</i>).
N1b	Metástase em outro linfonodo cervical unilateral, bilateral ou contralateral, ou em linfonodo mediastinal superior.
M - Metástase à distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
M0	Ausência de metástase à distância.
M1	Metástase à distância.

Fonte: SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2012.

Quadro 2 - Grupamento por estádios dos carcinomas de tireoide

Papilífero ou folicular abaixo de 45 anos			
Estádio I	Qualquer T	Qualquer N	M0
Estádio II	Qualquer T	Qualquer N	M1
Papilífero ou folicular com 45 anos ou mais e medular			
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1
Anaplásico (todos os casos são estágio IV)			
Estádio IVA	T4a	Qualquer	N M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2012.

Os principais tratamentos para o câncer de tireoide são a cirurgia, na maioria das vezes a tireoidectomia total com ou sem remoção dos linfonodos regionais, e a ablação do tecido tireoidiano com iodo radioativo (I^{131}). Existem muitas questões acerca do melhor tratamento a ser instituído, já que o excelente prognóstico da maioria dos casos impossibilita a condução de estudos controlados. No entanto, há um consenso acerca do tratamento dos casos de alto risco, nos quais o objetivo é a ablação de todo o tecido tireoidiano pela combinação de cirurgia e iodo radioativo, sendo os níveis de tireoglobulina sanguínea a medida que confirma o sucesso da terapia, uma vez que é uma proteína produzida exclusivamente pelas células foliculares da tireoide. Mesmo quando a ablação não é completamente bem-sucedida, o prognóstico permanece excelente em muitos casos, contribuindo para as divergências a respeito da melhor abordagem terapêutica (HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006).

Vários fatores de risco para o câncer de tireoide têm sido estudados, mas nem todos estão bem estabelecidos. Dentre aqueles relacionados ao indivíduo, inclui-se o alto nível de TSH sanguíneo. O TSH é um hormônio produzido pela hipófise que estimula a tireoide a produzir os hormônios tireoidianos. Assim, acredita-se que o TSH elevado pode estar associado ao crescimento da tireoide e conseqüentemente ao aumento do risco de desenvolver o carcinoma tireoidiano. Apesar desta plausibilidade, esta associação ainda não foi bem consolidada. Sabe-se que o nível de TSH é maior no sexo feminino do que no masculino, e entre as mulheres sua secreção é aumentada durante a puberdade, a gravidez e o uso de contraceptivo oral, sendo assim uma possível via de interação com outros fatores de risco. O nível de TSH também pode aumentar após a tireoidectomia parcial para tratamento de doenças benignas da tireoide e depois da radiação cervical (HOLLOWELL et al., 2002; RON; SCHNEIDER, 2006).

Como o câncer de tireoide é mais comumente observado em mulheres, as hipóteses de envolvimento dos hormônios sexuais (principalmente do estrogênio) e da interação com os níveis de TSH têm sido levantadas. Os motivos destas suspeitas se dão pela maior ocorrência de câncer de tireoide na idade reprodutiva; pela observação da glândula se tornar aumentada durante a puberdade, a menstruação e a gravidez; e pelo fato dos receptores de estrogênios serem altamente expressados pelos carcinomas tireoidianos (KRASSAS, 2000; RON; SCHNEIDER, 2006; YANE et al., 1994). Neste sentido, alguns fatores reprodutivos têm sido associados com um maior risco para o câncer de tireoide, como a idade da menarca mais tardia, a paridade (embora o risco não aumente conforme o número de filhos), a idade ao primeiro nascimento, o aborto espontâneo (como desfecho da primeira gestação), a infertilidade (associada ao uso de drogas para tratá-la), a menopausa artificial, o uso de contraceptivos orais

(sendo o maior risco encontrado quando o uso é atual) e o uso de medicações supressoras da lactação. No entanto, tanto a influência dos fatores hormonais quanto os efeitos dos fatores reprodutivos na etiologia do câncer de tireoide são relativamente fracos e inconsistentes. As associações um pouco mais fortes têm sido encontradas em mulheres jovens (KOLONEL et al., 1990; LA VECCHIA et al., 1999; LEVI et al., 1993; NEGRI et al., 1999).

Em contrapartida, o histórico de nódulos benignos da tireoide e bócio tem sido fortemente associado tanto com o carcinoma papilífero quanto com o folicular. As magnitudes destas associações, descritas por alguns estudos caso-controle (FRANCESCHI et al., 1999; LEVI et al., 1991), são acima de 10 para nódulos benignos e maior do que 5 para bócio. O risco ainda é alto 2 a 4 anos depois do diagnóstico do nódulo benigno e assim permanece após 10 anos, indicando que o acompanhamento médico não é a única razão para o aumento do risco (FRANCESCHI et al., 1999). De fato, com exceção da exposição à radiação na infância, o histórico de nódulos benignos é o fator de risco mais importante para o câncer de tireoide, podendo esta associação refletir uma relação causal verdadeira, uma lesão precursora, um efeito do tratamento de doenças benignas, uma maior vigilância médica, ou um erro no diagnóstico de neoplasias malignas precoces, sendo necessário um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos neste relacionamento (FRANCESCHI et al., 1999; LEVI et al., 1991; RON; SCHNEIDER, 2006).

O papel do hipertireoidismo na etiologia do câncer de tireoide é incerto, pois há divergências nos achados com relação a uma associação estatisticamente significativa (FRANCESCHI et al., 1999; MACK et al., 1999). Uma análise agrupada mostrou uma relação entre o histórico de hipertireoidismo e o câncer de tireoide (FRANCESCHI et al., 1999). No entanto, quando ajustado pelo histórico de bócio, a magnitude desta associação diminuiu. Além disso, o risco de câncer de tireoide foi maior dentro dos dois anos após o diagnóstico de hipertireoidismo, e diminuiu com o aumento da idade em que o hipertireoidismo foi diagnosticado (FRANCESCHI et al., 1999).

O hipotireoidismo não tem sido associado com o câncer de tireoide (FRANCESCHI et al., 1999; RON; SCHNEIDER, 2006). Apesar disso, especula-se que exista uma associação entre a tireoidite de Hashimoto, que é uma doença frequentemente acompanhada de anos de hipotireoidismo subclínico e consequentes níveis elevados de TSH, e o câncer de tireoide. Entretanto, nenhuma evidência consistente tem sido encontrada, a não ser um excesso de risco de linfoma de tireoide em pacientes com tireoidite de Hashimoto (AOZASA, 1990; RON; SCHNEIDER, 2006).

Dentre outras doenças relacionada ao câncer de tireoide está o câncer de mama. Assim, mulheres com câncer de mama apresentam um maior risco para desenvolver câncer de tireoide e vice-versa (ADJADJ et al., 2003; HARVEY; BRINTON, 1985; RON et al., 1984). Isto ocorre provavelmente porque ambas as condições são suscetíveis aos efeitos carcinogênicos da radiação ionizante e das variações hormonais. Também os indivíduos que tiveram câncer na infância, câncer renal ou doença de Hodgkin têm um risco aumentado para desenvolverem câncer de tireoide, possivelmente devido à radiação recebida no tratamento destas enfermidades (RON; SCHNEIDER, 2006). Em contrapartida, os indivíduos com câncer de tireoide, principalmente os mais jovens, têm um maior risco para desenvolver outras neoplasias malignas secundárias como leucemia, linfoma não Hodgkin, melanoma, cânceres da glândula salivar, do trato digestivo, do rim, dos ossos, dos órgãos genitais masculinos, do cérebro, do sistema nervoso e das glândulas endócrinas (RON; SCHNEIDER, 2006; RONCKERS; MCCARRON; RON, 2005; RUBINO et al., 2003). Acredita-se que o I^{131} utilizado no tratamento do câncer de tireoide possa ter um papel fundamental no mecanismo de desenvolvimento desses tumores malignos secundários (RON; SCHNEIDER, 2006; RUBINO et al., 2003).

Existe também a questão da herança genética, que engloba 20% dos carcinomas medulares e 3 a 7% dos papilíferos e foliculares. Quando resultam de síndromes hereditárias, esses cânceres tendem a ser mais agressivos, ocorrer em idades precoces e frequentemente serem multicêntricos (BLOCK et al., 1967; HEMMINKI; DONG, 2000; RON; SCHNEIDER, 2006).

Dentre os fatores de risco relacionados com a exposição ambiental, a radiação ionizante é a mais claramente associada com o câncer de tireoide. No entanto, enquanto a exposição à radiação ionizante (tanto a radiação externa quanto a interna com I^{131}) durante a infância e o risco de carcinomas de tireoide têm uma associação positiva consolidada, aquela que ocorre durante a idade adulta ainda não está bem estabelecida. A tireoide da criança é altamente sensível aos efeitos carcinogênicos da radiação ionizante externa, possivelmente devido à alta taxa de divisão celular (RON et al., 1995; RON; SCHNEIDER, 2006; UNITED NATIONS, 2013). Após a exposição à radiação durante a infância, o risco de câncer de tireoide permanece alto ao longo da vida, podendo estabilizar ou reduzir depois de cerca de 15 a 30 anos. A associação entre exposição à radiação na infância e câncer de tireoide tem sido mostrada para ambos os sexos, com um risco maior para as mulheres (RON et al., 1995; RON; SCHNEIDER, 2006).

Os hormônios da tireoide são cruciais para o funcionamento de diversos tecidos corporais. Desta maneira, qualquer desordem da tireoide afeta os fatores antropométricos, como

peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Também o IMC pode afetar a exigência por iodo e indiretamente aumentar o risco de câncer de tireoide (DAL MASO et al., 2009; FRANCESCHI; DAL MASO, 1999). Assim, tem sido sugerido uma relação entre os fatores antropométricos e o risco de câncer de tireoide (IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CANCER-PREVENTIVE, 2002). Uma análise conjunta de dados individuais de doze estudos de caso-controle sobre o assunto mostrou uma associação positiva fraca do câncer de tireoide com altura e com IMC entre as mulheres. Entre os homens foi descrito apenas uma associação moderada entre câncer de tireoide e altura (DAL MASO et al., 2000). Um estudo de coorte, conduzido na Califórnia, não encontrou associação entre peso, altura e IMC e o risco de câncer de tireoide (IRIBARREN et al., 2001). No entanto, um estudo norueguês descreveu um risco maior de câncer de tireoide com o aumento da altura e do IMC em ambos os sexos (ENGELAND et al., 2006). A associação do câncer de tireoide com altura entre mulheres e homens pode indicar uma potencial influência de alguns fatores de crescimento ou hormonais na infância e na adolescência, mas o real papel destes na carcinogênese da tireoide ainda não está definido (THISSEN; KETELSLEGGERS; UNDERWOOD, 1994; VELLA et al., 2001).

Sabe-se que o iodo é essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos, e a sua deficiência é associada com uma série de doenças benignas da tireoide. No entanto, o seu papel na carcinogênese ainda é incerto. Alguns achados contraditórios sugerem altas taxas de incidência tanto em áreas deficientes quanto naquelas em que há suplementação de iodo (BELFIORE et al., 1992; FELDT-RASMUSSEN, 2001; GOODMAN; YOSHIZAWA; KOLONEL, 1988; WILLIAMS et al., 1977). Isto pode decorrer de diferenças observadas no tipo histológico encontrado em cada região. As regiões deficientes de iodo apresentam maior risco para o carcinoma folicular e anaplásico, enquanto que aquelas com suplementação têm sido associadas a uma maior frequência do tipo papilífero. Entretanto, as regiões que suplementam iodo são provavelmente aquelas com melhor acesso aos serviços de saúde, o que pode contribuir para um maior diagnóstico do carcinoma papilífero. Assim, a deficiência ou a suplementação de iodo na dieta aumenta a frequência de um tipo histológico enquanto diminui de outro, o que resulta em pouca ou nenhuma mudança na incidência da doença (FELDT-RASMUSSEN, 2001; FRANCESCHI, 1998; RON; SCHNEIDER, 2006).

O alto consumo de diversos vegetais, frutas e grãos tem sido relacionado com nenhum ou com um efeito protetor elevado para o câncer de tireoide. No entanto, o alto consumo de tomates e pimenta vermelha foi associado com um aumento significativo no risco, provavelmente devido à exposição a pesticidas (FRENTZEL-BEYME; HELMERT, 2000). Já

a alta ingestão de alho e cebola foi relacionado com um baixo risco de nódulos tireoidianos (WANG et al., 1990). Sabe-se que os vegetais crucíferos contêm flavonas, isotiocianatos e fenóis que aumentam a atividade das enzimas envolvidas na desintoxicação dos carcinógenos, inibindo o desenvolvimento do câncer, além de carotenoides e outros antioxidantes. No entanto, os vegetais também têm tioglicosídeos que podem ser degradadas para formas goitrogênicas, ou seja, que suprimem a função da tireoide. Os flavonoides encontrados em diversas frutas, vegetais e grãos têm efeito antiproliferativo nos tumores, apesar de serem capazes de inibir a síntese dos hormônios tireoidianos e a deiodinação. Os fitoestrógenos são compostos estrogênicos naturais que têm efeito antiestrogênico e podem ter atividade protetora (FRENTZEL-BEYME; HELMERT, 2000; RON; SCHNEIDER, 2006).

Outros fatores de risco relacionados à dieta e não consolidados na literatura são o selênio sérico e o consumo de vitamina D. O selênio é um metal traço importante no metabolismo do hormônio tireoidiano, pois ele é fundamental para o funcionamento de algumas enzimas que removem o iodo da tiroxina e de seus metabólitos, além de prevenir o dano da glândula ocasionado pelo excesso de iodo (RON; SCHNEIDER, 2006; ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002). Já o consumo de vitamina D foi associado significativamente com o carcinoma medular, pois ela aumenta a atividade das células C, elevando a produção de calcitonina, podendo promover a hiperplasia das mesmas como uma lesão precursora (RON et al., 1987; RON; SCHNEIDER, 2006).

Entre o tabagismo e o câncer de tireoide tem sido observado uma associação inversa. Indivíduos que nunca fumaram têm uma frequência maior de carcinoma papilífero e folicular, sendo observado risco significativamente menor entre fumantes atuais quando comparados com nunca fumantes. Além disso, parece haver um efeito dose resposta inverso, diminuindo o risco de câncer de tireoide com o aumento no número de maços por ano, cigarros por dia e anos de tabagismo (MACK et al., 2003). A plausibilidade biológica proposta para esses achados é decorrente do fato de o tabagismo: reduzir os níveis de TSH; diminuir o peso corporal; e gerar efeitos antiestrogênicos (DAL MASO et al., 2000). Já o etilismo apresenta uma associação positiva com o câncer de tireoide, talvez porque o álcool induza a secreção de TSH. Por fim, o consumo de café parece promover um efeito protetor para o desenvolvimento do câncer de tireoide (FRENTZEL-BEYME; HELMERT, 2000). Estas observações do consumo de tabaco, álcool e café ainda não estão completamente consolidadas na literatura.

O papel das exposições ocupacionais na etiologia do câncer de tireoide ainda é incerto e necessita ser mais estudado. Nos Estados Unidos, Sigurdson e colaboradores (2003) encontraram uma incidência de câncer de tireoide maior do que a esperada entre os tecnólogos

em radiologia comparado com a taxa observada na população geral. Já Ivanov e colaboradores (1997) não encontraram um risco significativo para câncer de tireoide entre os liquidadores do acidente de Chernobyl, que foram expostos a diversos níveis de radiação gama. Entretanto, indivíduos que trabalham no processamento de madeira, celulose e na fabricação de papel, tiveram um risco de câncer de tireoide aumentado em 2,5 vezes (FINCHAM et al., 2000). Outros estudos sugerem um efeito da exposição ocupacional a hidrocarbonetos (CARSTENSEN et al., 1990), sílica (FILLMORE; PETRALIA; DOSEMEDI, 1999) e produtos químicos agrícolas (SOKIC et al., 1994). Acredita-se que alguns produtos químicos, além de terem potencial mutagênico, atuem como disruptores endócrinos, a medida que aumentam a secreção de TSH (RON; SCHNEIDER, 2006).

2.2 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DE TIREOIDE

As taxas de incidência e de mortalidade do câncer de tireoide mensuram diferentes aspectos da doença. A incidência é fortemente ponderada pelas mulheres jovens com carcinoma papilífero e folicular. Já a mortalidade reflete mulheres e homens mais velhos com uma maior proporção de carcinomas anaplásico (RON; SCHNEIDER, 2006).

2.2.1 No mundo

As estimativas para 2012 apontaram 298.102 casos novos de neoplasia maligna da tireoide em nível mundial, representando 2,1% de todos os cânceres e uma taxa de incidência de 4,0 por 100.000 habitantes. Quando observadas por sexo, estas estimativas revelaram que o câncer de tireoide representou 0,9% de todos os cânceres que acometem os homens e 3,5% de todos aqueles que atingem as mulheres, com taxas de incidência de 1,9 e de 6,1 por 100.000, respectivamente (FERLAY et al., 2013). Em ambos os sexos, as taxas de incidência são maiores nos países de alta renda quando comparadas aqueles de baixa/média renda (LA VECCHIA et al., 2015).

Mundialmente, são observadas algumas diferenças geográficas na incidência do câncer de tireoide. No período 2003-2007, entre as mulheres, em Gwangju, na República da Coreia, foi observada a taxa de incidência mais alta (70,7 casos por 100.000), enquanto que o município de Yanting, na China, foi onde se observou o coeficiente mais baixo (0,1 casos por 100.000). Entre os homens, também em Gwangju foi observada a taxa de incidência mais alta (13,2 casos

por 100.000), sendo o coeficiente mais baixo também encontrado no município de Yanting, na China (0,1 casos por 100.000) (FORMAN et al., 2014).

De acordo com o *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute* (RIES et al., 2008), baseado nos dados de 2009 a 2013, provenientes de 18 RCBP dos Estados Unidos, para 2016 foram estimados 64.300 casos novos de neoplasia maligna da tireoide, o que representa 3,8% de todos os novos cânceres diagnosticados e uma taxa de incidência padronizada por idade de 13,9/100.000 para ambos os sexos, sendo 6,9/100.000 para os homens e 20,6/100.000 para as mulheres.

Para o câncer de tireoide, as comparações internacionais são complexas e sujeitas a grande diversidade no diagnóstico e na determinação da doença (LA VECCHIA et al., 2015; RON; SCHNEIDER, 2006). Assim, as maiores taxas de incidência são encontradas nos países de alta renda, quando comparados aos de média e baixa rendas. Esta diferença na incidência entre as diversas regiões do mundo pode ser superior a dez vezes em alguns casos, sendo a maior variação observada no sexo feminino (FORMAN et al., 2014).

Algumas possíveis explicações para as diferenças geográficas observadas incluem a associação com regiões de bócio endêmico, de padrões dietéticos distintos e, principalmente, de diferentes padrões de assistência à saúde. Também, nas áreas de baixa incidência, as taxas específicas por sexo são baseadas em poucos casos, o que as tornam instáveis. Além disso, alguns destes RCBP podem ter problemas de incompletude dos dados (RON; SCHNEIDER, 2006).

Entre os países nórdicos, onde o padrão de assistência à saúde é similar, reduzindo em parte as limitações relacionadas com as comparações internacionais, a incidência do câncer de tireoide varia, com uma diferença entre os países de maior (Islândia) e de menor taxa (Dinamarca) de três vezes entre as mulheres (12,0/100.000 e 3,5/100.000) e de duas vezes entre os homens (3,5/100.000 e 1,3/100.000) (FORMAN et al., 2014). As razões para estas diferenças encontradas são desconhecidas, embora as diferenças na ingestão de iodo possam desempenhar algum papel (RON; SCHNEIDER, 2006).

Os coeficientes de mortalidade para o câncer de tireoide são mais baixos, e apesar de variar conforme as diversas regiões do mundo, são mais estáveis. Para 2012, foi previsto 39.771 óbitos, o que representa 0,5% de todas as mortes por câncer no mundo, com uma taxa de mortalidade de 0,5/100.000. Para o sexo masculino, o óbito pela neoplasia maligna de tireoide representa 0,3% de todas as mortes por câncer e para as mulheres 0,8%, com taxas de mortalidade de 0,3/100.000 e 0,6/100.000, respectivamente (FERLAY et al., 2013). Nos Estados Unidos, foram estimadas 1.980 mortes para 2016, com uma taxa de mortalidade

ajustada por idade igual para ambos os sexos, com uma magnitude de 0,5/100.000 (RIES et al., 2008).

2.2.2 No Brasil

Segundo dados do projeto Globocan (FERLAY et al., 2013), para 2012 foram previstos para o Brasil 13.877 casos novos da neoplasia maligna da tireoide, o que significa 3,2% de todos os cânceres diagnosticados e uma taxa de incidência de 6,4/100.000 habitantes.

Entre as neoplasias malignas que acomete as mulheres e homens brasileiros, o câncer de tireoide representa 5,3% e 1,2%, respectivamente. A taxa de incidência estimada para 2012 foi de 5,3/100.000 mulheres e de 2,5/100.000 homens (FERLAY et al., 2013).

De acordo com os dados do *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5), volume X (FORMAN et al., 2014), nos RCBP brasileiros selecionados, as taxas de incidência para o câncer de tireoide no sexo feminino variaram muito, sendo de 20,9/100.000 em São Paulo, 18,6/100.000 em Aracajú, 14,8/100.000 em Goiânia, 8,7/100.000 em Fortaleza, 7,8/100.000 em Belo Horizonte e 4,5/100.000 em Cuiabá. Para os homens os coeficientes apresentaram-se mais estáveis, com taxa de 5,2/100.000 em Aracajú, 5,0/100.000 em São Paulo, 3,1/100.000 em Goiânia, 2,3/100.000 em Belo Horizonte, 1,7/100.000 em Fortaleza e 1,1/100.000 em Cuiabá.

As estimativas para 2012 mostraram uma previsão de 775 óbitos por câncer de tireoide para o Brasil, o que representa 0,3% de todas as mortes por câncer no país e uma taxa de mortalidade de 0,3/100.000. A neoplasia maligna da tireoide representa 0,2% de todos os óbitos por câncer entre os homens e 0,5% entre as mulheres, com coeficientes de mortalidade de 0,3 e 0,4 por 100.000, respectivamente (FERLAY et al., 2013).

Em virtude da sobrevida a longo prazo ser muito boa para a grande maioria dos indivíduos com câncer de tireoide, o número de casos incidentes previstos para 2012 para o Brasil foi cerca de 18 vezes maior do que o de mortes. Dessa maneira, a prevalência do câncer de tireoide é mais alta do que seria esperado, com base nas taxas de incidência.

Guimarães e colaboradores (2013) observaram que a mortalidade por câncer de tireoide no Brasil é menor em indivíduos de 20 a 39 anos, sem diferença de magnitude entre os gêneros. No entanto, as taxas crescem progressivamente entre aqueles de 40-59 anos e de 60 anos e mais, com um aumento significativamente maior entre as mulheres (GUIMARÃES et al., 2013). A ocorrência das maiores taxas de mortalidade em indivíduos de 60 anos e mais se deve, em parte, aos carcinomas anaplásicos da tireoide, que acometem mais comumente os indivíduos idosos e têm altas taxas de letalidade.

2.3 TENDÊNCIA DA INCIDÊNCIA E DA MORTALIDADE DO CÂNCER DE TIREOIDE

De forma geral, tem sido descrito na literatura uma tendência de aumento substancial da incidência do câncer de tireoide, em ambos os sexos, nas últimas três décadas em vários países (ASCHEBROOK-KILFOY et al., 2011; BURGESS, 2002; CHEN; JEMAL; WARD, 2009; COLONNA et al., 2002; CRAMER et al., 2010; DAL MASO et al., 2011; SILVA; SWERDLOW, 1993; KENT et al., 2007; KILFOY et al., 2009; LA VECCHIA et al., 2015; LI et al., 2013; LIU et al., 2001; MCNALLY et al., 2012; VEIGA et al., 2013; ZHENG et al., 1996; ZHU et al., 2009). Segundo projeções feitas por Rahib e colaboradores (2014), o câncer de tireoide poderá se tornar o quarto câncer mais frequente em 2030 nos Estados Unidos, caso este padrão de aumento seja mantido. Apenas para a Suécia e para as mulheres da Noruega a tendência da incidência do câncer de tireoide tem diminuído (KILFOY et al., 2009).

Esse padrão de crescimento observado nas diversas regiões do mundo parece ocorrer devido, quase que exclusivamente, ao aumento constante das taxas de incidência dos carcinomas papilíferos (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2007; BURGESS, 2002; COLONNA et al., 2002; CRAMER et al., 2010; ENEWOLD et al., 2009; VERKOOIJEN et al., 2003; ZHENG et al., 1996), já que em um período de tempo similar, o carcinoma folicular aumentou levemente em alguns, mas não em todos os países (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2007; BURGESS, 2002; COLONNA et al., 2002). A tendência da incidência para os carcinomas medular e anaplásico não está muito esclarecida pela literatura. O carcinoma medular parece ter tido um aumento mais modesto da tendência (CRAMER et al., 2010), enquanto que o anaplásico tem apresentado queda (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2007). Alguns estudos propuseram que a maior detecção de carcinomas diferenciados pequenos foi, em grande parte, responsável pelo crescimento observado na tendência do câncer de tireoide (DAVIES; WELCH, 2006; KENT et al., 2007). Entretanto, outros autores descreveram que o aumento da incidência ocorreu para todos os tamanhos de tumores (CRAMER et al., 2010; ENEWOLD et al., 2009; SPRAGUE; WARREN ANDERSEN; TRENTAM-DIETZ, 2008; ZHU et al., 2009) e para todos os estádios (SIMARD et al., 2012).

De maneira geral, o câncer de tireoide tem uma distribuição etária incomum, com um padrão que se encontra entre aquele observado para os cânceres da infância e da idade adulta. Assim, normalmente cerca de 25% de todos os cânceres de tireoide ocorrem em menores de 35 anos e a incidência aumenta lentamente com a idade, com uma mediana ao diagnóstico de aproximadamente 46 anos (RON; SCHNEIDER, 2006).

Além das mulheres exibirem uma incidência mais alta que a dos homens, a tendência das taxas parece aumentar mais rapidamente no sexo feminino que no masculino (ENEWOLD et al., 2009). A razão de taxas entre os sexos feminino e masculino (F/M) é alta na adolescência, sendo a magnitude em torno de 3, e vai aumentando nos anos reprodutivos até alcançar a menopausa, quando começa a declinar, pois a incidência da doença nos homens continua a crescer até cerca de 70 anos de idade, diminuindo a razão F/M para aproximadamente 1,3 (DAL MASO et al., 2011; RON; SCHNEIDER, 2006).

Com relação aos indicadores socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde, também parece haver uma relação entre estes e o crescimento observado na incidência do câncer de tireoide. Assim, Sprague e colaboradores (2008) descreveram que em Wisconsin, nos Estados Unidos, houve um aumento da taxa de incidência do câncer de tireoide de acordo com o aumento percentual de alguns indicadores socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde, como a renda familiar, o grau de escolaridade e o seguro saúde.

As explicações para a observação do padrão de aumento da incidência nas diferentes regiões do mundo são controversas. Basicamente, dois motivos principais têm sido descritos: a de que o aumento seja real, ocasionado por mudanças nas exposições ambientais e no estilo de vida; e a de que o aumento seja aparente, causado pelo aumento da intensidade diagnóstica (PELLEGRITI et al., 2013).

O crescimento da incidência como artefato do aumento da intensidade diagnóstica leva ao risco de sobrediagnóstico que tem sido fortemente sugerido a partir do momento que o câncer de tireoide progride muito lentamente, gera sintomas apenas quando avançado e raramente causa a morte (PELLEGRITI et al., 2013). Alguns estudos corroboram com esta hipótese de aumento artefactual da incidência. Dal Maso e colaboradores (2011) descreveram que o aumento da incidência do câncer de tireoide observado na Itália se deu grandemente a um forte efeito de período. Vaccarella e colaboradores (2015) demonstraram que nos países de alta renda a grande proporção de casos diagnosticados de câncer de tireoide eram provavelmente devido ao sobrediagnóstico. Além disso, esses autores observaram que esta proporção aumentou progressivamente ao longo do tempo e afirmaram que possivelmente aumentará ainda mais nos próximos anos.

A questão de diagnosticar e tratar um grande número de neoplasias malignas que não afetariam a saúde e a sobrevida do paciente é de relevância médica e socioeconômica, uma vez que uma terapêutica desnecessária, além de conferir pouco benefício, gera uma morbidade permanente associada a tireoidectomia e a reposição de hormônio tireoidiano, que devem ser consideradas, especialmente nas mulheres jovens (DAL MASO et al., 2011; PELLEGRITI et

al., 2013). Por outro lado, o câncer de tireoide uma vez diagnosticado, mesmo sendo um tumor pequeno e com características clínicas aparentemente de baixo risco, possui alguma margem de incerteza com relação a recorrência, a metástase e ao óbito, colocando médicos e pacientes num dilema difícil. Além disso, a maioria dos pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide, mesmo microcarcinomas, optam por cirurgia imediata em detrimento de uma abordagem de vigilância médica sem intervenção cirúrgica. Assim, o uso de marcadores biológicos e moleculares específicos para estimar com maior acurácia se a neoplasia maligna de tireoide subclínica permanecerá estacionária ou progredirá para um desfecho adverso é uma prioridade para evitar o sobrediagnóstico e o supertratamento (PELLEGRITI et al., 2013).

A hipótese de que o aumento da detecção do câncer de tireoide não é a única causa do aumento da incidência tem sido levantada na medida que as taxas ajustadas por idade tem crescido mais rapidamente nas mulheres do que nos homens (ENEWOLD et al., 2009; ZHU et al., 2009) e um forte efeito de coorte de nascimento tem sido descrito, possivelmente refletindo mudanças nos fatores de risco (LIU et al., 2001; ZHENG et al., 1996; ZHU et al., 2009). Apesar de não poder ser descartado a possibilidade da intensidade diagnóstica ser desigual entre os gêneros e faixas etárias, a diferença secular existente na tendência da incidência entre os sexos sugere que o aumento na detecção não é a única causa do crescimento na incidência por câncer de tireoide. Neste sentido, o aumento da exposição à radiação ionizante, relacionado principalmente aos procedimentos médicos diagnósticos, é possivelmente o fator de risco que mais contribui para o crescimento observado na tendência da incidência (PELLEGRITI et al., 2013). O estudo de Mettler e colaboradores (2008) mostrou que, nos Estados Unidos, a dose de radiação individual dobrou entre 1980 e 2006, sendo grande parte deste aumento devido a exposição aos procedimentos médicos diagnósticos. Apesar de não haver evidências consolidadas na literatura, o efeito carcinogênico da alimentação, do estilo de vida e dos poluentes ambientais no aumento da incidência do câncer de tireoide não pode ser descartado.

A tendência da mortalidade por câncer de tireoide é de queda em quase todas as regiões do mundo. La Vecchia e colaboradores (2015) avaliaram a tendência da mortalidade do câncer de tireoide em diversos países e observaram um padrão de queda para os homens nas últimas décadas, com exceção dos Estados Unidos, que apresentou redução até meados de 1980 e aumento posterior, e Espanha, que exibiu aumento até o início dos anos 90 e estabilidade subsequente. Também para as mulheres, a tendência foi de queda para a maioria das regiões analisadas, exceto no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Austrália, onde a mortalidade declinou até o final das décadas de 80 e 90 e se estabilizou ou mesmo aumentou posteriormente. No Brasil, há uma tendência de queda da mortalidade para homens e mulheres (COELI et al.,

2005; GUIMARÃES et al., 2013). Quando avaliado por grupos etários, esta redução é estatisticamente significativa para as mulheres de 20-39 e de 40-49 anos e para os homens de 40-59 anos (GUIMARÃES et al., 2013). A tendência de queda da mortalidade pode ser explicada pelo diagnóstico precoce e melhor tratamento de tumores malignos de alto risco ao longo do tempo (LA VECCHIA et al., 2015).

As divergências encontradas entre as tendências da incidência e da mortalidade são consequências do comportamento indolente da maioria dos cânceres de tireoide diagnosticados, afetando a mortalidade muitos anos depois do aumento da incidência (PELLEGRITI et al., 2013).

2.4 A SOBREVIDA DO CÂNCER DE TIREOIDE

Quando comparada com qualquer outro sítio de câncer, a sobrevida da neoplasia maligna da tireoide é a melhor (GÖRGES, 2005; RON; SCHNEIDER, 2006). Uma possível razão para esta observação decorre do fato da maior incidência da doença se dar em tipos histológicos com bom prognóstico e tratamento efetivo, mais especificamente o papilífero e o folicular (RON; SCHNEIDER, 2006). Dados os avanços nas tecnologias diagnósticas nas últimas décadas, também esse melhor prognóstico poderia ser consequência do aumento do diagnóstico de microcarcinomas papilíferos, que têm menor risco de óbito (GAO et al., 2016; HAY et al., 2008).

No entanto, a sobrevida do paciente com câncer de tireoide varia fortemente dentre os diferentes tipos histológicos, tendo o carcinoma papilífero a melhor probabilidade dentre todos, seguido do folicular (GILLILAND et al., 1997; RON; SCHNEIDER, 2006). O indivíduo com câncer de tireoide do tipo medular tem uma sobrevida pobre, exceto quando diagnosticado em estádios precoces, e, o carcinoma anaplásico tem um prognóstico extremamente sombrio (PERROS et al., 2014; RON; SCHNEIDER, 2006).

Nos Estados Unidos, a avaliação do *National Cancer Database*, referente a 53.856 casos de carcinoma de tireoide ocorridos no período de 1985 a 1995, revelou sobrevida relativa em 5 e 10 anos, respectivamente, de 96,0% e 93,0% para o papilífero, 91,0% e 85,0% para o folicular, 80,0% e 75,0% para o medular e 14,0% em ambos os tempos para o anaplásico (HUNDAHL et al., 1998). Também nos Estados Unidos, a análise de 15.698 casos de carcinoma de tireoide do *SEER* observados no período 1973-1991, mostrou sobrevida relativa em 5 e 10 anos, respectivamente, de 99,0% e 98,0% para o papilífero, 95,0% e 92,0% para o folicular, 85,0% e 80,0% para o medular (GILLILAND et al., 1997). Para o carcinoma anaplásico a sobrevida

relativa em 10 anos foi de 13,0% (GILLILAND et al., 1997). A avaliação de 337 pacientes com carcinoma de tireoide, no período 1960-1992, de um hospital da Holanda exibiu uma sobrevida relativa em 5, 10 e 20 anos, respectivamente, de 95,0%, 94,0% e 94,0% para o papilífero, 82,0%, 80,0% e 79,0% para folicular e 87,0%, 85,0% e 84,0% para o medular. Neste estudo, a sobrevida relativa para o carcinoma anaplásico foi de 5,0% em 5 anos e 0% em 10 anos (KUIJPENS et al., 1998).

A sobrevida do câncer de tireoide também difere entre os sexos, sendo, em geral, significativamente melhor em mulheres do que em homens (GÖRGES, 2005). O estudo EUROCORE-3 (SANT et al., 2003) revelou para o câncer de tireoide uma sobrevida relativa em 5 anos, para adultos diagnosticados no período 1990-1994, de 85,0% para o sexo feminino e de 74,0% para o masculino. Kuijpers e colaboradores (1998) descreveram para mulheres e homens, respectivamente, sobrevidas de 81,0% e 76,0% em 5 anos, 78,0% e 72,0% em 10 anos e 77,0% e 70,0% em 20 anos.

Também tem sido observada variação na sobrevida do câncer de tireoide segundo a idade ao diagnóstico. De maneira geral, o aumento da idade está associado com menor sobrevida (GILLILAND et al., 1997; GÖRGES, 2005; SANT et al., 2003). Saint e colaboradores (2003) observaram uma redução na sobrevida relativa em 5 anos a cada década de vida, variando de 97,0% na faixa etária de 15 a 44 anos a 38,0% naqueles de 75 a 99 anos. Da mesma maneira, Gilliland e colaboradores (1997) descreveram uma associação entre o aumento da idade e a redução da sobrevida relativa para cada tipo histológico.

São encontradas também diferenças na magnitude da sobrevida do câncer de tireoide entre as regiões do mundo. No que diz respeito aos países europeus, o estudo *EUROCORE-2* (TEPPO; HAKULINEN, 1998) mostrou que a sobrevida em 5 anos de todos os tipos histológicos juntos, no período 1985-1989, foi de 67,0% entre os homens, variando de 57,0% na Estônia a 100,0% na Áustria, e de 78,0% entre as mulheres, variando de 66,0% na Polônia e 90,0% na Islândia. Comparado aos Estados Unidos, que exibiu sobrevida para todos os carcinomas em 5 anos de 93,0% para os homens e de 96,0% para as mulheres no período 1973-1991 (GILLILAND et al., 1997), um padrão de tumor mais agressivo nos países europeus tem sido sugerido, mesmo que a distribuição dos tipos histológicos, das características sociodemográficas e daquelas relacionadas aos serviços de saúde sejam diferentes (GÖRGES, 2005). É pertinente concluir que um país com grande proporção de carcinoma papilífero tenha também uma sobrevida alta. Entretanto, foi observado na Holanda uma sobrevida alta mesmo com uma razão entre o carcinoma papilífero e o folicular baixa (TEPPO; HAKULINEN, 1998).

Além do tipo histológico e da idade ao diagnóstico, os fatores prognósticos mais importantes para os carcinomas diferenciados da tireoide são tamanho do tumor, o grau de invasão local, o grau de diferenciação tumoral, a presença de metástase à distância e as modalidades terapêuticas (GILLILAND et al., 1997; GÖRGES, 2005; LERCH et al., 1997; MAZZAFERRI; JHIANG, 1994). Os estudos não são consistentes quanto à importância prognóstica do sexo (GILLILAND et al., 1997; GÖRGES, 2005). Para os carcinomas papilíferos da tireoide, a sobrevida também oscila segundo suas variantes (HASSAN et al., 2016; LUNDGREN et al., 2006).

Com a baixa frequência de casos dos tipos histológicos medular e anaplásico, a maioria dos estudos dedica-se a analisar a sobrevida e os fatores prognósticos dos carcinomas diferenciados da tireoide. Diante da elevada sobrevida exibida por este grupo histológico, torna-se necessário um tamanho amostral grande e um seguimento longo para se determinar o efeito prognóstico das modalidades terapêuticas, o que dificulta a execução de ensaios clínicos randomizados nesta área. Assim, as evidências sobre a eficácia dos tratamentos são baseadas em estudos observacionais retrospectivos (GÖRGES, 2005; LUNDGREN et al., 2006; MAZZAFERRI; JHIANG, 1994).

Em geral, o resultado a longo prazo do tratamento efetivo dos carcinomas bem diferenciados da tireoide é excelente. No entanto, uma pequena parcela desenvolve recidiva e/ou metástase à distância, e, alguns não respondem ao tratamento e acabam morrendo em consequência desta doença (PERROS et al., 2014; RON; SCHNEIDER, 2006; ROSÁRIO et al., 2013). Assim, identificar este grupo de alto risco tem sido um desafio. Então, para avaliar os riscos de recorrência e de morte, foi desenvolvida uma variedade de sistemas de *score* com o intuito de fornecer um prognóstico mais preciso para uma decisão terapêutica adequada. Uma síntese destes sistemas de *score* foi publicada pela *British Thyroid Association*, em 2014 (PERROS et al., 2014). As vantagens desses sistemas de *score* em relação à classificação TNM para a predição do óbito não são claras (GÖRGES, 2005; TANASE et al., 2015). Entretanto, para predizer o risco de recorrência, a classificação da *American Thyroid Association* (ATA) se mostrou melhor (HASSAN et al., 2016), embora a capacidade de predição de cada sistema de *score* varie de acordo com as populações estudadas.

Os resultados dos estudos de sobrevida baseados em dados hospitalares devem ser distinguidos daqueles populacionais (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002). Os estudos de sobrevida de base hospitalar permitem avaliar os resultados dos tratamentos implementados nos diferentes grupos e investigar os fatores associados ao prognóstico (YOUNG, 1991). Esses estudos de séries hospitalares raramente representam a

diversidade presente na população que originou os casos devido, em parte, aos numerosos critérios de seleção aplicados. Os estudos de sobrevida de base populacional têm o objetivo principal de produzir indicadores para uma área de abrangência, demonstrando a probabilidade de um indivíduo estar vivo após um determinado período de tempo, refletindo a história natural da doença, as atividades de controle do câncer e a organização e qualidade dos serviços de saúde (BLACK; SANKARANARAYANAN; PARKIN, 1998). De maneira geral, as séries hospitalares têm resultados de sobrevida mais otimistas do que as populacionais. Em contrapartida, os estudos baseados em dados populacionais normalmente não permitem a avaliação de variáveis relacionadas ao estadiamento e ao tratamento (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; DO ROSÁRIO LATORRE, 2002).

2.5 MÉTODOS DE ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS

O delineamento de séries temporais é uma modalidade de estudo ecológico, cuja unidade de análise é um grupo, refletindo a experiência de exposição de uma coletividade. Portanto, as implicações inferenciais devem levar este fato em consideração (MORGENSTERN, 2011).

Uma série temporal ou histórica é uma sequência de informações obtidas em intervalos de tempo regulares durante um determinado período. Estas informações são obtidas por meio da observação periódica do evento de interesse em uma determinada população (por exemplo, número anual de casos de câncer diagnosticados, número anual de óbito por câncer, etc.). Em estudos epidemiológicos, os dados secundários de base populacional de registros de doenças são frequentemente utilizados. Para realizar a análise de uma série temporal, inicialmente deve-se modelar o fenômeno estudado para somente então descrever o comportamento da série, fazer estimativas e avaliar potenciais fatores que influenciam seu comportamento (LATORRE; CARDOSO, 2001; ZEGER; IRIZARRY; PENG, 2006).

Se a série histórica for denominada Z , o valor da série no momento t pode ser escrito como Z_t , onde $(t=1,2,\dots,n)$. A curva obtida no gráfico da série histórica é designada trajetória de um processo, e o conjunto de todas as possíveis trajetórias é denominado como um processo estocástico. Considera-se que uma série temporal é uma amostra deste processo (LATORRE; CARDOSO, 2001).

As séries temporais podem ser discretas (quando as informações são medidas em tempos específicos) ou contínuas (quando o evento de interesse é mensurado continuamente ao longo do tempo). Há também as séries discretas obtidas a partir de uma amostra de pontos de uma

série contínua ou por meio de outro parâmetro, como a média de períodos fixos de tempo (LATORRE; CARDOSO, 2001).

Os componentes não observáveis de uma série histórica são: a tendência (mudança no comportamento geral da série ao longo do período), a variação sazonal (oscilação recorrente com periodicidade menor que um ano), e a variação aleatória ou irregular ou ruído branco (flutuação residual devido a fatores incontroláveis que têm influência nos dados). Estes diferentes componentes podem estar presentes simultaneamente em uma série histórica, e a escolha do modelo a ser elaborado deve considerar se o relacionamento entre esses componentes se dá de forma aditiva, multiplicativa ou pela transformação logarítmica do modelo multiplicativo (modelo *log linear*). No entanto, na análise eles devem ser estudados separadamente, controlando-se o efeito dos outros. Se houver grande flutuação dos pontos dificultando a observação da tendência, é necessário realizar o controle dos componentes que estão “perturbando” a série, através da suavização. Existe várias técnicas de alisamento, sendo a média móvel a mais utilizada, pois é capaz de reduzir a variabilidade e filtrar somente a tendência principal (LATORRE; CARDOSO, 2001).

As neoplasias malignas são doenças com grande período de latência entre a exposição e o desfecho (diagnóstico ou óbito), não sendo normalmente observada variação sazonal. Por isso, busca-se analisar exclusivamente a estrutura do componente relacionado à tendência. Uma vez que componentes sazonais não são observados procede-se a seleção da técnica estatística que será utilizada para estimação da tendência.

A seleção da técnica estatística a ser utilizada depende do modelo definido para a série, do tipo de série analisada e do objetivo de estudo. Os métodos mais utilizados são: a) o ajuste de curvas (por modelos de regressão polinomial ou lineares generalizados); e b) a avaliação do comportamento da série histórica ao redor de um ponto, estimando a tendência naquele ponto (por modelos auto regressivos). Normalmente, a aplicação deste último modelo tem como objetivo prever taxas e tendências futuras (LATORRE; CARDOSO, 2001; MORGENSTERN, 2011) e não será aqui abordado por não ser este o objetivo desta tese.

A análise por ajuste de curvas objetiva encontrar uma curva que melhor se ajuste aos dados, de forma que o comportamento da série seja descrito de maneira apropriada. Inicia-se a análise com a observação da distribuição do evento de interesse no período (por diagrama de dispersão) com o objetivo de visualizar a função que melhor se ajusta com a trajetória da curva (polinomial de primeira, segunda ou terceira ordem, exponencial, logarítmica, etc.). Cada modelo estatístico será adequado de acordo com uma trajetória específica no tempo (MORETTIN; TOLOI, 2006).

A regressão polinomial é um caso especial do modelo de regressão linear em que se considera apenas uma variável independente. As observações do evento de interesse (valores da série) são consideradas como variável dependente (Y) e os períodos de estudo como variável independente (X) (LATORRE; CARDOSO, 2001). Assim, busca-se encontrar o modelo mais apropriado para descrever a relação entre X e Y, ou seja, o comportamento da série. Avalia-se o modelo linear, ou de primeiro grau ($Y=a+bX$), se a capacidade do modelo de predição pode ser melhorada, e se uma curva de maior ordem seria mais apropriada do que a reta, considerando as curvas polinomiais quadrática ou de segundo grau ($Y=a+bX+cX^2$), cúbica ou de terceiro grau ($Y=a+bX+cX^2+dX^3$) e exponencial ($Y=e^{\beta_0+\beta_1X}$) (CONCEIÇÃO; SALDIVA; SINGER, 2001). Pode-se também avaliar o poder explicativo do modelo com os termos X e X^3 (sem o X^2) ou X^2 e X^3 (sem o X).

Na regressão polinomial há um problema chamado correlação serial entre os termos da equação, pois como as variáveis independentes são funções da mesma variável X, elas são inerentemente correlacionadas (as observações de um ano tendem a ser parecidas com as observações precedentes). A centralização é uma técnica utilizada para remediar este problema, e consiste na transformação da variável X pela adição, subtração ou multiplicação de uma constante. A técnica da transformação da variável período na variável período centralizado é a mais utilizada, e nada mais é do que a subtração do ponto médio da série histórica (constante) de cada ano da série (LATORRE; CARDOSO, 2001).

Quando a variável dependente é oriunda de um processo de contagem (não tendo aderência à distribuição normal) e as variáveis independentes são candidatas a explicar a série ao longo do tempo, opta-se por estimar a tendência utilizando os modelos lineares generalizados. Estes modelos estatísticos fazem parte de um grupo de distribuição de probabilidades que englobam diversas funções aditivas como as regressões linear, logística, log-linear, etc (LATORRE; CARDOSO, 2001).

A regressão *joinpoint* é uma técnica que analisa a relação entre duas variáveis por meio da regressão linear segmentada, onde o início e o fim do segmento é calculado levando em consideração o melhor ajuste que é conectado através de pontos de inflexão (*joinpoints*). Esta técnica permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. A seleção dos modelos é realizada por testes de permutação, que estima N permutações possíveis para cada *joinpoint*. Os valores de p para a série de testes de permutação são gerados através da distribuição de Monte Carlo (utilizando-se logaritmo), e a seleção do melhor modelo que se ajusta aos dados é feita a partir da comparação entre os modelos (modelo com 0 *joinpoint* ou vazio e modelo com

número máximo de *joinpoints* ou cheio). Por esta metodologia, assim como pelas técnicas de regressão linear ou log-linear (*Poisson*) é possível quantificar a tendência pela identificação da variação percentual anual estimada (EAPC) (KIM et al., 2000).

A variação percentual anual estimada (EAPC ou *Estimated Annual Percent Change*) é calculada pelo ajuste da regressão linear do logaritmo natural das taxas, utilizando-se o ano calendário como variável explicativa, ou seja, $y=a+bx$ onde $y=\ln(\text{taxa})$ e $x=\text{ano calendário}$. O $EAPC=100((\text{exponencial}^b)-1)$ testa a hipótese de que a variação percentual anual é igual a zero, o que é equivalente a testar a hipótese de que a inclinação da linha na equação acima é igual a zero. Tal hipótese é testada, usando-se a distribuição t de *Student* ($t=b/SEb$), onde b é o coeficiente angular da regressão linear simples do logaritmo natural das taxas usando o tempo como variável explicativa e SEb é o erro padrão do coeficiente angular, com o número de graus de liberdade igual ao número de anos calendário menos dois. Esse cálculo supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo de tempo em consideração (BRASIL, 2002).

Todas as análises anteriormente descritas normalmente utilizam taxas padronizadas para permitir a comparabilidade entre as diversas populações. No entanto, alguns detalhes muito importantes podem ser perdidos neste processo, principalmente aqueles referentes ao efeito da idade da população de estudo, do período (tempo calendário em que ocorreu o evento de interesse) e da coorte de nascimento (ano de nascimento que confere ao grupo as mesmas características intrínsecas). Neste sentido, um tipo especial de análise de tendência temporal é a de idade-período-coorte (APC ou *age-period-cohort*), que tem como objetivo estimar separadamente os efeitos destas três variáveis sobre as taxas de incidência ou de mortalidade da doença em estudo por meio de apresentações gráficas, tabulares ou de técnicas de modelagem formais. Sendo assim, a partir da percepção do aumento ou declínio da tendência do evento de interesse, ao longo do tempo, ocorrer devido a um efeito relacionado a uma das três variáveis (efeitos de idade, de período ou de coorte), novas hipóteses podem ser levantadas (HOLFORD, 1991; MORGENSTERN, 2011).

O efeito da idade pode refletir o acúmulo de exposições a carcinógenos. O efeito de período é transversal e envolve todos os grupos etários e coortes de nascimento, podendo ser causado por mudanças nas práticas de *screening*, avanços nas tecnologias diagnósticas ou modificações ocorridas na classificação de uma determinada doença. Em contrapartida, o efeito de coorte é longitudinal, podendo refletir possíveis desigualdades na propagação dos fatores de risco sobre as diferentes coortes de nascimento (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a; DAL MASO et al., 2011).

Os efeitos da idade-período-coorte (APC), com seus riscos relativos e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), são calculados por meio do modelo de regressão de Poisson, que assume que: o número de casos observados no período de estudo segue uma distribuição de Poisson; as taxas de incidência são constantes; e os eventos são independentes entre si. Nesse modelo os efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa. Dessa maneira, o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, período e da coorte (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a, 1987b, HOLFORD, 1983, 1991; ROBERTSON; BOYLE, 1998):

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde, $(E[r_{ij}])$ denota a taxa de incidência esperada na idade i e período j , θ_{ij} o número de casos incidentes na idade i e período j , e N_{ij} a população sob risco na idade i e período j ; μ representa a média do efeito (intercepto), α_i representa o efeito do grupo idade i , β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k .

O maior problema com a estimação dos parâmetros do efeito APC é a exata relação linear entre os fatores idade, período e coorte (podendo o valor de uma delas ser obtido a partir do valor das outras duas), o que impede a estimação dos três efeitos em um modelo completo, o que é chamado de *nonidentifiability*. Para superá-la foram propostas diversas metodologias, entretanto, não há um consenso na literatura. Nesta tese, optou-se pela parametrização proposta por Holford (1991), que estima os parâmetros do efeito APC utilizando funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*. As funções estimáveis limitam a análise dos efeitos a suas combinações lineares e curvaturas. As curvaturas são as funções estimáveis dos parâmetros e permanecem constantes. A tendência linear dos efeitos é dividida em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado *drift*, o efeito linear do período e da coorte. A tendência longitudinal da idade é igual à soma da idade e da inclinação do período ($\alpha_L + \beta_L$, em que α_L e β_L são a tendência linear da idade e do período, respectivamente). O termo *drift* representa a tendência linear do logaritmo das taxas específicas de idade. É igual a soma das inclinações do período e da coorte ($\beta_L + \gamma_L$, em que β_L e γ_L são a tendência linear para o período e a coorte, respectivamente). Dois *drifts* e uma inclinação são fixados entre idade, período e coorte para tratar o problema da *nonidentifiability* e melhorar a interpretação das estimativas (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a, 1987a, 1987b, HOLFORD, 1983, 1991; ROBERTSON; BOYLE, 1998).

Para essa metodologia, períodos e coortes de referência são escolhidos para permitir interpretar os efeitos de período e de coorte como risco relativo. A inclusão de um *drift* para o efeito de período faz o efeito da idade interpretável como a taxa específica por idade no período de referência, ajustada pelo efeito de coorte. A função do efeito de coorte é interpretável como a razão de taxas (RR) relacionada a coorte de referência, ajustada para idade e período.

3 JUSTIFICATIVA

De maneira geral, tem sido descrito na literatura um aumento substancial da incidência do câncer de tireoide, sem repercussões consideráveis na mortalidade e na sobrevida das populações estudadas. Diante disso, o sobrediagnóstico tem sido apontado como possível hipótese para a observação desta tendência crescente. O conhecimento produzido a partir de diversos estudos sugere que o aumento da incidência poderia estar associado com o crescimento da intensidade diagnóstica e/ou com a exposição a fatores ambientais. Entretanto, a análise da maior parte desses estudos foi baseada em dados de países de alta renda, podendo refletir uma realidade diferente daqueles de média e baixa rendas, uma vez que o diagnóstico precoce do câncer de tireoide é altamente dependente de tecnologia e, portanto, de acesso aos serviços de saúde. Considerando a possibilidade do câncer de tireoide se tornar a quarta neoplasia maligna mais frequente em 2030, as magnitudes da incidência e da mortalidade ficarão ainda mais distantes, aumentando o número de casos prevalentes da doença. Nesse sentido, deve ser cada vez mais avaliada com cautela a necessidade de tratamento de um número considerável de neoplasias malignas que não afetariam a saúde e a sobrevida dos indivíduos, na tentativa de prevenir a morbidade permanente relacionada a tireoidectomia e a reposição do hormônio tireoidiano. Entretanto, apesar do excelente prognóstico a longo prazo, principalmente dos carcinomas diferenciados da tireoide, uma pequena proporção de casos apresenta recidiva e/ou evolui para óbito. Diante da margem de incerteza da evolução do câncer de tireoide, na maioria das vezes, faz-se a opção pelo tratamento cirúrgico imediato em detrimento de uma abordagem de vigilância médica, independente do perfil de risco. Assim, torna-se imprescindível identificar antecipadamente os pacientes com doença potencialmente agressiva para planejar a estratégia de tratamento mais apropriada para cada caso.

Todas essas questões abordadas conferem relevância à situação do câncer de tireoide diante da saúde pública. Entretanto, poucos estudos foram conduzidos utilizando dados baseados em coortes brasileiras. Sendo assim, tornou-se oportuno avaliar se o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a incidência do câncer de tireoide em algumas regiões selecionadas da América do Sul guarda semelhança com o padrão descrito pela literatura internacional baseada em dados de países de alta renda; conhecer, a nível populacional, o perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes da rede pública com carcinoma de tireoide, assim como a situação da assistência pública oncológica no Brasil; explorar a magnitude da sobrevida específica em cinco anos, bem como os fatores prognósticos

de uma coorte hospitalar com carcinoma diferenciado da tireoide. Tais informações podem contribuir para subsidiar políticas públicas e planejamentos de saúde mais eficazes.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Aprofundar o conhecimento sobre o câncer de tireoide, analisando seu comportamento em coorte populacional e hospitalar.

4.2 ESPECÍFICOS

Descrever o padrão temporal da incidência do câncer de tireoide nas populações abrangidas por quatro Registros de Câncer de Base Populacional da América do Sul, nos períodos entre 1983-2007, em Cali e na Costa Rica, e 1988-2007, em Goiânia e Quito;

Identificar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento nas taxas de incidência do câncer de tireoide nos períodos entre 1983-2007, em Cali e na Costa Rica, e 1988-2007, em Goiânia e Quito;

Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com câncer de tireoide primário, no período entre 2000 e 2013, atendidos e acompanhados nos hospitais brasileiros habilitados na alta complexidade em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Estimar a sobrevida específica em cinco anos dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide, atendidos no período entre 2000 e 2010, em um hospital público de referência do Rio de Janeiro;

Investigar os fatores prognósticos associados à sobrevida específica dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide, atendidos no período entre 2000 e 2010, em um hospital público de referência do Rio de Janeiro.

5 ASPECTOS METODOLÓGICOS

Para o atendimento dos objetivos estabelecidos, foram elaborados os seguintes artigos científicos:

Primeiro artigo: Thyroid cancer incidences from selected South America population-based cancer registries: an age-period-cohort study;

Segundo artigo: Morbidade hospitalar do câncer de tireoide: estudo da base dos Registros no Brasil;

Terceiro artigo: Sobrevida em 5 anos do carcinoma diferenciado da tireoide: estudo da coorte de pacientes adultos de um hospital de referência do Rio de Janeiro.

Os aspectos referentes aos materiais e métodos encontram-se integralmente descritos nos artigos apresentados na seção 7 desta tese.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Afim de atender as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi avaliada e aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ) e do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), tendo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) números 62062116.8.0000.5240 e 57282216.8.0000.5274, respectivamente.

7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

7.1 PRIMEIRO ARTIGO DA TESE

Publicado no Journal of Global Oncology em 21/08/2017.

Thyroid cancer incidences from selected South America population-based cancer registries: an age-period-cohort study

Anne Karin da Mota Borges, Adalberto Miranda-Filho, Sérgio Koifman†, Rosalina Jorge Koifman

Anne Karin da Mota Borges, Sérgio Koifman†, and Rosalina Jorge Koifman, National Public Health School, Oswaldo Cruz Foundation; **Anne Karin da Mota Borges**, Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil; and **Adalberto Miranda-Filho**, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

†Deceased.

Corresponding author:

Anne Karin da Mota Borges, MSc, Rua Otávio Carneiro 54/301, Icaraí, Niterói/RJ, Brasil 24230-191; e-mail: annekarinmm@gmail.com.

Abstract

Purpose: The incidence of thyroid cancer (TC) has increased substantially worldwide. However, there is a lack of knowledge about age-period-cohort (APC) effects on incidence rates in South American countries. This study describes the TC incidence trends and analyzes APC effects in Cali, Colombia; Costa Rica; Goiânia, Brazil; and Quito, Ecuador.

Materials and Methods: Data were obtained from the Cancer Incidence in Five Continents series, and the crude and age-standardized incidence rates were calculated. Trends were assessed using the estimated annual percentage change, and APC models were estimated using Poisson regression for individuals between age 20 and 79 years.

Results: An increasing trend in age-standardized incidence rates was observed among women from Goiânia (9.2%), Costa Rica (5.7%), Quito (4.0%), and Cali (3.4%), and in men from Goiânia (10.0%) and Costa Rica (3.4%). The APC modeling showed that there was a period

effect in all regions and for both sexes. Increasing rate ratios were observed among women over the periods. The best fit model was the APC model in women from all regions and in men from Quito, whereas the age-cohort model showed a better fit in men from Cali and Costa Rica, and the age-drift model showed a better fit among men from Goiânia.

Conclusion: These findings suggest that overdiagnosis is a possible explanation for the observed increasing pattern of TC incidence. However, some environmental exposures may also have contributed to the observed increase.

INTRODUCTION

Thyroid cancer (TC) incidence varies greatly worldwide with major differences in age-standardized incidence rates (ASRs) according to region and sex^{1,2}. A substantial increase in TC incidence in various high-income countries over the past 30 years has been reported in the literature³⁻⁸. Several possible explanations have been put forward to account for this increase⁶. However, controversy still exists as to the contribution of risk factors to this temporal trend, mainly because, with the exception of exposure to ionizing radiation during childhood and among young women, their role in the development of TC has still not been fully elucidated⁹. Given that the increasing trend in TC incidence and the increased use and improvement in the sensitivity of diagnostic technologies are coincident, the hypothesis of overdiagnosis has been proposed to explain the observed increase^{6,8,10-12}. In the past, malignant thyroid nodules were diagnosed in patients who presented with a visible mass or compressive symptoms. In the late 1980s, the advent of ultrasonography and ultrasound-guided fine needle biopsy enabled the detection of millimeter sized nodules⁸.

Studies examining the effects of age, period, and cohort on TC incidence have yielded somewhat divergent findings^{5,12-15}. Although some authors have suggested that increased incidence of TC maybe associated with higher diagnostic intensity^{5,12}, others point out that a variety of environmental factors may contribute to this increasing trend¹³⁻¹⁵. These studies were carried out in high-income populations and thus reflect a reality different from that of middle and low-income populations, given that the diagnosis of TC is highly dependent on technology and, therefore, on the access to health care services. In view of the lack of research into age-period-cohort (APC) effects on TC incidence in South America, the current study aims to assess the temporal patterns of TC incidence and estimate the effects of age, period, and birth cohort in four regions covered by population-based cancer registries (PBCRs) in the periods from 1983 to 2007 (Cali in Colombia and Costa Rica) and 1988 to 2007 (Goiânia in Brazil and Quito in Ecuador).

MATERIAL AND METHODS

Data Sources

Data on the number of patients with TC in each region, the respective year and age of diagnosis, and the size of at-risk populations were obtained from the Cancer Incidence in Five Continents series, volumes VI to X, published by the International Agency for Research on Cancer^{1,16-19}. Cancer Incidence in Five Continents data are obtained from high-quality cancer registries of a particular country or region (Appendix Table A1). The four PBCRs were chosen because they were evaluated by a rigorous editorial process and reached the highest level of quality. Furthermore, they are the only registries in South America with at least 20 years of uninterrupted time series.

Statistical Analysis

For each region, crude incidence rates and ASRs were calculated, expressed per 100,000 person-years at risk and stratified by sex for each year and for each 5-year study period. ASRs were calculated using the direct method and world standard population^{20,21}.

Temporal trends in ASRs were assessed using the estimated annual percentage change (EAPC), which was calculated using the following formula: $EAPC = 100[(e^m) - 1]$, where m was estimated using a regression model with the logarithm of the ASR as the dependent variable and calendar year as the explanatory variable. The selection of the best model was based on the result of a permutation test²². EAPC was considered statistically significant at the $P < .05$. The models were estimated using the Joinpoint Regression Program, version 4.4.0.0²³. The temporal trend curves were performed using Stata statistical software (Stata, College Station, TX) and were smoothed using locally weighted scatterplot smoothing with a smoothing coefficient of 0.5.

To separate the effects of age, period, and birth cohort on TC incidence rates, APC models were estimated. To this end, age was grouped into 5-year intervals starting at 20 to 24 years and ending with 75 to 79 years. The study periods were also grouped into 5-year intervals as follows: four periods for Goiânia and Quito (1988 to 1992, 1993 to 1997, 1998 to 2002, and 2003 to 2007) and five periods for Cali and Costa Rica (1983 to 1987, 1988 to 1992, 1993 to 1997, 1998 to 2002, and 2003 to 2007). Birth cohorts were estimated by subtracting the midpoint of the 5-year age group from the corresponding 5-year period.

APC effects with their respective rate ratios (RRs) and 95% CIs were calculated using the Poisson regression technique. In this Poisson model, the APC effects act multiplicatively

on the rate. Thus, the logarithm of the expected rate is a linear function of the effects of age, period, and cohort²⁴⁻²⁷, given as:

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Where $(E[r_{ij}])$ denotes the expected incidence rate in age group i and period j , θ_{ij} the number of cases in age i and period j , and N_{ij} the population at risk in age i and period j ; μ is the average value of effects (intercept); α_i is the effect of age group i , β_j is the effect of time period j , and γ_k is the effect of cohort k ^{24,26}.

The main problem when estimating APC effect parameters is the exact linear dependency among the factors of age, period, and cohort. This dependency impedes the estimation of the three effects using a full model, which is called nonidentifiability. Various solutions have been proposed to overcome this problem. In the current study, the parameterization method developed by Holford²⁷ was chosen, which estimates APC effect parameters using the following estimable functions: deviations, curvatures, and drift. This method was applied to allow us to interpret the period and the cohort effects as a RR relative to the reference period (ie, 1983 to 1987 for Cali and Costa Rica and 1988 to 1992 for Goiânia and Quito). The inclusion of the drift with the period effect makes the age effect interpretable as the age-specific rates in the reference period adjusted by the cohort effect. The cohort effect function was set at 0 on average with 0 slope, which is interpretable as the cohort-related RR, after adjustment for age and period.

Natural cubic spline function was used to fit the APC model. The optimal number of knots was selected by adding an increasing number of knots at subsequent quantiles of age, period, and cohort, respectively. Goodness of model fit was tested using the deviance, which was defined as two times the log-likelihood ratio of the estimated model compared with the full model. The contribution of the effects was tested by comparing the deviance of the specific effect model with the full model (APC). The findings were considered statistically significant at $P < .05$. The APC analyses were performed using the statistical software R version 3.3.2, Package Epi 2.0²⁸.

RESULTS

Geographic and Temporal Patterns

A total of 7,889 patients with TC were registered during the study period among adults between 20 and 79 years old, of whom 84.9% were women and 15.1% were men. ASRs were

higher in the last period compared with the first period; ASRs were 3.3 times higher both in women (14.6 v 4.4, respectively) and men (3.0 v 0.9, respectively) in Goiânia, 3.4 times higher among women (12.4 v 3.7, respectively) and 2.2 times higher among men (2.0 v 0.9, respectively) in Costa Rica, 2.5 times higher among women (17.0 v 6.9, respectively) and 1.5 times among men (3.7 v 2.4, respectively) in Quito, and 1.7 times higher among women (11.3 v 6.5, respectively) and 1.2 times among men (2.3 v 1.9, respectively) in Cali (Table 1).

Women showed the highest ASR throughout all periods and in all four regions. The female-to-male ratio reached the highest value in Costa Rica (ie, 6.2) for the period from 2003 to 2007, whereas it was practically homogenous in Goiânia, Quito, and Cali (4.9, 4.6, and 4.9, respectively; Table 1).

Figure 1 shows TC incidence trends according to sex in the four regions. An increase in ASR was observed for both sexes in Goiânia and Costa Rica, whereas in Quito and Cali the increase was only statistically significant among women. In Goiânia, EAPC was slightly higher among men than women (10% v 9.2%, respectively), whereas in Costa Rica, the EAPC was substantially higher among women than men (5.7% v 3.4%, respectively; Table 1).

Effects of Age, Period, and Birth Cohort

Figures 2 and 3 show the age- and birth cohort–specific TC incidence rates. Age-specific incidence rates showed a peak shift in age between the first and the last periods of diagnosis, as follows: from 70 to 74 to 60 to 64 years among women and from 70 to 74 to 75 to 79 years among men in Goiânia; from 65 to 69 to 45 to 49 years among women and from 70 to 74 to 65 to 69 years among men in Costa Rica; from 70 to 74 to 55 to 59 years among women and from 60 to 65 to 70 to 75 among men in Quito; and from 75 to 79 to 70 to 74 years among women in Cali. The peak of the age-specific incidence rate in men from Cali occurred in age group 75 to 79 years in both periods. Birth cohort–specific incidence rates consistently increased among women in all four regions and all age groups, except for the age group of 75 to 79 years in Cali and Quito.

Figure 4 shows the relative contributions of age, period, and birth cohort to TC incidence rates. The age effect adjusted by period and cohort effects was statistically significant among women in all age groups and all regions. Incidence rates increased at an earlier age in women than men in all regions, except for Quito. The slope of the curve for women peaks at age 45 to 49 years in Costa Rica and at age 65 to 69 years in Cali, Goiânia, and Quito, whereas it peaks at age 65 to 69 years among men in Costa Rica and Quito and at age 70 to 74 years and 75 to 79 years among men in Goiânia and Cali, respectively. The cohort effect only increased the

RRs among women in the 1906 to 1910 and the 1911 to 1915 birth cohorts in Cali, in the 1966 to 1970 birth cohort in Costa Rica, and in the 1911 to 1915, 1916 to 1920, 1956 to 1960, and 1961 to 1965 birth cohorts in Quito. Regarding the period effect, a steady increase was noted in RR across periods among women in all four regions. In comparison with the first period, the RRs in 2003 to 2007 were 3.9, 3.3, 2.5, and 1.8 in Goiânia, Costa Rica, Quito, and Cali, respectively. Increasing RR across periods was also observed among men in Goiânia and Costa Rica. In comparison with the first period, the RRs among men in 2003 to 2007 were 4.3, 2.2, 1.9, and 1.6 in Goiânia, Costa Rica, Quito, and Cali, respectively.

The estimated annual changes (net drift) based on the period and cohort effects for women and men were 3.1% (95% CI, 2.3% to 3.9%) and 2.5% (95% CI, 0.7% to 4.3%) in Cali, 5.9% (95% CI, 5.1% to 6.6%) and 4.0% (95% CI, 2.5% to 5.6%) in Costa Rica, 9.5% (95% CI, 7.7% to 11.3%) and 10.3% (95% CI, 5.9% to 15.0%) in Goiânia, and 6.0% (95% CI, 4.8% to 7.2%) and 3.6% (95% CI, 1.0% to 6.2%) in Quito, respectively.

Model Evaluation

The APC model was fitted for men and women separately. The results are listed in Table 2. The full model (APC) yielded a better fit than the two factor models (age-period and age-cohort models) for women in all regions and for men in Quito. However, the age-cohort model showed a better fit for men in Cali and Costa Rica, whereas the age drift model yielded a better fit for men in Goiânia.

DISCUSSION

The findings of this study showed a substantial increase in TC incidence for both sexes in Cali, Costa Rica, Goiânia, and Quito. Although TC was more common in women than men, incidence increase in Goiânia was slightly more pronounced among men, which is in accordance with a study carried out in the United States in Los Angeles, California²⁹. In contrast, the increase in Costa Rica was greater among women, which is in line with the findings of studies conducted in Australia³ and Canada⁵.

Results also revealed a decrease in the age of peak incidence between the first and the last study period among women in all four regions studied. However, except for Costa Rica, the peak age of incidence was higher than that reported by studies using PBCR data for high-income countries^{5,12,13}. A possible explanation for age groups with higher incidence rates being older in low- and middle-income countries may be the later diagnosis in these regions as a result of the difficulties in access to health care services in comparison with high-income countries.

In this regard, a study carried out in Wisconsin found a moderate positive correlation between indicators of both socioeconomic status and access to health care services and TC incidence over the period from 1980 to 2004³⁰.

The APC model on TC incidence revealed sex similarities and differences. A clear period effect was observed for women and men in all regions. However, the age effect was quite different between sexes, with a peak TC incidence occurring in younger age groups among women in all regions except Quito, where the highest incidence was seen in the same age group for both sexes. Similar findings were reported by Dal Maso et al¹² regarding the incidence of papillary TC in Italy.

Sex differences in age effect are probably a result of the fact that young and middle-aged women use more health care services than men in the same age group, often as a result of reproductive events and menopause. This may result in sex differences in intensity of screening, thus leading to more timely diagnosis in women^{6,12}. The age effect among men may reflect the fact that men tend to be more concerned about their health at older ages than women.

The observed period effect points to a role of overdiagnosis given the increasing medical surveillance of thyroid nodules and symptoms related to thyroid dysfunction in the past decades^{3,10}. Indeed, the use of ultrasonography and thyroid hormone assays has increased since the 1980s³¹. A study carried out by Vaccarella et al⁸, comparing the ASRs between 2003 to 2007 and 1988 to 1992, showed that advances in diagnostic technologies and the increase in medical surveillance of the thyroid gland accounted for 60% of TCs diagnosed in women younger than age 80 years in France, Italy, the United States, and Australia; 30% of TCs diagnosed in Japan; and approximately 50% of TCs diagnosed in the other countries. The percentage of TC diagnoses attributable to changing diagnostic practices was similar for both sexes, although among men, the increase in incidence was slightly smaller and occurred later in time than women⁸. Overdiagnosis has important medical and socioeconomic implications, given the cost of unnecessary treatment that will provide little benefit and lead to a permanent morbidity associated with thyroidectomy and thyroid hormone replacement. Therefore, these implications should be carefully evaluated, especially among young women^{6,12}.

Increased detection afforded by changing diagnostic practices may not be the only explanation for the increase in TC incidence, especially among men in Cali, Costa Rica, and Goiânia. Additional factors that vary with time may have also contributed, at least partially, to the increased TC incidence. For example, the cesium-137 radiologic accident in Goiânia in 1985 may have impacted the number of patients diagnosed with TC because the medical surveillance may have increased in subsequent years^{32,33}. Exposure to ionizing radiation during

childhood is the most important risk factor for TC. Therefore, the question that arises is whether there has been an increase in exposure to ionizing radiation among the general public in South America in recent decades. Although there is a lack of population-based research into exposure to ionizing radiation in South America, studies in the United States have reported a significant increase in the per-capita use of x-rays in medical procedures since the 1960s³⁴⁻³⁶. Mettler et al³⁵ found that the per-capita dose of radiation, mostly from medical diagnostic procedures, in the United States has doubled in recent decades. In addition, Fazel et al³⁶ suggest that the current pattern of imaging examinations in the United States is exposing individuals to substantial doses of ionizing radiation. Furthermore, epidemiologic studies have shown associations between exposure to diagnostic x-ray examinations and increased risk of TC³⁷⁻⁴⁰.

TC is one of the few cancers that predominantly affect women. Our findings showed that female-to-male ratios were fairly consistent in all regions, suggesting that female sex hormones may play an important role in TC pathogenesis⁴¹⁻⁴³. This hypothesis suggests the potential importance of endogenous hormones and endocrine disruptors in the development of TC⁴⁴, as supported by recent studies suggesting that polyhalogenated aromatic hydrocarbons, particularly polybrominated diphenyl ethers, may be associated with the risk of TC because they disrupt thyroid hormones⁴⁴. In this regard, there has been an increase in human exposure to polybrominated diphenyl ethers and other polyhalogenated aromatic hydrocarbons over recent decades⁴⁵, which may also have contributed to the observed increase in TC incidence. However, the role of these exposures in thyroid carcinogenesis remains unclear.

Limitations of data from PBCRs may have affected study findings, although the selected PBCRs have been shown to achieve standards of high quality^{1,16-19} and our results are consistent with other population based studies^{5,12}.

It is noteworthy to mention that the findings of this study are not representative of South America as a whole, because only Cali, Costa Rica, Goiânia, and Quito were considered. In addition, the only PBCR that covers the whole country is that of Costa Rica. Cali's PBCR covers the urban area of the city; Quito's registry covers the capital city of Ecuador; and Goiânia's PBCR covers the capital city of the State of Goiás in Brazil. However, it should be highlighted that the current study is the first, to our knowledge, to use APC modeling to examine trends in TC incidence using data from different regions of South America.

Overall, PBCR data showed an increasing trend in TC incidence for both sexes over the past 25 years in Cali and Costa Rica and in the past 20 years in Goiânia and Quito. This increase is largely a result of the period effect, suggesting that overdiagnosis might be one possible

explanation for this trend. However, environmental exposures may also have partially contributed to the observed increase, particularly among men in Cali, Costa Rica, and Goiânia.

DOI: <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00024>

Published online on jgo.org on August 21, 2017.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: All authors

Collection and assembly of data: Anne Karin da Mota Borges, Adalberto Miranda-Filho

Data analysis and interpretation: Anne Karin da Mota Borges, Adalberto Miranda-Filho, Rosalina Jorge Koifman

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

Accountable for all aspects of the work: All authors

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated. Relationships are self-held unless noted. I=Immediate Family Member, Inst=My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/rwc or ascopubs.org/jco/site/ifc.

Anne Karin da Mota Borges

No relationship to disclose

Adalberto Miranda Filho

No relationship to disclose

Sérgio Koifman

No relationship to disclose

Rosalina Jorge Koifman

No relationship to disclose

REFERENCES

1. Forman D, Bray F, Brewster D, et al: IARC Scientific Publication No. 164, Vol. X: Cancer Incidence in Five Continents. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2014
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al: International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 20:525-531, 2009
3. Burgess JR, Tucker P: Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. *Thyroid* 16:47-53, 2006
4. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295:2164-2167, 2006
5. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, et al: Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: Time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 85:1335-1339, 2001
6. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al: Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013:965212, 2013
7. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, et al: Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 65:13-19, 1996
8. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al: The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: A population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid* 25:1127-1136, 2015
9. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al: Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 97:724-732, 2005
10. Grodski S, Brown T, Sidhu S, et al: Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 144:1038-1043, 2008
11. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al: Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:784-791, 2009
12. 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* 22:957-963, 2011
13. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, et al: A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid* 19:1061-1066, 2009
14. McNally RJ, Blakey K, James PW, et al: Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: Age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 27:615-622, 2012
15. Zheng T, Holford TR, Chen Y, et al: Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 67:504-509, 1996

16. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. IARC Scientific Publications, No. 120. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1992
17. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications, No. 143. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1997
18. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications, No. 155. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2002
19. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications, No. 160. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2008
20. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, et al: The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med* 72:91-103, 1960
21. Doll R, Payne P, Waterhouse J: *Cancer in Five Continents: A Technical Report*. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1966
22. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al: Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 19:335-351, 2000
23. National Cancer Institute: Joinpoint regression program, version 4.4.0.0. January 2017; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
24. Clayton D, Schifflers E: Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med* 6:449-467, 1987
25. Clayton D, Schifflers E: Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 6:469-481, 1987
26. Holford TR: Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health* 12:425-457, 1991
27. Holford TR: Analysing the temporal effects of age, period and cohort. *Stat Methods Med Res* 1:317-337, 1992
28. Carstensen B, Plummer M, Laara E, et al: Epi: A package for statistical analysis in epidemiology. R package version 2.7. <https://CRAN.R-project.org/package=Epi>

29. Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, et al: Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes Control* 11:163-170, 2000
30. Sprague BL, Warren Andersen S, Trentham-Dietz A: Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control* 19:585-593, 2008
31. Brito JP, Morris JC, Montori VM: Thyroid cancer: Zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 347:f4706, 2013
32. Anjos RM, Umisedo NK, Facure A, et al: Goiânia: 12 years after the ¹³⁷Cs radiological accident. *Radiat Prot Dosimetry* 101:201-204, 2002
33. International Atomic Energy Agency: The Radiological Accident in Goiânia. Vienna, Austria, International Atomic Energy Agency, 1988
34. Interagency Working Group on Medical Radiation: Federal Guidance Report No. 9: Radiation Guidance for Diagnostic X Rays. Washington, DC, Environmental Protection Agency, 1976
35. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Thomadsen BR, et al: Nuclear medicine exposure in the United States, 2005-2007: Preliminary results. *Semin Nucl Med* 38:384-391, 2008
36. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al: Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 361:849-857, 2009
37. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, et al: Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: A case-control study. *Eur J Cancer Prev* 3:259-267, 1994
38. Hallquist A, Nasman A: Medical diagnostic X-ray radiation: An evaluation from medical records and dentist cards in a case-control study of thyroid cancer in the northern medical region of Sweden. *Eur J Cancer Prev* 10:147-152, 2001
39. Inskip PD, Ekblom A, Galanti MR, et al: Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:1613-1621, 1995
40. Wingren G, Hatschek T, Axelson O: Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol* 138:482-491, 1993
41. Krassas GE: Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 74:1063-1070, 2000
42. Yane K, Kitahori Y, Konishi N, et al: Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms. *Cancer Lett* 84:59-66, 1994
43. Franceschi S, Dal Maso L: Hormonal imbalances and thyroid cancers in humans. *IARC Sci Publ* 147:33-43, 1999
44. Zhang Y, Guo GL, Han X, et al: Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer? *Biosci Hypotheses* 1:195-199, 2008

45. Hale RC, La Guardia MJ, Harvey EP, et al: Polybrominated diphenyl ether flame retardants in Virginia freshwater fishes (USA). *Environ Sci Technol* 35:4585-4591, 2001

Table 1. ASRs and EAPC of Thyroid Cancer by Sex and Female-to-Male Ratios in Cali (Colombia) and Costa Rica From 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) From 1988 to 2007

PBCR and Calendar Period	Men			Women			Female-to-Male Ratio
	No. of Patients	ASR* (per 100,000 person-years; 95% CI)	EAPC (%; 95% CI)	No. of Patients	ASR* (per 100,000 person-years; 95% CI)	EAPC (%; 95% CI)	
Cali			0.9 (-0.9 to 2.8)			3.4† (2.4 to 4.4)	
1983-1987	35	1.9 (1.7 to 2.1)		171	6.5 (6.0 to 7.0)		3.4
1988-1992	44	1.9 (1.7 to 2.1)		213	6.5 (6.0 to 7.0)		3.4
1993-1997	42	1.5 (1.4 to 1.7)		232	6.5 (5.9 to 7.1)		4.2
1998-2002	79	2.2 (2.0 to 2.4)		405	9.4 (8.6 to 10.2)		4.3
2003-2007	100	2.3 (2.1 to 2.5)		595	11.3 (10.3 to 12.3)		4.9
Costa Rica			3.4† (2.2 to 4.6)			5.7† (4.4 to 7.1)	
1983-1987	40	0.9 (0.8 to 1.0)		192	3.7 (3.4 to 4.0)		4.1
1988-1992	66	1.1 (1.0 to 1.3)		296	5.0 (4.5 to 5.4)		4.5
1993-1997	75	1.1 (0.9 to 1.2)		452	6.2 (5.6 to 6.8)		5.8
1998-2002	128	1.6 (1.4 to 1.8)		682	7.9 (7.1 to 8.7)		4.9
2003-2007	194	2.0 (1.8 to 2.2)		1280	12.4 (11.1 to 13.7)		6.2
Goiânia			10.0† (7.4 to 12.6)			9.2† (6.8 to 11.7)	
1988-1992	11	0.9 (0.7 to 1.0)		81	4.4 (3.9 to 4.8)		5.2
1993-1997	26	1.4 (1.2 to 1.6)		86	4.1 (3.7 to 4.5)		2.9
1998-2002	45	2.0 (1.8 to 2.2)		223	8.8 (8.1 to 9.5)		4.4
2003-2007	72	3.0 (2.7 to 3.3)		445	14.6 (13.3 to 16.0)		4.9
Quito			4.4 (-0.9 to 10.0)			4.0† (2.5 to 5.4)	
1988-1992	42	2.4 (2.1 to 2.6)		168	6.9 (6.3 to 7.5)		2.9
1993-1997	50	2.2 (2.0 to 2.5)		235	8.1 (7.3 to 8.9)		3.6
1998-2002	50	1.8 (1.6 to 2.0)		327	9.7 (8.8 to 10.6)		5.3
2003-2007	114	3.7 (3.3 to 4.1)		613	17.0 (15.3 to 18.7)		4.6

Abbreviations: ASR, age-standardized incidence rate; EAPC, estimated annual percentage change; PBCR, population-based cancer registry.

*Standardized to the world standard population.

†EAPC statistically different from 0 (two-tailed *t* test $P < .05$).

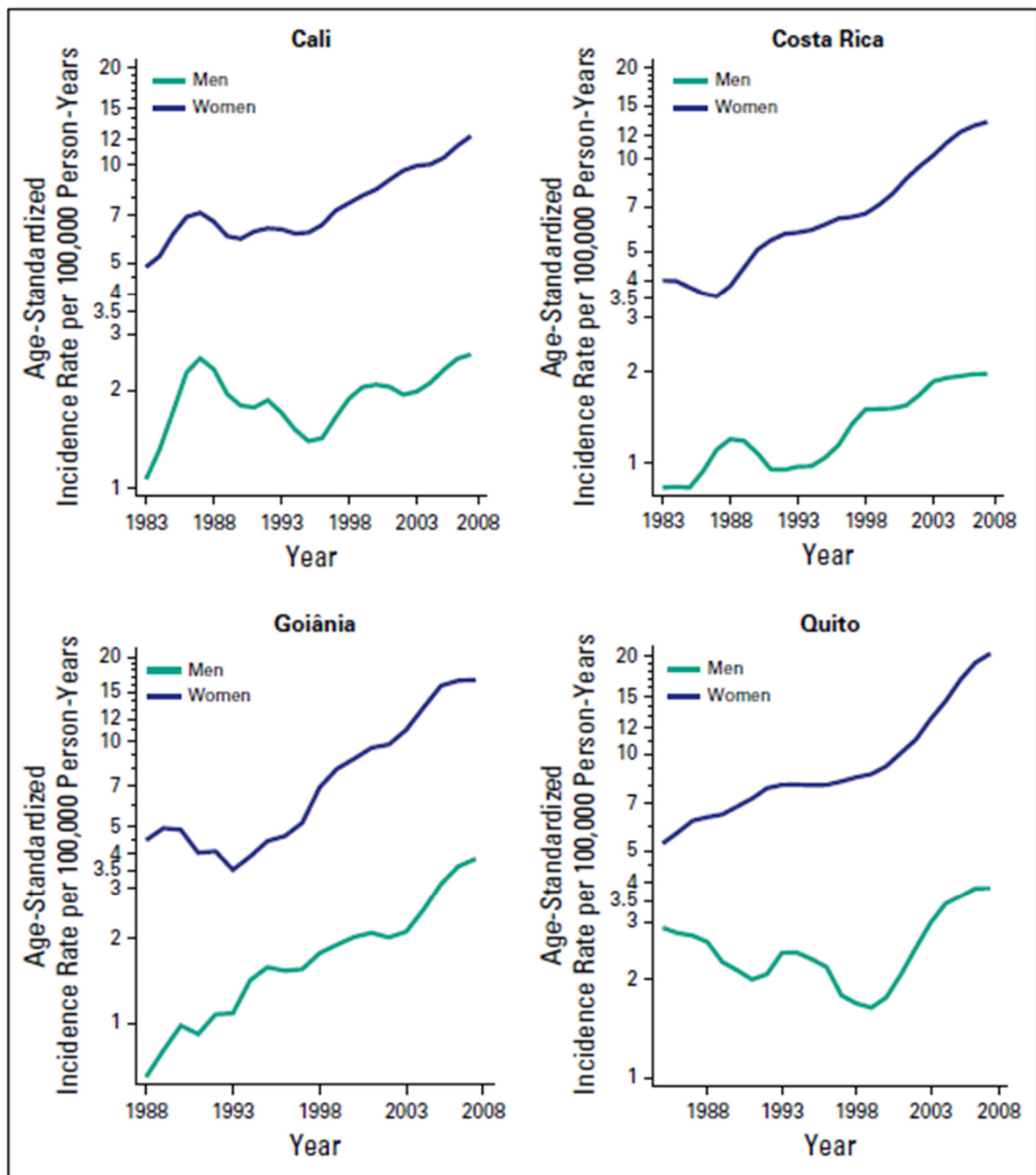


Fig 1. Temporal trends in age-standardized thyroid cancer incidence rates (world standard population) per 100,000 person-years by sex in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007.

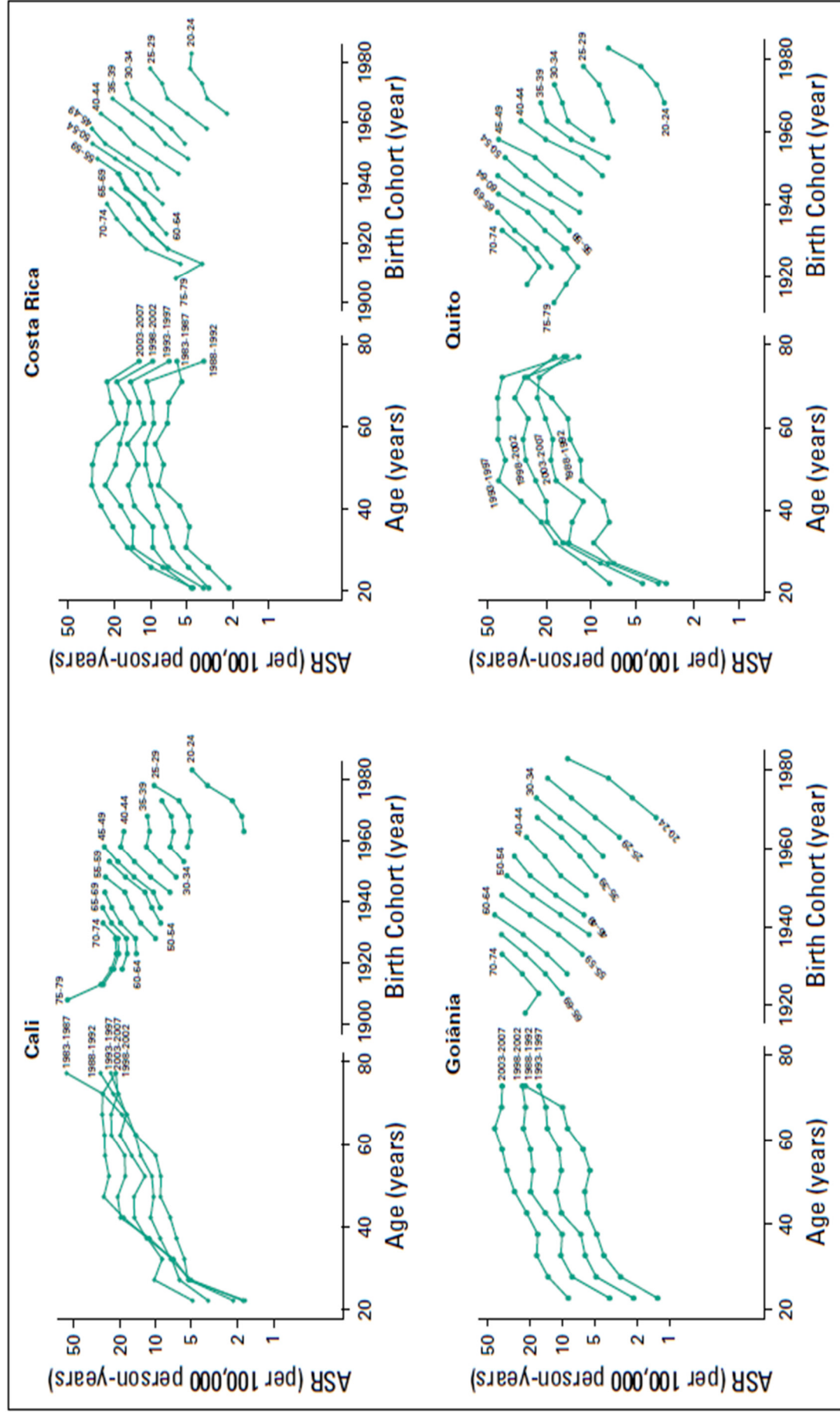


Fig 2. Age-specific incidence rates (ASRs) of thyroid cancer by period of diagnosis and birth cohort among women in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007. Rates are expressed in logarithmic scale.

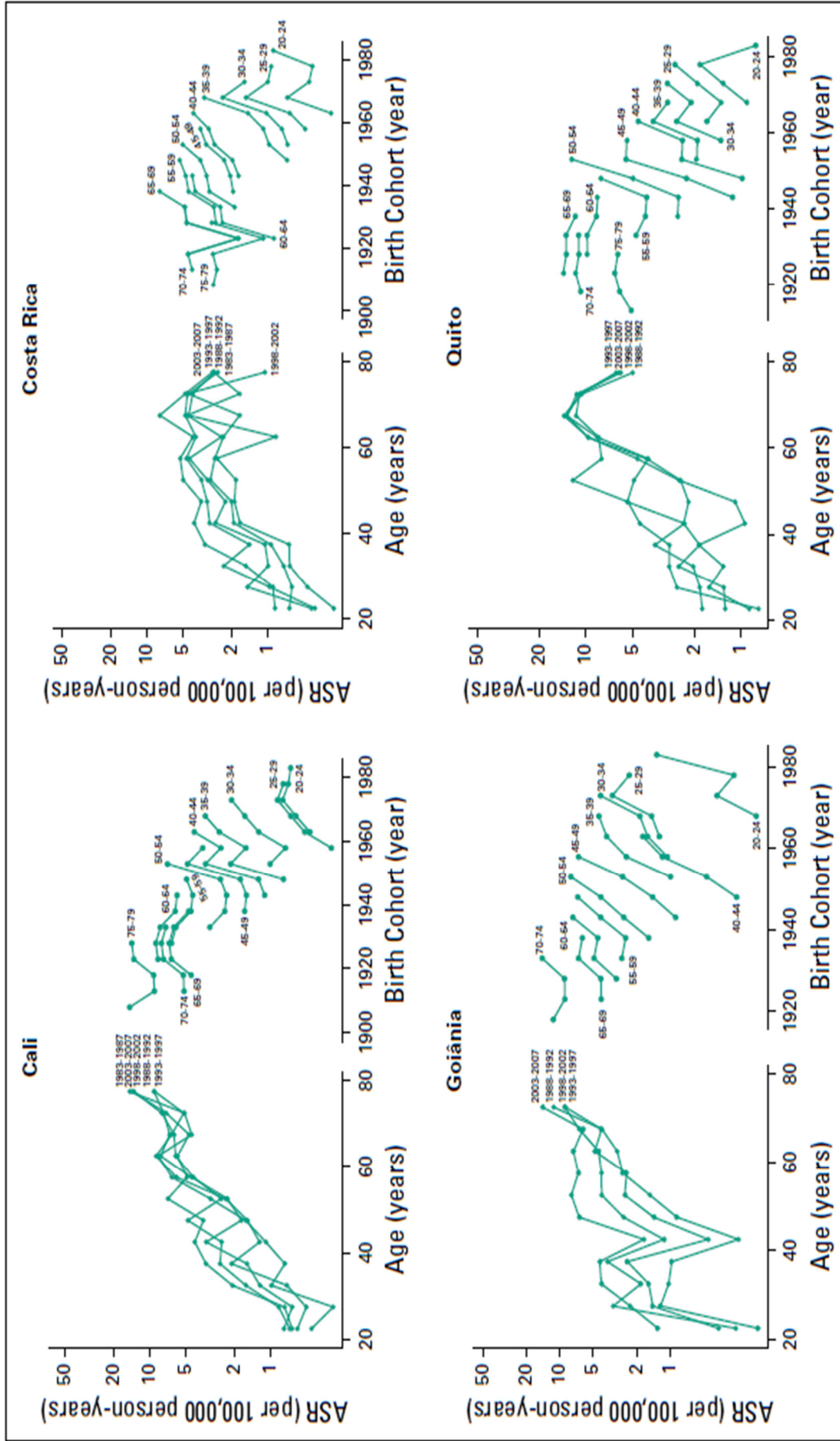


Fig 3. Age-specific incidence rates (ASRs) of thyroid cancer by period of diagnosis and birth cohort among men in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007. Rates are expressed in logarithmic scale.

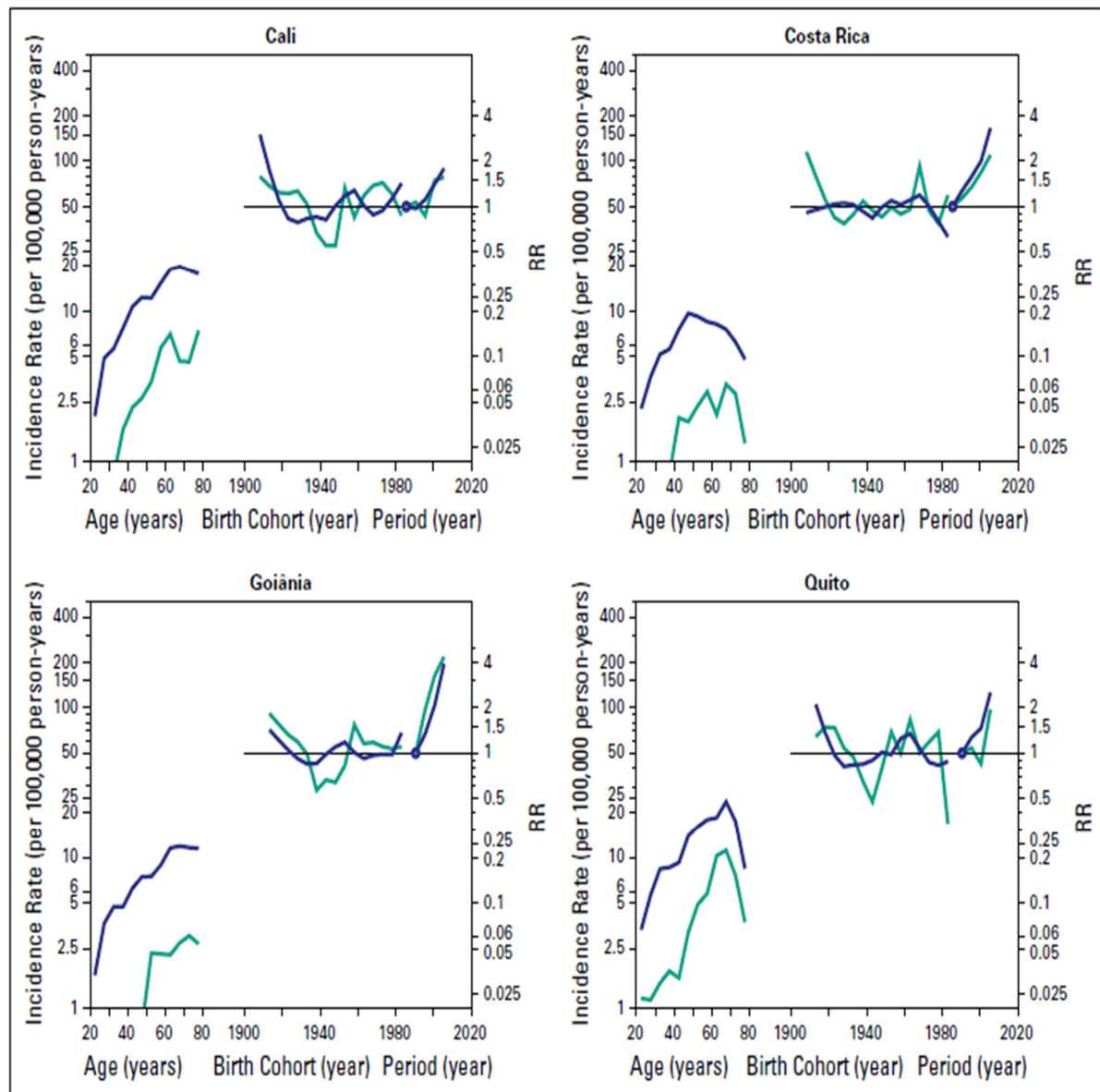


Fig 4. Age, period, and cohort effects on the incidence of thyroid cancer among women (blue) and men (blue-green) in Cali (Colombia) and Costa Rica from 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) from 1988 to 2007. RR, rate ratio.

Table 2. Goodness of Fit of the Age-Period-Cohort Models for Thyroid Cancer Incidence by Sex in Cali (Colombia) and Costa Rica From 1983 to 2007 and in Goiânia (Brazil) and Quito (Ecuador) From 1988 to 2007

PBCR and Model	Men				Women			
	Resid <i>df</i>	Resid Dev	Deviance	<i>P</i> *	Resid <i>df</i>	Resid Dev	Deviance	<i>P</i> *
Cali								
Age	49	75.601			49	194.388		
Age-drift	48	67.027	8.574	.003	48	111.585	82.803	< .001
Age-cohort	37	42.890	24.138	.012	38	59.725	51.860	< .001
Age-period-cohort	34	37.677	5.213	.157	36	52.677	7.048	.030
Age-period	45	61.410	-23.733	.014	46	98.263	-45.586	< .001
Age-drift	48	67.027	-5.618	.132	48	111.585	-13.322	.001
Costa Rica								
Age	49	115.442			50	562.350		
Age-drift	48	76.051	39.391	< .001	49	104.520	457.83	< .001
Age-cohort	38	52.937	23.114	.010	40	81.160	23.36	.005
Age-period-cohort	36	52.358	0.579	.749	38	60.390	20.77	< .001
Age-period	46	75.007	-22.649	.012	47	87.490	-27.09	.001
Age-drift	48	76.051	-1.044	.593	49	104.520	-17.03	< .001
Goiânia								
Age	38	76.965			37	248.474		
Age-drift	37	47.718	29.247	< .001	36	38.221	210.253	< .001
Age-cohort	27	42.774	4.943	.895	26	31.210	7.011	.724
Age-period-cohort	26	41.747	1.027	.311	25	26.535	4.675	.031
Age-period	36	46.930	-5.183	.879	35	32.428	-5.893	.824
Age-drift	37	47.718	-0.788	.375	36	35.221	-5.793	.016
Quito								
Age	36	63.488			37	191.110		
Age-drift	35	52.960	10.527	.001	36	56.277	134.832	< .001
Age-cohort	23	32.102	20.858	.053	27	28.916	27.361	.001
Age-period-cohort	21	18.027	14.075	.001	25	16.056	12.860	.002
Age-period	33	39.593	-21.566	.043	34	40.932	-24.876	.003
Age-drift	35	52.960	-13.367	.001	36	56.277	-15.345	.001

Abbreviations: PBCR, population-based cancer registry; Resid Dev, residual deviance for the Poisson model; Resid *df*, degrees of freedom from deviance residue.

**P* value based on the χ^2 test comparing the two-factor model (age-period or age-cohort) and the complete model (age-period-cohort).

Table A1. Population Covered by the Population-Based Cancer Registries From Cali, Costa Rica, Goiânia, and Quito Between 2003 and 2007

Population-Based Cancer Registries	Population Covered (No.)
Cali, Colombia	2,040,995
Costa Rica*	4,263,043
Goiânia, Brazil	1,194,013
Quito, Ecuador	1,520,506

*National registry.

7.2 SEGUNDO ARTIGO DA TESE

Submetido à Revista de Saúde Pública em 18/05/2017.

Morbidade hospitalar do câncer de tireoide: estudo da base dos Registros no Brasil

Anne Karin da Mota Borges^{1,2}, Sérgio Koifman†^{1,3}, Rosalina Jorge Koifman^{1,3}

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

² Divisão de Vigilância e Análise de Situação, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

³ Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

† *In memoriam*

Resumo

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes diagnosticados com câncer de tireoide primário no Brasil.

Métodos: Participaram desta pesquisa os casos de carcinoma de tireoide, com primeira consulta no período de 2000 a 2013, informados pelos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) do país. Foi realizada uma análise descritiva da distribuição das variáveis na população de estudo. Para as variáveis contínuas foram calculadas medidas de tendência central e dispersão e, para as categóricas, proporções.

Resultados: Um total de 35.645 casos de câncer de tireoide foram incluídos no estudo, sendo 83,8% do sexo feminino. A razão entre mulheres e homens foi de 5:1. De 2000 a 2013, São Paulo apresentou um aumento da proporção de casos diagnosticados nos estádios I, III e IV, e diminuição do II. O percentual de pacientes tratados na própria região de procedência foi menor em alguns estados do Norte do Brasil, variando de 30,0% a 48,5%. Cerca de 63% dos casos que chegaram às instituições com diagnóstico levaram mais do que 60 dias para iniciar o tratamento, sendo o maior percentual encontrado na região Norte (80,5%).

Conclusão: Os resultados deste estudo permitiram uma descrição abrangente da coorte hospitalar brasileira de pacientes da rede pública diagnosticados com câncer de tireoide

primário. Os achados destacam a necessidade de melhoria da atenção oncológica no Brasil. O acesso ao tratamento oncológico é o maior desafio, principalmente na região Norte. Por fim, a análise dos dados dos RHC pode auxiliar os gestores de saúde na avaliação e na melhoria do plano de atenção oncológica de cada região brasileira.

Palavras-chave: Câncer de tireoide, Registro Hospitalar de Câncer, vigilância epidemiológica, Brasil.

Abstract

Objective: We aimed to describe an overview of characteristics of a hospital-based cohort of thyroid cancer cases in Brazil.

Methods: We included all primary cases of thyroid cancer registered by the all Brazilian hospital-based cancer registries between 2000 and 2013. We described thyroid cancer cases according to histological type, TNM classification of malignant tumours stages, demographical, clinical factors and geographical regions. Percentages and central tendency measures (average, median) were calculated.

Results: Overall 35,645 cases of thyroid cancer were included in the study and 83.8% were females. Female to male ratio was 5:1. From 2000 to 2013, São Paulo had an increase percentage of diagnosis at stages I, III and IV, and a decrease at II. The percentage of patients treated in their residence state was the lowest in North from Brazil, ranging from 30.0% to 48.5%. Around 63% of the cases that reached in the hospitals with thyroid cancer diagnosis waited more than 60 days to receive treatment, the highest percentage being that in northern Brazil (80.5%).

Conclusion: Our results provide a comprehensive description of profile of Brazilian hospital-based cohort of patients from the public health system diagnosed with thyroid cancer. Our findings highlight the need to improve cancer care in Brazil. Access to cancer care is the most challenge, mainly in the northern regions. Lastly, the analysis of the hospital-based cancer registries data can help the health managers to evaluate and to improve the care cancer plan in their regions.

Keywords: Thyroid cancer, Hospital-Based Cancer Registries, epidemiological surveillance, Brazil.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino e representa aproximadamente 2% de todos os cânceres¹⁻³. Existe uma importante variabilidade na magnitude das taxas de incidência do câncer de tireoide entre os diversos países^{1,2} e tem sido reconhecido um aumento substancial da incidência nas últimas três décadas em quase todas as áreas geográficas⁴⁻⁸. As taxas de mortalidade para o câncer de tireoide são mundialmente muito inferiores comparadas com as da incidência^{1,9}, e a tendência da mortalidade tem uma predominância de declínio^{9,10}. Existe uma grande diferença entre a intensidade da incidência e da mortalidade, possivelmente devido à ocorrência de um diagnóstico mais oportuno e melhor manejo da doença e da excelente sobrevida do tipo histológico mais comumente diagnosticado, que é o carcinoma papilífero^{3,9,11}.

A nível populacional, pouco se conhece a respeito da morbidade hospitalar do câncer de tireoide, especialmente no Brasil. As informações dos casos de câncer são coletadas pelos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) dos hospitais habilitados para a alta complexidade em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e disponibilizadas através do IntegradorRHC (IRHC), que é um sistema web desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para consolidação nacional das bases de dados dos RHC. De acordo com a última atualização do IRHC ocorrida em dezembro de 2016, existem 274 RHC efetivamente enviando as bases de dados para o IRHC, o que representa uma cobertura de cerca de 89,5% das Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e dos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) do país. Os dados oriundos deste sistema possibilitam o conhecimento da situação da assistência pública oncológica no Brasil. Neste contexto, este estudo teve como objetivo descrever o perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes diagnosticados com câncer de tireoide primário no Brasil.

MÉTODOS

Delineamento e população de estudo

Trata-se de um estudo descritivo das bases de dados dos RHC do Brasil. Participaram desta pesquisa os casos de câncer de tireoide informados por 251 RHC.

Foram elegíveis os casos de neoplasia maligna da glândula tireoide (N=59.198); que tiveram o ano de primeira consulta para tratamento do tumor no período de 2000 a 2013 (N=55.820); cujo acompanhamento foi realizado pela instituição do RHC informante

(N=38.129); e que segundo a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O3)¹², tinham as seguintes morfologias: 8050, 8260, 8340-8344, 8350 e 8450-8460 (carcinoma papilífero; N=31.980); 8290 e 8330-8335 (carcinoma folicular; N=2.430); 8345 e 8510-8513 (carcinoma medular; N=780); e 8020-8035 (carcinoma anaplásico; N=455), totalizando 35.645 casos selecionados para o estudo. A base de dados utilizada foi aquela atualizada no IRHC em 25 de janeiro de 2017.

Variáveis

Foram selecionadas para este estudo as variáveis sexo, idade, escolaridade, código topográfico e morfológico, diagnóstico e tratamento anteriores, base mais importante para o diagnóstico do tumor, TNM, primeiro tratamento recebido no hospital, o número do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) dos RHC, a unidade da federação (UF) de procedência dos casos que tem como base o código do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e as datas de primeira consulta, de diagnóstico e de início do tratamento.

Apesar de existir na base de dados a variável estadiamento, para este estudo optou-se por reconstruí-la com base na TNM – Classificação de Tumores Malignos, utilizando-se a edição correspondente ao ano de primeira consulta para tratamento do tumor no RHC, sendo a 5ª edição para os casos de 2000 a 2004, a 6ª edição para os de 2005 a 2012 e a 7ª edição para aqueles de 2013. Nos casos em que não foi possível a reconstrução do estágio da doença em virtude da ausência de informação da variável TNM, utilizou-se o estadiamento originalmente preenchido pelo RHC.

Embora a radioiodoterapia seja uma das principais modalidades terapêuticas para o tratamento do câncer de tireoide, a variável “primeiro tratamento recebido no hospital” não possui uma categoria exclusiva para este procedimento, sendo considerado em “outros tratamentos”. Além disso, como foi observado um grande número de protocolos terapêuticos, optou-se por apresentar apenas os mais frequentes e aqueles relevantes conforme o tipo histológico, sendo os demais reunidos em uma única categoria denominada “demais protocolos terapêuticos”.

A partir das datas de primeira consulta e de diagnóstico calculou-se o intervalo de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico para os casos que chegaram na instituição do RHC sem diagnóstico e sem tratamento. Já a partir das datas de diagnóstico e de início do tratamento calculou-se o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento, tanto para os casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento como para os que chegaram com diagnóstico

e sem tratamento, excluindo-se aqueles que tiveram a informação do tratamento ignorada e os que não receberam nenhum tratamento. Além disso, o tempo entre o diagnóstico e o tratamento foi estratificado em ≤ 60 dias e > 60 dias e analisado segundo as grandes regiões brasileiras para avaliar o cumprimento da Lei nº 12.732 de 22 de novembro de 2012¹³.

Análise dos dados

Foi realizada uma análise exploratória dos dados pela descrição da distribuição das variáveis na população de estudo, estratificada segundo sexo, tipo histológico, região e UF do RHC informante. Para as variáveis contínuas foram calculadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (intervalo interquartil e desvio-padrão). Para as variáveis categóricas foram calculadas proporções. Uma matriz com o número absoluto de casos segundo UF do RHC informante versus UF de residência foi construída, sendo calculada a proporção de casos atendidos na própria UF de procedência. Todas as análises foram realizadas no software R, versão 3.3.1.

RESULTADOS

Os resultados deste estudo mostraram que os casos de câncer de tireoide informados pelos RHC aumentaram+ ao longo dos períodos, sendo de 1,5% no ano 2000 e de 12,7% em 2011. Houve uma queda da proporção de casos em 2012 (12,3%) e 2013 (11,5%), entretanto, também foi observado uma redução no número de RHC informantes (dados não apresentados).

Dos 35.645 casos de câncer de tireoide estudados, 83,8% eram do sexo feminino e 16,2% do masculino, constituindo uma razão entre os gêneros de 5:1. Quando analisadas por faixas etárias, a razão entre os sexos feminino e masculino variou de 3,7 nos casos com idade ≤ 19 anos a 6,0 naqueles com 40-49 anos. Quando analisadas por tipos histológicos, essa razão variou de 5,5 para o carcinoma papilífero a 1,5 para o medular (Tabela 1).

A idade mediana dos casos de câncer de tireoide foi de 46,0 anos (mínimo = 0 e máximo = 117 anos) para o sexo feminino e de 47,0 anos (mínimo = 0 e máximo = 107 anos) para o masculino. A distribuição dos casos segundo faixas etárias evidenciou que 67,6% das mulheres e 62,4% dos homens apresentaram idade entre 30 e 59 anos. A faixa etária de 40 a 49 anos concentra a maior proporção de casos femininos (25,0%) e masculinos (21,5%). Além disso, nas faixas etárias acima dos 60 anos, a coorte masculina apresentou uma frequência relativa de casos maior do que a feminina, 23,1% e 18,1%, respectivamente (Tabela 1).

Com relação à escolaridade, observou-se que a maior proporção de casos femininos tinha nível fundamental (45,9%), seguido do nível médio (27,9%). Dentre os homens, o nível fundamental (45,4%) foi seguido pelo nível superior (25,2%) (Tabela 1). Entretanto, a incompletude dessa informação foi de 29,1%.

Chegaram nas instituições dos RHC sem diagnóstico e sem tratamento 63,7% e 66,3% dos casos femininos e masculinos de câncer de tireoide, respectivamente. Em 97,1% das mulheres e em 96,9% dos homens o diagnóstico foi confirmado por microscopia. O carcinoma papilífero foi o tipo histológico mais frequente tanto nas mulheres (90,7%) quanto nos homens (84,9%) (Tabela 1).

Para o carcinoma papilífero, a faixa etária com a maior proporção de casos foi a de 40-49 anos, enquanto para o folicular e o medular foi a de 50-59 anos. Para o carcinoma anaplásico a faixa etária de maior frequência foi a de 70 anos e mais. No que diz respeito ao estadiamento, os dados mostraram que o estágio I foi o mais frequente, tanto para o carcinoma papilífero como para o folicular, enquanto para o medular e o anaplásico foram os estádios III e IVA, respectivamente (Tabela 2). Entretanto, os dados referentes ao estadiamento apresentaram uma incompletude da informação de 40,7%. Analisando por grandes regiões brasileiras, esta incompletude é de 78,9% no Centro-Oeste, 71,8% no Sul, 68,2% no Norte, 44,7% no Nordeste e 22,3% no Sudeste (dados não apresentados).

O estado de São Paulo representa 29,6% de toda a base de dados nacional, e, apresenta uma completude para o estadiamento de 94,4%. Dessa maneira, a distribuição do estadiamento por ano de primeira consulta avaliada para essa região revelou que de 2000 para 2013 houve um aumento da proporção de casos diagnosticados nos estádios I, III e IV, e diminuição do II. O carcinoma papilífero apresentou comportamento similar, enquanto o folicular exibiu redução da proporção do diagnóstico de tumores em estádios I, e aumento do III e IV. O carcinoma medular apresentou um aumento considerável na proporção de casos diagnosticados no estágio IV (Figura 1).

A análise do plano terapêutico mostrou que a cirurgia foi o tratamento mais frequente para todos os tipos histológicos. Entretanto, a magnitude da proporção de casos exclusivamente cirúrgicos variou entre os tipos histológicos, sendo de 52,8% para o carcinoma papilífero, de 55,8% para o folicular, de 63,0% para o medular e de 30,8% para o anaplásico. O segundo protocolo terapêutico mais frequente foi a cirurgia associada com outros tratamentos para o carcinoma papilífero e o folicular; a cirurgia associada com a radioterapia para o carcinoma medular; e a radioterapia exclusiva para o carcinoma anaplásico (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta a matriz do número absoluto de casos segundo a UF do RHC informante versus a UF de residência e a proporção de casos que foram atendidos na respectiva UF de residência. Observou-se que, no Centro-Oeste, o Estado de Goiás e o Distrito Federal atenderam, respectivamente, 11,0% e 62,1% de suas populações. No Norte, os Estados de Roraima, Amapá e Rondônia prestaram assistência a 30,0%, 38,1% e 48,5% da população residente, respectivamente.

De forma geral, os casos que chegaram nas instituições dos RHC sem diagnóstico e sem tratamento apresentaram um tempo mediano de 25 dias para serem diagnosticados. Esse tempo mediano variou entre as grandes regiões, sendo o maior intervalo encontrado no Norte (79 dias) e o menor no Sul (3 dias). Ainda para esses casos, o tempo mediano entre o diagnóstico e o primeiro tratamento foi de zero dias para todas as regiões. Já os casos que chegaram nas instituições dos RHC com diagnóstico e sem tratamento, o tempo mediano para receberem o primeiro tratamento foi de 87 dias, encontrando-se o menor intervalo na região Sul (60 dias) e o maior no Norte (136 dias) (Tabela 4).

Estratificando o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento em ≤ 60 dias e > 60 dias, observou-se que dentre os casos de câncer de tireoide que chegaram à instituição do RHC com diagnóstico e sem tratamento, 63,5% levaram um tempo maior do que 60 dias para serem tratados. Essa proporção foi maior na região Norte (80,5%). Na região Sul, 52,1% dos casos receberam o tratamento em até 60 dias. Entretanto, considerando-se aqueles que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento, 89% receberam o primeiro tratamento em até 60 dias (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram um aumento do número de casos de câncer de tireoide informados pelos RHC do país durante o período estudado. Ao passo que o número de RHC informantes aumentou cerca de 3 vezes entre os anos 2000 e 2011, o número de casos informados neste período cresceu em aproximadamente 8 vezes. Apesar do presente estudo não tratar da morbidade populacional, vale ressaltar que diversos autores descreveram um crescimento substancial da incidência do câncer de tireoide nas últimas décadas em diversos países, inclusive o Brasil ^{2,5,7-9,14}. Alguns autores acreditam que o padrão de crescimento da tendência da incidência seja real, considerando que esse aumento ocorre em todos os tamanhos de tumores e estádios, apesar de ser mais proeminente para nódulos pequenos; afeta quase exclusivamente o tipo histológico papilífero; é maior para o sexo feminino que para o

masculino; e exibiu, em alguns estudos, um efeito de coorte de nascimento, possivelmente refletindo mudanças nos fatores de risco relacionados às exposições ambientais ao longo dos sucessivos grupos etários^{7,15-18}. Entretanto, outros autores defendem a hipótese do aumento observado na incidência ser atribuído ao sobrediagnóstico devido à melhora na capacidade de detectar malignidade em nódulos tireoidianos milimétricos, proporcionada pela maior disponibilidade de exames de ultrassonografia e pela facilidade de realizar a citologia em material obtido por punção aspirativa com agulha fina^{7,8,19,20}.

Por se tratar de um estudo de morbidade hospitalar, a razão entre os sexos feminino e masculino de 5:1 observada é maior do que a descrita nos estudos populacionais, de cerca de 3:1, principalmente para os carcinomas papilíferos e foliculares^{16,18,19,21}. No entanto, ela é bastante consistente com o fato do câncer de tireoide ser um dos poucos cânceres de dominância feminina^{3,18}. Além disso, quando analisada por faixa etária, essa razão apresentou crescimento durante os anos reprodutivos e declínio após a menopausa, em conformidade com o descrito na literatura^{3,19}, o que sugere a possibilidade de os hormônios sexuais femininos desempenharem um importante papel na patogênese da doença²²⁻²⁴. Esta hipótese determina a importância potencial dos hormônios endógenos e dos disruptores endócrinos, como os hidrocarbonetos aromáticos polihalogenados (PHAHs), particularmente os éteres difenila polibromados (PBDEs), no desenvolvimento do câncer de tireoide²²⁻²⁵.

O câncer de tireoide tem uma distribuição etária incomum quando comparado com outros cânceres, pois apresenta um padrão que está entre o observado para os cânceres que acometem adultos e aqueles infantis³. Por isso, observou-se neste estudo uma maior proporção de casos na faixa etária de 40-49 anos e uma idade mediana de 46 anos para as mulheres e de 47 anos para os homens, consistente com a epidemiologia da doença descrita na literatura^{3,26}.

No presente estudo, tanto a coorte feminina como a masculina apresentaram maior proporção de casos com nível de escolaridade fundamental. Entretanto, a alta incompletude da informação não permite nenhuma suposição a respeito desses achados. Para o câncer de tireoide o nível de escolaridade não é um fator de risco consolidado na literatura³, apesar de alguns estudos descreverem uma maior incidência da doença entre pessoas com ensino médio ou superior^{21,27}, sugerindo um viés de detecção ocasionado pela maior vigilância médica e pelo acesso as tecnologias diagnósticas³.

A análise das faixas etárias, segundo os tipos histológicos, demonstrou resultados consistentes com a literatura, que descreve uma idade média ao diagnóstico entre meados de 40

e início dos 50 anos para o carcinoma papilífero, de 50 anos para o folicular e o medular e de 60 anos e mais para o anaplásico ³.

Infelizmente os resultados deste estudo relacionados ao estadiamento não são conclusivos devido à alta incompletude da informação. De maneira geral, a ausência destes dados reflete problemas relacionados ao preenchimento adequado do prontuário. Por outro lado, a avaliação realizada para o estado de São Paulo fornece indícios de que o aumento do diagnóstico das lesões tireoidianas não ocorre apenas para os tumores em estágio inicial. A literatura não é conclusiva a esse respeito e muitos autores utilizam as características do tumor, como tamanho, ao invés do estadiamento. Assim, enquanto que um estudo Holandês ²⁸ descreveu um aumento da incidência de lesões em estágio I e estabilidade do II, III e IV, recentemente, um trabalho realizado nos Estados Unidos ²⁹ encontrou um aumento da incidência para todos os estágios do carcinoma papilífero.

Com exceção do carcinoma anaplásico, mais de 70,0% dos casos dos demais tipos histológicos receberam tratamento cirúrgico como parte do plano terapêutico. De fato, a principal abordagem terapêutica do câncer de tireoide consiste em tireoidectomia seguida da ablação do tecido tireoidiano com iodo radioativo (I^{131}). Entretanto, existem muitas questões ainda não resolvidas a respeito da melhor abordagem terapêutica, uma vez que a maioria dos casos de câncer de tireoide tem um excelente prognóstico, mesmo quando a ablação não é bem-sucedida ³. Assim, deve-se levar em consideração as implicações de se tratar um número considerável de neoplasias malignas que não afetariam a saúde e a sobrevivência dos indivíduos, pois além de conferir pouco benefício, gera uma morbidade permanente relacionada a tireoidectomia e a reposição do hormônio tireoidiano. No entanto, diante de uma margem de incerteza com relação à evolução do câncer de tireoide, independente do perfil de risco, na maioria dos casos é feita a opção por cirurgia imediata em detrimento de uma abordagem de vigilância médica ^{7,19}.

Um aspecto importante da assistência oncológica que pode ser avaliado a partir das informações dos RHC é o conhecimento dos intervalos de tempo decorridos da primeira consulta ao diagnóstico e do diagnóstico ao início do tratamento. Essas informações permitem revelar prováveis dificuldades de acesso do paciente com câncer à assistência especializada. É importante ressaltar que a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, determina o direito do paciente de receber o primeiro tratamento pelo SUS no prazo de até 60 dias contatos a partir do diagnóstico ¹³.

Neste sentido, para os casos de câncer de tireoide que chegaram na instituição do RHC sem diagnóstico e sem tratamento, os achados deste estudo mostraram que existem divergências importantes entre as cinco regiões brasileiras no que diz respeito ao tempo mediano para confirmação diagnóstica. Entretanto, uma vez diagnosticados, esses casos apresentam um tempo mediano muito pequeno para início do tratamento e bastante consistente nas cinco regiões. A maior proporção desses casos recebeu o primeiro tratamento em até 60 dias a partir do diagnóstico.

Em contrapartida, para os casos que chegaram na instituição do RHC com diagnóstico e sem tratamento, o tempo mediano para início do tratamento é muito maior do que para aqueles que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento. Portanto, a maior proporção dos casos que chegaram com diagnóstico e sem tratamento iniciaram o tratamento num tempo superior a 60 dias a partir do diagnóstico, com exceção da região Sul. É provável que as diferenças encontradas no tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento entre os casos que chegaram na instituição sem diagnóstico e sem tratamento e aqueles que chegaram com diagnóstico e sem tratamento seja reflexo de dificuldades de acesso daqueles pacientes que receberam o diagnóstico em outras unidades que não aquelas em condições de realizar o tratamento oncológico.

Outra questão importante que também pode ser analisada a partir das informações dos RHC é a proporção de casos atendidos na própria UF de residência, permitindo mensurar indiretamente a capacidade de cada UF de atender seus próprios casos e avaliar os aspectos relacionados ao fluxo migratório entre os estados brasileiros em busca de assistência oncológica. Os resultados deste estudo mostraram que no estado de Rondônia e no Distrito Federal, respectivamente, 37,9% e 34,8% dos seus residentes foram atendidos no estado de São Paulo. Um total de 52,4% dos procedentes do estado do Amapá buscou atendimento no Pará e 50,0% dos residentes de Roraima migrou para o estado do Amazonas. Os achados deste estudo relacionados ao estado de Goiás não refletem a realidade da região, pois o principal hospital de Goiânia habilitado na alta complexidade em oncologia ainda não envia suas bases de dados para o IRHC.

Algumas limitações relacionadas aos dados dos RHC podem ter afetado os resultados deste estudo, principalmente aquelas relacionadas a incompletude da informação observada para algumas variáveis e a um possível sub-registro de casos de câncer de tireoide. É plausível também que tanto os erros quanto a não especificação na codificação morfológica dos tumores malignos da tireoide possam ter ocasionado a não inclusão de alguns casos no presente estudo.

A ausência de estudos descritivos publicados que utilizem as bases de dados dos RHC inviabiliza a comparação dos resultados encontrados. Entretanto, a maioria dos achados deste estudo são consistentes com a epidemiologia do câncer de tireoide descrita na literatura^{3,30}. Assim, este estudo foi o primeiro a descrever o perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar brasileira de pacientes da rede pública diagnosticados com câncer de tireoide primário, tendo os resultados uma representação de cerca de 90% da assistência oncológica no âmbito do SUS.

Os resultados deste estudo permitiram uma reflexão a respeito da dificuldade de acesso à assistência oncológica, principalmente para os casos que são diagnosticados em instituições não habilitadas a realizar o tratamento para o câncer. A análise das informações geradas a partir dos dados dos RHC pode auxiliar os gestores na percepção dos possíveis obstáculos no fluxo da demanda por assistência oncológica; contribuir no processo de construção e avaliação do plano de atenção oncológica de cada região; e fornecer subsídios para a análise da qualidade da informação contida nos prontuários do paciente. Nesse sentido, recomenda-se o uso das bases de dados dos RHC como ferramenta fundamental para conhecer a situação da morbidade hospitalar do câncer em uma região e subsidiar um planejamento de saúde mais eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, França: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjødin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 525–531. DOI: 10.1007/s10552-008-9260-4.
3. Ron E, Schneider AB. Thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3. ed. Nova Iorque: Oxford University Press; 2006. p. 975–994.
4. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatre E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer*. 1993; 53: 183–187. DOI: 10.1002/ijc.2910530202.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164–2167. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164.
6. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer*. 2001; 85: 1335–1339. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2061.

7. 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: 1–10. DOI: 10.1155/2013/965212.
8. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid.* 2015; 25: 1127–1136. DOI: 10.1089/thy.2015.0116.
9. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015; 136: 2187–2195. DOI: 10.1002/ijc.29251.
10. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2010; 21: 1323–1360.
11. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans R, Gerrard BA, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2014; 81 (Suppl. 1): 1–122. DOI: 10.1111/cen.12515.
12. Organização Mundial de Saúde. CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 3. ed. São Paulo: EDUSP, 2013. 250 p.
13. BRASIL. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário Oficial da União, Atos do Poder Legislativo, Brasília, DF, 23 nov. 2012. Seção 1, p. 1. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=23/11/2012>>.
14. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016; 44 (Suppl. 1): 150–157. DOI: 10.1016/j.canep.2016.07.017.
15. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm S. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery.* 2010; 148: 1147–1153. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.016.
16. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 784–791. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0960.
17. Zheng T, Holford TR, Chen Y, Ma JZ, Flannery J, Liu W, et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935–1992. *Int J Cancer.* 1996; 67: 504–509. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960807)67:4<504::AID-IJC7>3.0.CO;2-W.

18. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973–2004. *Thyroid*. 2009; 19: 1061–1066. DOI: 10.1089/thy.2008.0342.
19. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol*. 2011; 22: 957–963. DOI: 10.1093/annonc/mdq467.
20. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild C, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 614–617. DOI: 10.1056/NEJMp1604412.
21. Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972–1995. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 163–170. DOI: 10.1023/A:1008932123830.
22. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril*. 2000; 74: 1063–1070. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01589-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01589-2).
23. Yane K, Kitahori Y, Konishi N, Okaichi K, Ohnishi T, Miyahara H, et al. Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms. *Cancer Lett*. 1994; 84: 59–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(94\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0304-3835(94)90358-1).
24. Franceschi S, Dal Maso L. Hormonal imbalances and thyroid cancers in humans. *IARC Sci Publ*. 1999; 147: 33–43.
25. Zhang Y, Guo GL, Han X, Zhu C, Kilfoy BA, Zhu Y, et al. Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer? *Biosci Hypotheses*. 2008; 1: 195–199. DOI: 10.1016/j.bihy.2008.06.003.
26. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005 [Internet]. Maryland, United States: National Cancer Institute. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/.
27. Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, Friedman GD. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer*. 2001; 93: 745–750. DOI: 10.1002/ijc.1377.
28. Netea-Maier RT, Aben KKH, Casparie MK, Heijer M, Grefte J, Slootweg P, et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer*. 2008; 123: 1681–1684. DOI: 10.1002/ijc.23678.
29. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017; 317: 1338–1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.
30. Hall P, Adami H. Thyroid cancer. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. Nova Iorque: Oxford University Press; 2008. 2. ed. p. 636–652.

Tabela 1. Distribuição das variáveis faixa etária, escolaridade, diagnóstico e tratamento anterior, critério mais importante para o diagnóstico do tumor e tipo histológico segundo sexo dos casos de câncer de tireoide, 2000 a 2013

Variáveis ^a	Feminino		Masculino		Total	Razão F/M ^b
	N	%	N	%		
Faixa etária						
≤19	818	2,7	221	3,8	1039	3,7
20-29	3473	11,6	619	10,7	4092	5,6
30-39	6233	20,9	1129	19,5	7362	5,5
40-49	7459	25,0	1243	21,5	8702	6,0
50-59	6472	21,7	1235	21,4	7707	5,2
60-69	3603	12,1	834	14,4	4437	4,3
70 e mais	1802	6,0	503	8,7	2305	3,6
Total	29860	100,0	5784	100,0	35644	5,2
Escolaridade						
Nenhuma	1255	5,9	206	5,0	1461	–
Fundamental	9700	45,9	1869	45,4	11569	–
Médio	5909	27,9	1002	24,3	6911	–
Superior	4291	20,3	1039	25,2	5330	–
Total	21155	100,0	4116	100,0	25271	–
Diagnóstico e tratamento anterior						
Sem diagnóstico e sem tratamento	18839	63,7	3799	66,3	22638	–
Com diagnóstico e sem tratamento	7987	27,0	1493	26,1	9480	–
Com diagnóstico e com tratamento	2471	8,4	402	7,0	2873	–
Outros	287	1,0	37	0,7	324	–
Total	29584	100,0	5731	100,0	35315	–
Critério mais importante para o diagnóstico do tumor						
Exame clínico	431	1,5	81	1,4	512	–
Recursos auxiliares não microscópicos	418	1,4	95	1,7	513	–
Confirmação microscópica	28815	97,1	5577	96,9	34392	–
Total	29664	100,0	5753	100,0	35417	–
Tipo histológico						
Papilífero	27071	90,7	4909	84,9	31980	5,5
Folicular	2006	6,7	424	7,3	2430	4,7
Medular	468	1,6	312	5,4	780	1,5
Anaplásico	315	1,1	140	2,4	455	2,3
Total	29860	100,0	5785	100,0	35645	5,2

^a Variáveis com informação ignorada: idade (N=1; 0,003%), escolaridade (N=10.374; 29,1%), diagnóstico e tratamento anterior (N=330; 0,9%), critério mais importante para o diagnóstico do tumor (N=228; 0,6%).

^b Razão entre o número de casos feminino e masculino

Tabela 2. Distribuição das variáveis sexo, faixa etária, estadiamento e primeiro tratamento recebido segundo tipo histológico do câncer de tireoide, 2000 a 2013

Variáveis ^a	Papilífero		Folicular		Medular		Anaplásico		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo									
Feminino	27071	84,7	2006	82,6	468	60,0	315	69,2	29860
Masculino	4909	15,4	424	17,5	312	40,0	140	30,8	5785
Total	31980	100,0	2430	100,0	780	100,0	455	100,0	35645
Faixa etária									
≤19	904	2,8	81	3,3	50	6,4	4	0,9	1039
20-29	3778	11,8	233	9,6	73	9,4	8	1,8	4092
30-39	6839	21,4	387	15,9	119	15,3	17	3,7	7362
40-49	8051	25,2	460	18,9	156	20,0	35	7,7	8702
50-59	6938	21,7	513	21,1	174	22,3	82	18,0	7707
60-69	3728	11,7	445	18,3	136	17,4	128	28,1	4437
70 e mais	1741	5,4	311	12,8	72	9,2	181	39,8	2305
Total	31979	100,0	2430	100,0	780	100,0	455	100,0	35644
Estadiamento									
I	14202	74,0	626	50,2	102	23,0	–	–	14930
II	1757	9,2	278	22,3	89	20,0	–	–	2124
III	2386	12,4	193	15,5	112	25,2	–	–	2691
IV	89	0,5	41	3,3	17	3,8	70	28,7	217
IVA	499	2,6	25	2,0	67	15,1	101	41,4	692
IVB	64	0,3	5	0,4	12	2,7	34	13,9	115
IVC	203	1,1	79	6,3	45	10,1	39	16,0	366
Total	19200	100,0	1247	100,0	444	100,0	244	100,0	21135
Primeiro tratamento recebido									
Cirurgia	16848	52,8	1350	55,8	490	63,0	140	30,8	18828
Cirurgia + outros tratamentos	4107	12,9	294	12,1	27	3,5	8	1,8	4436
Cirurgia + radioterapia	3569	11,2	261	10,8	53	6,8	39	8,6	3922
Outros tratamentos ^b	2233	7,0	73	3,0	7	0,9	10	2,2	2323
Radioterapia	765	2,4	73	3,0	26	3,3	76	16,7	940
Demais protocolos terapêuticos	3802	11,9	294	12,1	139	17,9	134	29,5	4369
Nenhum tratamento	606	1,9	75	3,1	36	4,6	47	10,4	764
Total	31930	100,0	2420	100,0	778	100,0	454	100,0	35582

^a Variáveis com informação ignorada: idade (N=1; 0,003%), estadiamento (N=14.510; 40,7%), primeiro tratamento recebido (N=63; 0,2%).

^b Outros tratamentos inclui a radioiodoterapia.

Tabela 3. Matriz do número absoluto de casos de câncer de tireoide segundo Unidade da Federação (UF) do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante versus UF de residência e proporção de casos atendidos na respectiva UF de residência, 2000 a 2013

UF de residência dos casos	UF do RHC informante																										Proporção de casos atendidos na respectiva UF de residência			
	AC	AL	AM	AP	BA	CE	DF	ES	GO	MA	MG	MS	MT	PA	PB	PE	PI	PR	RJ	RN	RO	RR	RS	SC	SE	SP		TO	Total	
AC	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	8	-	50	78,0
AL	-	485	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	501	96,8
AM	-	-	301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	32	-	334	90,1
AP	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	21	38,1	
BA	1	-	-	-	4996	1	8	5	-	-	2	1	1	-	-	4	-	-	2	-	-	-	1	1	7	31	-	5061	98,7	
CE	-	-	-	-	3	1622	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	3	-	-	-	-	1	-	5	-	1636	99,1	
DF	-	-	-	-	1	-	123	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	69	-	198	62,1	
ES	-	-	-	-	1	-	-	428	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	8	-	449	95,3	
GO	-	-	-	-	-	1	17	-	8	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	44	-	73	11,0	
MA	-	-	-	-	1	-	-	-	1256	-	-	-	-	1	1	-	98	-	1	-	-	-	-	3	-	6	3	1370	91,7	
MG	-	-	-	-	4	-	5	1	-	-	2312	1	1	-	-	-	-	4	7	-	-	-	-	1	-	280	-	2616	88,4	
MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	252	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	74	-	333	75,7	
MT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	195	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	1	228	85,5	
PA	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	384	-	-	13	-	1	-	-	-	-	-	-	14	4	443	86,7	
PB	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	1	-	-	561	13	1	1	1	2	7	-	-	1	2	-	4	-	600	93,5	
PE	1	-	-	-	6	10	-	-	-	-	2	-	-	4	1729	-	-	2	2	1	-	-	1	-	1	12	-	1769	97,7	
PI	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	435	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	448	97,1	
PR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	-	-	-	-	1416	-	-	-	-	1	14	-	21	-	1456	97,3	
RJ	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	13	-	-	-	-	-	-	-	1393	-	-	-	-	1	1	13	-	1422	98,0	
RN	-	-	-	-	4	5	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2517	-	-	-	-	-	-	-	2527	99,6	
RO	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	1	2	-	-	32	-	-	1	-	25	-	66	48,5	
RR	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	-	-	-	-	10	30,0		
RS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1435	3	-	1	-	1443	99,4	
SC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	16	-	-	-	-	19	2346	-	13	-	2396	97,9	
SE	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	108	7	-	140	77,1	
SP	-	-	-	-	6	-	1	-	-	-	10	1	-	-	-	-	-	4	2	-	-	-	-	1	-	9812	-	9837	99,7	
TO	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	7	107	117	91,5	
Total	39	487	331	8	5061	1643	156	434	8	1259	2352	258	203	396	568	1750	552	1452	1423	2527	33	3	1461	2374	116	10535	115	35544	-	

Nota: em 101 casos (0,3%) a UF de residência foi ignorada.

□

Tabela 4. Tempo (em dias) entre primeira consulta e diagnóstico e entre diagnóstico e primeiro tratamento para casos de câncer de tireoide sem diagnóstico e sem tratamento e com diagnóstico e sem tratamento, por região do Registro Hospitalar de Câncer, 2000 a 2013

Regiões	Casos que chegaram na instituição sem diagnóstico e sem tratamento															
	Tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico					Tempo entre o diagnóstico e o tratamento										
	N	Média	Mediana	1° quartil	3° quartil	Desvio-padrão	N	Média	Mediana	1° quartil	3° quartil	Desvio-padrão	≤ 60 dias	> 60 dias		
												N	%	N	%	
Norte	368	140	79	19	178	199	226	66	0	0	76	135	301	83,1	61	16,9
Nordeste	8.264	75	31	10	99	118	5.522	29	0	0	10	91	6940	89,1	853	10,9
Centro-Oeste	433	82	23	5	84	216	419	23	0	0	0	90	378	88,7	48	11,3
Sudeste	9.937	74	29	4	83	173	8.936	27	0	0	12	76	8516	87,3	1239	12,7
Sul	3.468	36	3	0	42	89	3176	12	0	0	0	71	3248	94,5	189	5,5
Todas	22.470	70	25	5	84	146	18.279	25	0	0	4	82	19383	89,0	2390	11,0

Regiões	Casos que chegaram na instituição com diagnóstico e sem tratamento															
	Tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico					Tempo entre o diagnóstico e o tratamento										
	N	Média	Mediana	1° quartil	3° quartil	Desvio-padrão	N	Média	Mediana	1° quartil	3° quartil	Desvio-padrão	≤ 60 dias	> 60 dias		
												N	%	N	%	
Norte	-	-	-	-	-	-	271	200	136	72	231	244	53	19,5	219	80,5
Nordeste	-	-	-	-	-	-	2.796	189	120	62	216	321	692	24,7	2114	75,3
Centro-Oeste	-	-	-	-	-	-	140	232	98	38	223	413	54	38,6	86	61,4
Sudeste	-	-	-	-	-	-	4258	113	74	38	136	179	1775	41,6	2493	58,4
Sul	-	-	-	-	-	-	974	97	60	18	120	194	527	52,1	485	47,9
Todas	-	-	-	-	-	-	8.439	141	87	43	162	247	3101	36,5	5397	63,5

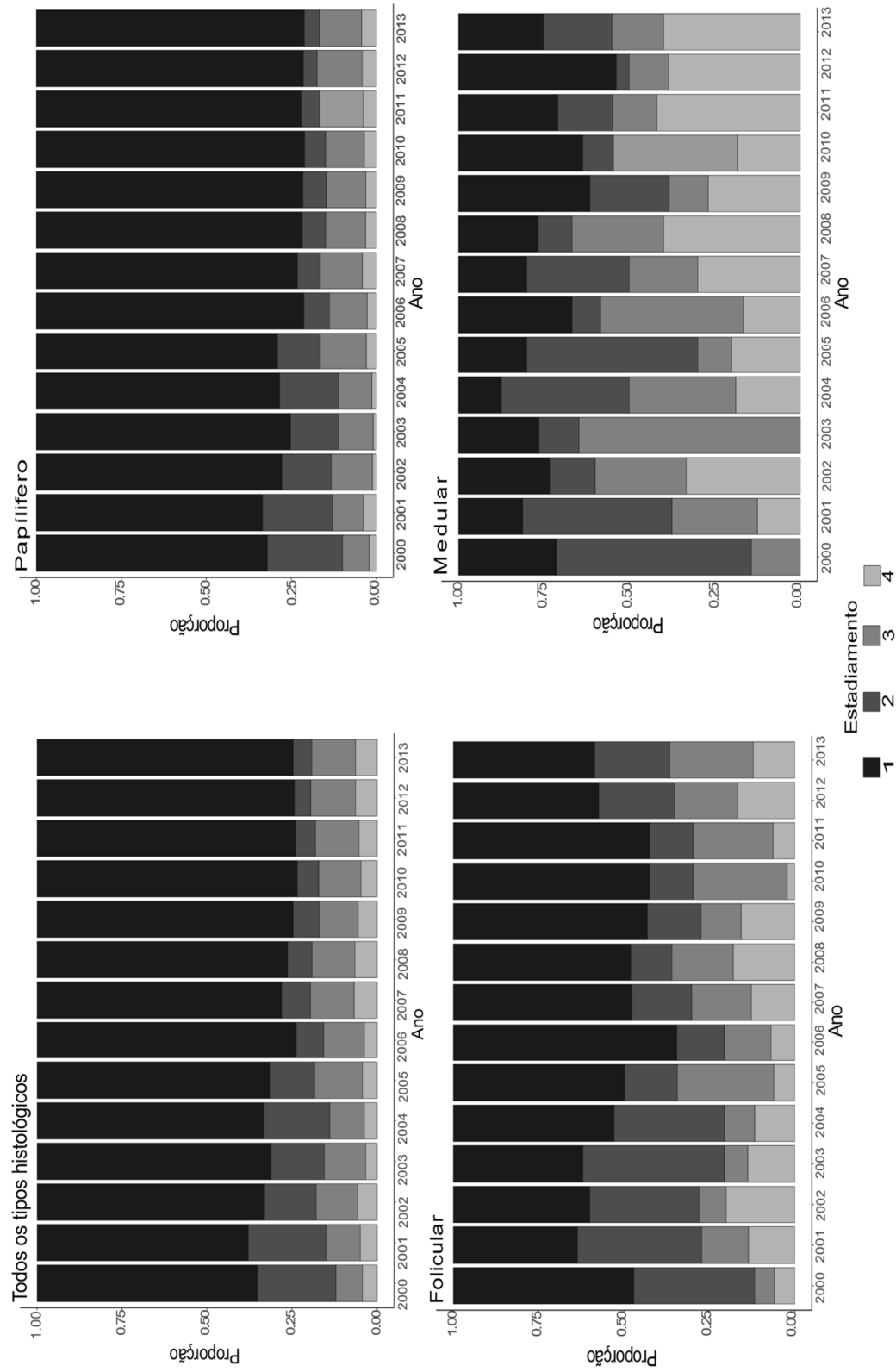


Figura 1 - Distribuição proporcional do estadiamento por ano de primeira consulta para o estado de São Paulo, 2000 a 2013

7.3 TERCEIRO ARTIGO DA TESE

Sobrevida em 5 anos do carcinoma diferenciado da tireoide: estudo da coorte de pacientes adultos de um hospital de referência do Rio de Janeiro

Anne Karin da Mota Borges^{1,2}, Sérgio Koifman†^{1,3}, Rosalina Jorge Koifman^{1,3}

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambientes, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

² Divisão de Vigilância e Análise de Situação, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

³ Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

† *In memoriam*

Resumo

Introdução: embora o resultado do tratamento efetivo do carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) seja excelente em longo prazo, uma pequena parcela dos pacientes, eventualmente, não responde à terapêutica convencional e evolui para óbito. **Objetivos:** estimar a sobrevida específica em 5 anos e identificar os fatores prognósticos de uma coorte de pacientes adultos com CDT. **Métodos:** trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar. Para estimar a probabilidade de sobrevida foi calculado o estimador produto não paramétrico de Kaplan-Meier. Para comparar as curvas estimadas, foi utilizado o teste de *log-rank*. Para verificar os efeitos dos fatores prognósticos, foram estimadas as *hazard ratios* (HR) seguindo-se o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** os pacientes com CDT apresentaram sobrevida específica em 5 anos de 95,8%. As maiores diferenças na sobrevida foram observadas para os pacientes com estadiamento IVC (47,1%; IC95%: 30,4 – 73,0), os com metástase à distância (54,8%; IC95%: 39,2 – 76,4) e os submetidos ao tratamento radioterápico (70,5%; IC95%: 54,3 – 91,6). Os fatores associados ao risco de óbito foram: faixa etária ≥ 45 anos (HRaj: 9,88; IC95%: 1,67 – 58,33), metástase à distância (HRaj: 18,87; IC95%: 7,38 – 48,29) e linfadectomia (HRaj: 6,36; IC95%: 2,26 – 17,91). A radioiodoterapia diminuiu o risco (HRaj: 0,16; IC95%: 0,06 – 0,43). **Conclusão:** a coorte estudada apresentou uma sobrevida muito elevada. A faixa etária ≥ 45 anos, a metástase à distância e a

linfadenectomia influenciaram negativamente o prognóstico, enquanto que a radioiodoterapia foi um fator de proteção.

Palavras-chave: neoplasias da glândula tireoide, carcinoma, análise de sobrevida, prognóstico.

Abstract

Introduction: Although the prognosis of differentiated thyroid carcinoma (DTC) therapy is considered excellent over time, a small number of cases have a poorer prognosis and evolve to death. **Aim:** this study aimed to estimate the 5-year specific survival and to identify risk factors in a cohort of DTC adult subjects. **Methods:** The survival probability was estimated by the non-parametric Kaplan-Meier method in a retrospective hospital-based cohort study. Comparisons were done by means of the log rank test. Risk factors were sought using Cox risk modeling and crude and adjusted Hazard Ratio measures were obtained. **Results:** overall 5-year survival in the cohort was 98.5% (95% CI: 94.2-97.5%). However, poorer survival was observed for those diagnosed at stage IVC (47.1%; 95% CI: 30.4-73.0%), with a distant metastasis (54.8%; 95% CI: 39.2-76.4%) and submitted to radiotherapy (70.5%; 95% CI: 54.3-91.6%). The main factors associated with risk of death stratified by gender were age \geq 45 years old (aHR 9.88; 95% CI: 1.67-58.33), distant metastasis (aHR 18.87; 95% CI: 7.38-48.29) and lymphadenectomy (aHR 6.36; 95%CI: 2.26-17.91). On the other hand, radioiodine therapy decreased the risk of death (aHR 0.16; 95% CI: 0.06-0.43). **Conclusions:** this cohort had a very high survival over a 5-year period. The prognosis was negatively influenced by age \geq 45 years old, distant metastasis and lymphadenectomy, whereas radioiodine therapy was found to be protective.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide, considerado a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, representa cerca de 2,0% de todos os cânceres¹⁻³. A incidência da doença tem aumentado consideravelmente nas últimas três décadas⁴⁻⁸. Em contrapartida, a mortalidade, além de baixa¹, tem apresentado uma tendência de declínio^{9,10}. A diferença observada entre as magnitudes da incidência e da mortalidade possivelmente decorre da maior frequência da doença se dar em tipos histológicos com bom prognóstico, mais especificamente os carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), que inclui o carcinoma papilífero da tireoide (CPT) e o carcinoma folicular da tireoide (CFT)^{3,9,11}. Embora o resultado do tratamento efetivo seja excelente a longo prazo, uma pequena parcela dos pacientes apresenta recidiva e alguns eventualmente não respondem à terapêutica convencional, evoluindo para óbito^{3,11,12}.

Identificar esses casos com doença potencialmente agressiva antecipadamente, assim como avaliar a estratégia de tratamento mais apropriada para cada caso tem sido um desafio.

Os ensaios clínicos randomizados prospectivos seriam ideais para identificar os fatores que predizem o prognóstico para o CDT em longo prazo, principalmente aqueles relacionados ao tratamento. No entanto, a baixa mortalidade da doença somada com a natureza prolongada e o custo potencial do seguimento, dificulta a condução de tais pesquisas na prática clínica. Desta forma, os estudos observacionais se justificam, ademais, na literatura científica são escassos os estudos que exploram dados empíricos com esta temática, especialmente em coortes brasileiras. Porém, a literatura que utiliza dados de coortes brasileiras ainda é insuficiente a esse respeito. Assim, os objetivos deste estudo foram estimar a sobrevida específica em 5 anos e identificar os fatores prognósticos de uma coorte hospitalar de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT).

Métodos

Delineamento e população do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar cujo objeto de interesse foi o tempo entre o diagnóstico de CDT primário e o óbito por causa relacionada à doença.

A população do estudo foi composta por pacientes do Hospital do Câncer I (HCI) do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). A seleção dos casos foi realizada a partir da base de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC). Foram considerados elegíveis todos os casos de câncer de tireoide que foram atendidos entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2010 e que tiveram o plano terapêutico e o acompanhamento realizados pelo HCI (N=739); que possuíam idade ao diagnóstico maior ou igual a 20 anos (N=672); e que apresentaram os seguintes códigos morfológicos relacionados ao câncer de tireoide (N=620): 8050, 8260, 8340–8344 e 8350 (carcinoma papilífero da tireoide - CPT) e 8290, 8330–8332 e 8335 (carcinoma folicular da tireoide - CFT).

Foram excluídos do estudo 51 casos com histórico de outro tumor primário em outra topografia, com diagnóstico anterior ao do câncer de tireoide. Além disso, após a revisão de todos os laudos histopatológicos, foram excluídos: 2 casos que chegaram ao HCI para tratar a recidiva de CPT; 2 casos de adenocarcinoma sem outra especificação; 1 caso em que a histopatologia não conseguiu definir se o tumor era primário ou metastático; 1 caso em que o laudo histopatológico sugeriu que o tumor primário tinha origem pulmonar; e 1 caso em que a

histopatologia não conseguiu definir se o tumor era um adenoma ou um carcinoma. Desta forma, a população do estudo foi composta por 562 casos de CDT primário.

Coleta dos dados

Foi utilizado o banco de dados proveniente do RHC do HCI para coleta das informações referentes às variáveis sociodemográficas, aquelas relacionadas ao tumor, ao tratamento e ao seguimento. Para completar as informações ausentes no banco do RHC e atualizar o seguimento dos casos incluídos no estudo, foi realizado uma busca nos prontuários e nos sistemas informatizados do INCA. A vigilância de óbitos, com as respectivas datas e causas básicas, foi realizada através de consulta à base de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro. Para os casos perdidos durante o período de estudo que não foram encontrados no SIM, foi realizada uma busca ativa em bases públicas, como a do Cadastro de Pessoa Física (CPF) e a do Tribunal Superior Eleitoral (TSE), na tentativa de determinar o status vital no final do seguimento. O período de estudo ocorreu entre 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2015, sendo cada caso seguido durante o período de 5 anos a partir da data do diagnóstico.

Variáveis do estudo

As variáveis estudadas foram: características sociodemográficas (sexo e idade ao diagnóstico), características do tumor (tipo histológico, estadiamento, tamanho do tumor, metástase para linfonodos regionais e metástase à distância) e do tratamento (tipo de cirurgia, linfadectomia cervical e/ou mediastinal uni ou bilateral, radioiodoterapia e radioterapia). Devido ao elevado percentual de ausência de informação para o estadiamento clínico do tumor (66,3%), optou-se por utilizar o estadiamento patológico para os casos cirúrgicos e o clínico para aqueles não cirúrgicos, baseado na 7^a edição da Classificação de Tumores Malignos – TNM¹³.

Análise dos dados

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória dos dados por meio da descrição da distribuição das variáveis na população de estudo. Para as variáveis contínuas foram calculadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e intervalo interquartis), sendo a comparação de duas médias realizada pelo teste t de *Student*. Para as variáveis categóricas foram calculadas proporções, sendo a comparação entre os grupos

realizada pelos testes Qui-quadrado ou exato de *Fisher*. Em ambos os testes, foi considerado estatisticamente significativo um p-valor menor do que 0,05.

Para estimar a probabilidade de sobrevida em 5 anos e seu respectivo intervalo de confiança de 95%, foi calculado o estimador produto não paramétrico de Kaplan-Meier levando-se em consideração que: o evento inicial foi o diagnóstico primário de CDT; o evento final (falha) foi o óbito por causa relacionada ao câncer de tireoide; o tempo de sobrevida foi aquele decorrido entre as datas de diagnóstico e a de ocorrência do óbito relacionado ao câncer de tireoide; as censuras foram aqueles casos perdidos durante os 5 anos de seguimento, os óbitos por outras causas e os casos que permaneceram vivos ao final do período de observação. As funções de sobrevida foram estimadas segundo as variáveis de estudo. Para comparar as curvas estimadas foi utilizado o teste de *log-rank* considerando-se um nível de significância menor do que 0,05.

Para verificar os efeitos dos fatores prognósticos sobre o tempo de sobrevida da coorte de CDT, foram estimadas as *hazard ratios* (HR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, seguindo-se o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. As variáveis que, ao teste de Wald nos modelos univariados, apresentaram p-valor menor ou igual a 0,20 foram elegíveis para serem incluídas na análise multivariada. Os modelos multivariados foram construídos adicionando cada uma das variáveis selecionadas na etapa anterior, iniciando a partir do menor para o maior p-valor alcançado na estatística do teste de Wald. A cada etapa, as variáveis que apresentaram um p-valor maior ou igual a 0,10 foram excluídas. No modelo final foram mantidas as variáveis significativas a nível de 5%, com exceção do sexo e da idade ao diagnóstico, que foram conservadas independente de suas significâncias estatísticas em razão do seu potencial de confundimento.

Para o CDT, o estadiamento agrega o tipo histológico e a idade ao diagnóstico, além das características referentes ao tamanho do tumor primário, aos linfonodos regionais e à metástase à distância. Além disso, os casos com metástase à distância são classificados em dois grupos de estadiamentos distintos, ou seja, estágio II para aqueles com idade < 45 anos e IVC para os que têm idade \geq 45 anos. Assim, no processo de modelização, no lugar do estadiamento propriamente dito, optou-se por utilizar os seus componentes de maneira desagregada para avaliar o efeito de cada covariável sobre a sobrevida dos pacientes com CDT. Para viabilizar a comparação dos modelos aninhados, os casos com *missings* foram excluídos da modelagem de riscos proporcionais de Cox. O modelo final foi escolhido com base no teste da razão de

verossimilhança (anova) a um nível de significância de 0,05. Foi analisada a ocorrência de interação entre as variáveis.

A qualidade do ajuste global do modelo final foi avaliada por meio do poder explicativo (R^2 do modelo escolhido/ R^2 do modelo saturado) e pela probabilidade de concordância. O pressuposto dos riscos proporcionais do modelo final foi analisado pelos resíduos de *Schoenfeld*. Os valores aberrantes (*outliers*) foram identificados pelos resíduos *martingale* e *deviance* e os pontos influentes foram avaliados pelos resíduos *escore*. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software R, versão 3.4.0. Para a análise de sobrevida foi utilizado a biblioteca *survival*.

Considerações éticas

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) e do INCA aprovaram este estudo sob CAAE números 62062116.8.0000.5240 e 57282216.8.0000.5274, respectivamente.

RESULTADOS

Características da coorte

As mulheres corresponderam a 79,0% dos 562 casos de carcinoma diferenciado da tireoide, constituindo uma razão entre os sexos feminino e masculino (F/M) de 3,8. A média da idade ao diagnóstico foi de 46,5 anos (mediana de 45 anos, variando de 20 a 91 anos). O tamanho médio do tumor primário, conhecido para 85,9% dos casos, foi de 2,3 cm (mediana de 1,8 cm, variando de 0,1 a 14,0 cm). A metástase para linfonodo, com informação para 98,2% da coorte, e a metástase à distância estavam presentes em 38,8% e 5,3% dos pacientes, respectivamente. A maioria dos casos (61,2%) tinha estadiamento I.

Comparado com as mulheres, os homens exibiram maior tamanho médio do tumor (3,2 cm *versus* 2,1 cm, p-valor < 0,001), menor proporção de microcarcinomas, isto é, tumores \leq 1,0 cm (21,0% *versus* 33,1%, p-valor de 0,023) e maior proporção de casos com metástase para linfonodos regionais (50,9% *versus* 35,6%, p-valor=0,004). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para idade ao diagnóstico, metástase à distância e estadiamento entre mulheres e homens.

A coorte foi composta de 91,3% de casos de CPT. Comparado com o CPT, o CFT exibiu maior idade média ao diagnóstico (54,4 anos *versus* 46,0 anos, p-valor=0,015) e maior tamanho

médio do tumor (3,0 cm *versus* 2,3 cm, p-valor=0,021). A razão F/M foi de 4,1 para o CPT e de 1,7 para o CFT.

A Tabela 1 apresenta a distribuição das características sociodemográficas e aquelas relacionadas ao tumor segundo os tipos histológicos. O CFT apresentou maior proporção de homens e maior frequência de pacientes positivos para metástase à distância. Em contrapartida, o CPT exibiu maior proporção de casos com metástase para linfonodos regionais e maior frequência de microcarcinomas. A distribuição do estadiamento diferiu entre os tipos histológicos, pois enquanto o CPT apresentou maior proporção do estadiamento I, o CFT exibiu maiores frequências dos estádios II, III e IVC.

As lesões multifocais só foram observadas para o CPT (10,7%). As variantes do CPT mais comumente observadas foram a clássica (25,3%) e a folicular (17,7%), apesar de não ter sido encontrado especificação do subtipo histológico para 53,8% dos casos. Para o CFT, os 36,7% dos pacientes que tinham a informação da variante pertenciam ao subtipo de células de *Hurthle*.

Status e tempo de seguimento

Foram observados durante os 5 anos de seguimento 539 censuras e 23 óbitos relacionados ao câncer de tireoide. O grupo censurado foi constituído de 522 indivíduos vivos ao final dos 60 meses, 14 óbitos por outras causas e 3 perdas de seguimento (0,5%). Os três casos perdidos durante o seguimento eram do sexo feminino, tinham CPT, estadiamentos I, III e IVA e tempos de acompanhamento de 34,5, 8,2 e 6,7 meses, respectivamente. Comparado com os casos com tempo de seguimento completo, os pacientes perdidos durante o acompanhamento eram mais velhos (média de idade de 66,3 anos *versus* 46,4 anos, p-valor de 0,018).

O tempo médio de seguimento da coorte foi de 57,5 meses, sendo de 58,9 meses para os casos censurados e de 23,4 meses para aqueles que sofreram o desfecho.

Óbito por câncer de tireoide

Das 23 mortes observadas, 91,3% tinha idade ≥ 45 anos e 56,5% apresentava metástase à distância (Tabela 2). Todos os pacientes com carcinoma folicular que evoluíram para óbito tinham metástase à distância. Dentre as mortes do tipo histológico papilífero, a proporção daqueles com metástase à distância foi de 47,4%. Comparado com o CPT, os óbitos do CFT tinham tumores menores (tamanho médio de 2,3 cm *versus* 4,2 cm, p=0,014) e idade média ao

diagnóstico maior (72,5 anos *versus* 65,4 anos), sendo essa diferença não significativa. Em ambos os tipos histológicos, 50% dos óbitos tinham metástase para linfonodos regionais.

Sobrevida

A probabilidade de sobrevida específica em 5 anos da coorte de carcinomas diferenciados foi de 95,8% (IC95%: 94,2 – 97,5) (Figura 1). A Tabela 2 e a Figura 2 apresentam, respectivamente, a probabilidade condicional de sobrevida em 5 anos e as curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis sociodemográficas e aquelas relacionadas ao tumor e ao tratamento. As mulheres exibiram sobrevida maior (97,0%; IC95%: 95,5 – 98,6) que os homens (91,5%; IC95%: 86,6 – 96,7). Cenário semelhante ocorreu com indivíduos diagnosticados na faixa etária de 20-44 anos (99,2%; IC95%: 98,2 - 100) frente aqueles com idade \geq a 45 anos (92,8%; IC95%: 89,9 – 95,8). Observou-se maior probabilidade de sobrevida para os tumores menores do que 4,0 cm (97,4; IC95%: 95,9 – 99,0) do que para aqueles \geq 4,0 cm (87,1%; IC95%: 80,3 – 94,5). Os indivíduos positivos para metástase à distância tiveram pior sobrevida (54,8%; IC95%: 39,2 – 76,4) que aqueles negativos (98,1%; IC95%: 96,9 – 99,3). Os estádios I/II, III e IVA/IVB apresentaram probabilidades de sobrevida superiores a 90,0%. Em contrapartida, a sobrevida do estágio IVC foi de 47,1% (IC95%: 30,4 – 73,0).

Apesar do CFT ter exibido sobrevida menor (91,8%; IC95%: 84,5 – 99,8) que o CPT (96,2%; IC95%: 94,6 – 97,9), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as curvas estimadas ($p=0,139$). Também não foram observadas diferenças significativas nas curvas de sobrevida estimadas segundo as variáveis microcarcinoma, lesões multifocais e metástase para linfonodos regionais.

Um total de 99,5% dos pacientes foram submetidos a cirurgia, sendo 96,2% submetidos a tireoidectomia total e 3,8% a tireoidectomia subtotal. Somente três casos (0,5%) não sofreram nenhuma intervenção cirúrgica por terem tumores considerados irressecáveis. Assim, excluindo-se esses três casos da análise, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida da tireoidectomia total e da tireoidectomia subtotal.

Os casos submetidos à linfadenectomia apresentaram menor sobrevida (93,2%; IC95%: 89,5 – 97,0) que aqueles que não sofreram esse tipo de intervenção (97,1%; IC95%: 95,4 – 98,8). Os indivíduos que receberam radioiodoterapia adjuvante tiveram melhor sobrevida (97,7%; IC95%: 96,3 – 99,1) comparado com aqueles que não receberam este tratamento (88,8%; IC95%: 83,2 – 94,7). Em contrapartida, os casos tratados com radioterapia tiveram pior

sobrevida (70,5%; IC95%: 54,3 – 91,6) que aqueles sem indicação para esta modalidade terapêutica (97,0%; IC95%: 95,5 – 98,4) (Tabela 2 e Figura 2).

Fatores prognósticos associados a sobrevida

A Tabela 3 apresenta as HR brutas e ajustadas estimadas segundo os modelos de riscos proporcionais de Cox. O modelo multivariado mais apropriado foi aquele em que os efeitos das covariáveis faixa etária, metástase à distância, linfadenectomia e radioiodoterapia foram controlados pela variação do risco de base atribuível aos estratos da covariável sexo (modelo de Cox estratificado por sexo). Assim, os casos diagnosticados na faixa etária ≥ 45 anos tiveram risco 9,88 vezes maior de óbito por câncer de tireoide que aqueles de 20-44 anos (IC95%: 1,67 – 58,33); os pacientes positivos para metástase à distância exibiram risco 18,87 (IC95%: 7,38 – 48,29) vezes maior de morrer que os negativos; os indivíduos submetidos a linfadenectomia apresentam risco 6,36 (IC95%: 2,26 – 17,91) vezes maior de óbito que aqueles que não tiveram indicação para esta intervenção cirúrgica; e os casos de câncer de tireoide que receberam radioiodoterapia tiveram risco 84,0% (IC95%: 0,06 – 0,43) menor de morrer que aqueles que não tiveram recomendação para esta modalidade terapêutica.

A avaliação dos resíduos de *Schoenfeld* mostrou que nenhuma covariável violou a premissa de riscos proporcionais, apresentando o teste global de proporcionalidade p-valor igual a 0,132, também não sendo estatisticamente significativo para nenhuma das covariáveis inseridas no modelo. O modelo final explicou 39,2% da variabilidade dos dados e apresentou uma probabilidade de concordância de 95,9%. Não foi observada interação entre as variáveis. Por meio dos resíduos de *martingale* e *deviance* foram identificados três indivíduos mal ajustados (*outliers*): uma mulher que morreu em tempo muito curto (3,0 meses), mesmo tendo 38 anos de idade, CPT e estadiamento I; uma mulher de 75 anos, com CPT e estadiamento IVA (tumor de 2,0 cm), que sofreu o desfecho aos 11,8 meses; e uma mulher de 72 anos, com CPT e estadiamento IVA (tumor com 7,0 cm) que evoluiu a óbito aos 23,3 meses. Não foram observados pontos influentes pela análise de resíduos escore.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram uma sobrevida específica em 5 anos elevada para os pacientes com CDT. Apesar das diferenças encontradas nas probabilidades condicionais de sobrevida entre as categorias das variáveis sexo, faixa etária, tamanho do tumor, linfadenectomia e radioiodoterapia, as estimativas também foram favoráveis para cada estrato,

com magnitudes que variaram de 87,0% a 99,5%. As maiores disparidades na sobrevida foram observadas para os pacientes com metástase à distância e para os casos submetidos ao tratamento radioterápico. Como esperado, os indivíduos com estadiamento IVC também apresentaram sobrevida muito inferior, uma vez que esta categoria inclui casos na faixa etária ≥ 45 anos com metástase à distância.

Para ambos os sexos, a faixa etária de diagnóstico, a metástase à distância, a linfadenectomia e a radioiodoterapia mostraram-se importantes fatores prognósticos independentes. Sendo assim, a idade ≥ 45 anos, a presença de metástase à distância e a realização da linfadenectomia foram considerados fatores que influenciaram negativamente o prognóstico e a radioiodoterapia foi considerada um fator de proteção.

A análise de sobrevida tem sido frequentemente utilizada para avaliar os fatores prognósticos relacionados ao paciente e ao tumor, assim como a eficácia dos tratamentos preconizados para o câncer. Entretanto, para o CDT esta avaliação é particularmente difícil em virtude da baixa taxa de mortalidade relacionada à doença. No presente estudo, a probabilidade de morrer em consequência do câncer de tireoide foi de 4,2% em 5 anos. Mazzaferi e colaboradores¹⁴ observaram probabilidades de óbito de 4,0%, 6,0% e 8,0% em 10, 20, e 30 anos, respectivamente, em uma coorte de pacientes com carcinomas diferenciados da tireoide tratados nos hospitais da Força Aérea dos Estados Unidos e da Universidade de Ohio. À medida que incluiu indivíduos de todas as faixas etárias, essa coorte era mais jovem, com idade média ao diagnóstico de 35,7 anos, quando comparada ao presente estudo, sendo esta uma possível explicação para a observação de menores probabilidades de óbito em longo prazo. Sabe-se que o prognóstico do câncer de tireoide em crianças e adolescentes é ainda melhor que em adultos, sendo observado para indivíduos menores de 20 anos de idade com CPT sobrevida específica em 30 anos de 99,0%¹⁵.

A idade ≥ 45 anos foi um dos fatores relacionados ao paciente que claramente influenciou o prognóstico. A tradicional divisão de faixas etárias (< 45 anos e ≥ 45 anos) utilizada pela classificação TNM¹³ para os carcinomas papilífero e folicular foi apropriada para prever o óbito no presente estudo. De fato, a idade do paciente tem sido descrita na literatura^{14,16-18} como um relevante fator prognóstico do óbito. No entanto, em algumas pesquisas¹⁶⁻¹⁸, o ponto de corte clássico nem sempre foi o que melhor definiu o grupo de maior risco. Em dois estudos de base hospitalar realizados nos Estados Unidos, a idade acima de 50 anos foi descrita como um fator prognóstico independente associado ao óbito para os carcinomas papilífero¹⁷ e folicular¹⁶. Outro estudo americano¹⁸ relatou que, para o CPT, o óbito

foi melhor predito pela idade estratificada em três grupos etários (< 45 anos, de 45-60 anos e > 60 anos). Tendo a idade < 45 anos como referência, este estudo mostrou uma HR ajustada de 73,61 e de 25,50 para as faixas etárias de 45-60 e > 60 anos, respectivamente. A possibilidade de os indivíduos mais velhos morrerem de outras causas antes de ocorrer o óbito por câncer de tireoide foi utilizada como hipótese para a observação da diminuição do risco naqueles com idade > 60 anos.

O sexo foi algumas vezes descrito como um fator associado ao óbito por câncer de tireoide^{14,17}. Mazzaferi & colaboradores¹⁴, que avaliaram os fatores prognóstico do CDT excluindo os casos com metástase à distância, descreveram que as mulheres tiveram 50% menor risco de morrer que os homens. McConahey e colaboradores¹⁷ relataram que, para o carcinoma papilífero, o sexo masculino foi altamente associado com o óbito por câncer de tireoide. Em contrapartida, no estudo Grogan e colaboradores¹⁸, o sexo não influenciou o prognóstico do CPT. No presente estudo, o sexo masculino apresentou maior risco de óbito na análise univariada. Entretanto, o efeito desta covariável não pôde ser estimado na análise multivariada, pois observou-se que o risco de base não era igual para mulheres e homens. Para resolver esta não proporcionalidade, o processo de modelização da sobrevida foi realizado considerando que o sexo dividiu a coorte em dois estratos com linhas de base diferentes, sendo os efeitos da demais covariáveis controlados pela variação no risco de base atribuível aos homens e mulheres.

A metástase à distância parece ser um fator prognóstico importante para o CDT. Assim como em outras pesquisas^{18,19}, os resultados deste estudo revelaram que, para a metástase à distância, as estimativas de risco de óbito por câncer de tireoide foram muito elevadas, tanto na análise univariada como na multivariada. Em contrapartida, a metástase para linfonodos regionais não foi identificada como um fator prognóstico. De fato, poucos estudos^{18,19} têm considerado que a metástase para linfonodos regionais influencia na sobrevida do câncer de tireoide. Entretanto, parece haver uma concordância na literatura quanto ao seu papel na recorrência da doença^{14,18-23}. Apesar da metástase para linfonodos regionais não ter impactado no desfecho, surpreendentemente a linfadenectomia foi associada com o aumento do risco de óbito. Talvez as diferenças na extensão da linfadenectomia possam explicar melhor esses achados, sendo necessárias mais informações para esclarecer esses resultados.

Neste estudo, a radioiodoterapia pós-operatória melhorou significativamente a sobrevida do CDT. Da mesma maneira, na pesquisa de Mazzaferi & colaboradores¹⁴ a radioiodoterapia foi um fator de proteção para os carcinomas diferenciados não metastáticos.

Os benefícios da radioiodoterapia para ablação do tecido tireoidiano remanescente são controversos, principalmente nos estádios iniciais da doença. Para Jonklaas e colaboradores²⁴ a melhor sobrevida específica foi associada ao uso da radioiodoterapia apenas nos estadiamentos III e IV. Resultado similar foi encontrado por Carhill e colaboradores²⁵ na avaliação da sobrevida global. No entanto, o estudo Grogan e colaboradores¹⁸ não encontrou nenhuma associação estatisticamente significativa para os carcinomas papilíferos. Dada as evidências contraditórias da literatura, o tratamento com radioiodoterapia deve ser utilizada com critério, principalmente nos pacientes considerados de baixo risco^{18,26}, considerando os riscos biológicos associados à radiação, que inclui o maior risco de um segundo câncer primário^{27,28}.

O tumor $\geq 4,0$ cm e a radioterapia influenciaram negativamente o desfecho apenas na análise univariada. Ao contrário do que tem sido descrito na literatura^{14,18,29-31}, no presente estudo, a sobrevida do CDT não diferiu segundo os estratos das variáveis tipo histológico, microcarcinoma e lesões multifocais. Possivelmente, a pequena proporção de pacientes com carcinoma folicular na coorte estudada pode ter contribuído para o fato de não ter sido observada diferença significativa nas probabilidades de sobrevida estimadas segundo tipo histológico. Infelizmente o risco de óbito relacionado à extensão da cirurgia não pôde ser avaliado neste estudo, uma vez que a proporção de casos submetidos a tireoidectomia subtotal foi muito pequena.

A comparação de estudos de sobrevida deve ser feita com muita cautela, uma vez que existem algumas questões que devem ser levadas em consideração. A sobrevida estimada com base nos dados dos registros hospitalares de câncer tende a ser mais elevada e deve ser distinguida daquela calculada utilizando-se as informações dos registros de câncer de base populacional. Além disso, diferenças nos critérios de elegibilidade dos casos, na definição do desfecho, na metodologia utilizada para estimar a sobrevida e identificar os fatores prognósticos, e na definição e classificação das variáveis de interesse podem interferir nos resultados obtidos. Outro fator que pode influenciar os achados, específico para os estudos de sobrevida do câncer de tireoide, é a mudança no critério diagnóstico ocorrida em 1988³², na qual muitos cânceres previamente classificados como foliculares passaram a ser categorizados como variante folicular do carcinoma papilífero, ocasionando um acréscimo na proporção de CPT. Assim, estudos que utilizaram dados anteriores a esta modificação e que não refizeram a classificação histopatológica dos casos, podem ter alcançado conclusões diferentes.

As limitações deste estudo incluem o fato dos dados terem sido coletados retrospectivamente. Entretanto, realizar um estudo prospectivo para avaliação do câncer de

tireoide é muito difícil, pois em virtude da elevada sobrevida da doença, seria necessário um tamanho amostral grande e muito tempo de acompanhamento para se observar, por exemplo, 10,0% de redução na mortalidade. A baixa precisão estatística, devido à ocorrência de poucas falhas, torna os resultados difíceis de interpretar. Além disso, como este estudo abrangeu uma década de dados e a compreensão a respeito do comportamento da doença evoluiu neste período, alguma variação no tratamento pode ter ocorrido, inviabilizando a comparação entre os protocolos terapêuticos. Soma-se a isto o fato de a escolha do tratamento ser guiada por informações que, até certo ponto, este estudo não conseguiu mensurar, o que pode ter prejudicado a interpretação dos resultados. Os avanços das tecnologias diagnósticas têm reduzido o quantitativo de casos com invasão tumoral grosseira de estruturas adjacentes a tireoide. Assim, neste estudo foram observados apenas três pacientes com tumores considerados irresssecáveis, não sendo possível realizar comparações dentro deste grupo. A falta de padronização das informações contidas nos laudos histopatológicos não permitiu avaliar as questões relacionadas aos subtipos histológicos do CPT e do CFT. Outras pesquisas, com essa mesma coorte, são necessárias para avaliar questões não abordadas neste estudo, como por exemplo, o monitoramento das dosagens dos marcadores tumorais (hormônio estimulante da tireoide, tireoglobulina e anticorpo antitireoglobulina) antes e depois da terapia indicada; o maior detalhamento do quantitativo de linfonodos metastáticos e do grau de invasão do tumor; as dosagens de radioiodoterapia administradas; e os principais sítios de metástase à distância.

A estratificação do risco baseada no estadiamento deveria ser capaz de: prevenir o excesso de tratamento e nortear o tempo ideal de vigilância médica para os pacientes de baixo risco; e orientar a escolha do protocolo terapêutico mais adequado para os casos de alto risco. No entanto, a observação de *outliers* ilustra a natureza heterogênea dos carcinomas diferenciados e reduz a possibilidade de replicar um determinado protocolo terapêutico para cada grupo de risco. Talvez, estudos futuros possam fornecer uma compreensão da genética do câncer de tireoide que possibilite a identificação dos casos de baixo risco que não têm boa evolução e necessitem de um tratamento mais radical. Assim, a avaliação genética seria mais precisa em predizer o óbito por câncer de tireoide do que o atual sistema de estadiamento¹⁸.

Por fim, os achados deste estudo mostraram uma sobrevida específica em 5 anos elevada para o CDT. Para ambos os sexos, a faixa etária de diagnóstico ≥ 45 anos, a metástase à distância e a linfadenectomia foram importantes preditores de um prognóstico desfavorável, enquanto que a radioiodoterapia foi um importante fator de proteção.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]*. Lyon, França: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 525–31.
3. Ron E, Schneider AB. Thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3. ed. Nova Iorque: Oxford University Press; 2006. p. 975–94.
4. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer*. 1993; 53: 183–7.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164–7.
6. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer*. 2001; 85: 1335–9.
7. 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: 1–10.
8. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid*. 2015; 25: 1127–36.
9. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2187–95.
10. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*. 2010; 21: 1323–60.
11. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, others. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2014; 81: 1–122.
12. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA de, Graf H, Maciel RM de B, Maciel LMZ, Maia ALS, Vaisman M. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57 (4): 240–64.
13. Sobin, L. H; Gospodarowicz, M.; Wittekind, C. *TNM: classificação de tumores malignos*. Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 7th ed. INCA, 2012. 325 p.
14. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97: 418–28.

15. Golpanian S, Perez EA, Tashiro J, Lew JI, Sola JE, Hogan AR. Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients. *Pediatr Surg Int*. 2016; 32: 201–8.
16. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66: 11–22.
17. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*. 1986; 61: 978–96.
18. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, Embia OMA, Angelos P, Kaplan EL, Schechter RB. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery*. 2013; 154: 1436-46; discussion 1446-1447.
19. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006; 106: 524–31.
20. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3553–62.
21. D’Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark OH. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 2004; 100: 1123–9.
22. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM. 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.
23. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *Oncologist*. 2013; 18: 157–62.
24. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006; 16: 1229–42.
25. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, Ladenson PW, Ain KB, Fein HG, Haugen BR, Magner J, Skarulis MC, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 3270–9.
26. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57: 240–64.

27. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009; 19: 451–7.
28. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89: 1638–44.
29. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J*. 1999; 46: 209–16.
30. Dideban S, Abdollahi A, Meysamie A, Sedghi S, Shahriari M. Thyroid Papillary Microcarcinoma: Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Follow-up, Histopathology and Prognosis. *Iran J Pathol*. 2016; 11: 1–19.
31. Görge R. The Changing Epidemiology of Thyroid Cancer. In: Biersack H. J.; Grünwald F. (Eds.). *Thyroid cancer*. Germany: Springer, 2005. p. 3–27.
32. Hedinger C, Dillwyn Williams E, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*. 1989; 63: 908–11.

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas e relacionadas ao tumor segundo os tipos histológicos da coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide

Características ^a	Tipo histológico				p-valor ^b
	Papilífero		Folicular		
	N	%	N	%	
Sexo					
Masculino	100	19,5	18	36,7	0,008
Feminino	413	80,5	31	63,3	
Total	513	100,0	49	100,0	
Faixa etária					
20-44 anos	251	48,9	14	28,6	0,010
45 anos e mais	262	51,1	35	71,4	
Total	513	100	49	100	
Estadiamento					
I	320	63,7	17	34,7	< 0,001
II	43	8,6	6	12,2	
III	59	11,8	13	26,5	
IVA	61	12,2	6	12,2	
IVB	3	0,6	–	–	
IVC	16	3,2	7	14,3	
Total	502	100	49	100	
Tamanho do tumor					
< 4,0 cm	367	82,3	27	73,0	0,237
≥ 4,0 cm	79	17,7	10	27,0	
Total	446	100	37	100	
Microcarcinoma					
Não	303	67,9	33	89,2	0,005
Sim	143	32,1	4	10,8	
Total	446	100	37	100	
Metástase para linfonodos regionais					
Não	294	58,4	44	89,8	< 0,001
Sim	209	41,6	5	10,2	
Total	503	100	49	100	
Metástase a distância					
Não	491	95,7	41	83,7	0,003
Sim	22	4,3	8	16,3	
Total	513	100	49	100	

^a Variáveis com *missings*: estadiamento (N=11; 1,8%), tamanho do tumor (N=79; 14,1%), metástase para linfonodos regionais (N=10, 1,8%) e microcarcinoma (N=79; 14,1%).

^b p-valor dos testes Qui-quadrado ou exato de *Fisher*, estando em negrito os valores estatisticamente significativos (p>0,05).

Tabela 2 – Probabilidade condicional de sobrevida em 5 anos estimada pelo método de Kaplan-Meier e tempo médio de sobrevida segundo características sociodemográficas e relacionadas ao tumor e ao tratamento para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide

Características ^a	Casos		Óbitos		Probabilidade condicional de sobrevida em 5 anos		Log-rank ^d	Tempo médio ^e
	N	%	N	%	S(t) ^b	IC 95% ^c		
Sexo								
Masculino	118	21,0	10	43,5	91,5	86,6 – 96,7	0,009	57,5
Feminino	444	79,0	13	56,5	97,0	95,5 – 98,6		57,5
Total	562	100	23	100				
Faixa etária								
20-44 anos	265	47,2	2	8,7	99,2	98,2 – 100	< 0,001	59,1
45 anos e mais	297	52,8	21	91,3	92,8	89,8 – 95,8		56,0
Total	562	100	23	100				
Estadiamento								
I/II	386	70,1	2	8,7	99,5	98,8 – 100	< 0,001	59,1
III	72	13,1	3	13,0	95,8	91,2 – 100		57,4
IVA/IVB	70	12,7	6	26,1	90,8	84,0 – 98,1		53,7
IVC	23	4,2	12	52,2	47,1	30,4 – 73,0		39,8
Total	551	100	23	100				
Tamanho do tumor								
< 4,0 cm	394	81,6	10	47,6	97,4	95,9 – 99,0	< 0,001	58,1
≥ 4,0 cm	89	18,4	11	52,4	87,1	80,3 – 94,5		54,1
Total	483	100	21	100,0				
Metástase a distância								
Não	532	94,7	10	43,5	98,1	96,9 – 99,3	< 0,001	58,4
Sim	30	5,3	13	56,5	54,8	39,2 – 76,4		40,7
Total	562	100	23	100,0				
Linfadenectomia								
Não	381	67,8	11	47,8	97,1	95,4 – 98,8	0,031	58,3
Sim	181	32,2	12	52,2	93,2	89,5 – 97,0		55,8
Total	562	100	23	100,0				
Radioiodoterapia								
Não	122	21,7	13	56,5	88,8	83,2 – 94,7	< 0,001	53,1
Sim	440	78,3	10	43,5	97,7	96,3 – 99,1		58,7
Total	562	100	23	100,0				
Radioterapia								
Não	536	95,4	16	69,6	97,0	95,5 – 98,4	< 0,001	58,0
Sim	26	4,6	7	30,4	70,5	54,3 – 91,6		46,0
Total	562	100	23	100,0				

^a Variáveis com *missings*: estadiamento (N= 11; 2,0%) e tamanho no tumor (N=79; 14,1%).

^b Probabilidade condicional de sobrevida em cinco anos.

^c Intervalo de confiança a 95%.

^d p-valor do teste de log-rank, estando em negrito os valores estatisticamente significativos (p>0,05).

^e Tempo médio de sobrevida em meses.

Não foram observadas diferenças, estatisticamente significativas, entre as curvas de sobrevida das variáveis tipo histológico, microcarcinoma, lesões multifocais e metástase para linfonodos regionais não.

Tabela 3 - *Hazard Ratios* brutas e ajustadas, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimadas segundo os modelos de riscos proporcionais de Cox, para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide

Características	HR ^a bruto	IC95% ^b	p-valor ^c	HR ^a ajustado	IC95% ^b	p-valor ^c
Sexo						
Feminino	1,00			Covariável de estratificação do modelo de Cox multivariado		
Masculino	2,75	1,16 – 6,52	0,022			
Faixa etária						
20-44 anos	1,00			1,00		
45 anos e mais	8,68	2,02 – 37,27	0,004	9,88	1,67 – 58,33	0,011
Metástase a distância						
Não	1,00			1,00		
Sim	28,61	12,08 – 67,77	< 0,001	18,87	7,38 – 48,29	< 0,001
Radioiodoterapia						
Não	1,00			1,00		
Sim	0,22	0,09 – 0,52	0,001	0,16	0,06 – 0,43	< 0,001
Linfadenectomia						
Não	1,00			1,00		
Sim	2,57	1,10 – 6,02	0,035	6,36	2,26 – 17,91	0,001
Tamanho do tumor						
< 4,0 cm	1,00					
≥ 4,0 cm	5,18	2,20 – 12,2	< 0,001			
Microcarcinoma						
Sim	1,00					
Não	2,71	0,80 – 9,20	0,110			
Radioterapia						
Não	1,00					
Sim	8,96	3,47 – 23,13	< 0,001			

^a HR= *Hazard Ratio*; ^b intervalo de confiança a 95%; ^c p-valor do teste de Wald, estando em negrito os valores significativos (p<0,05).

Nos modelos univariados de Cox as variáveis tipo histológico e metástase para linfonodos regionais apresentaram p-valor > 0,20 na estatística do teste de Wald.

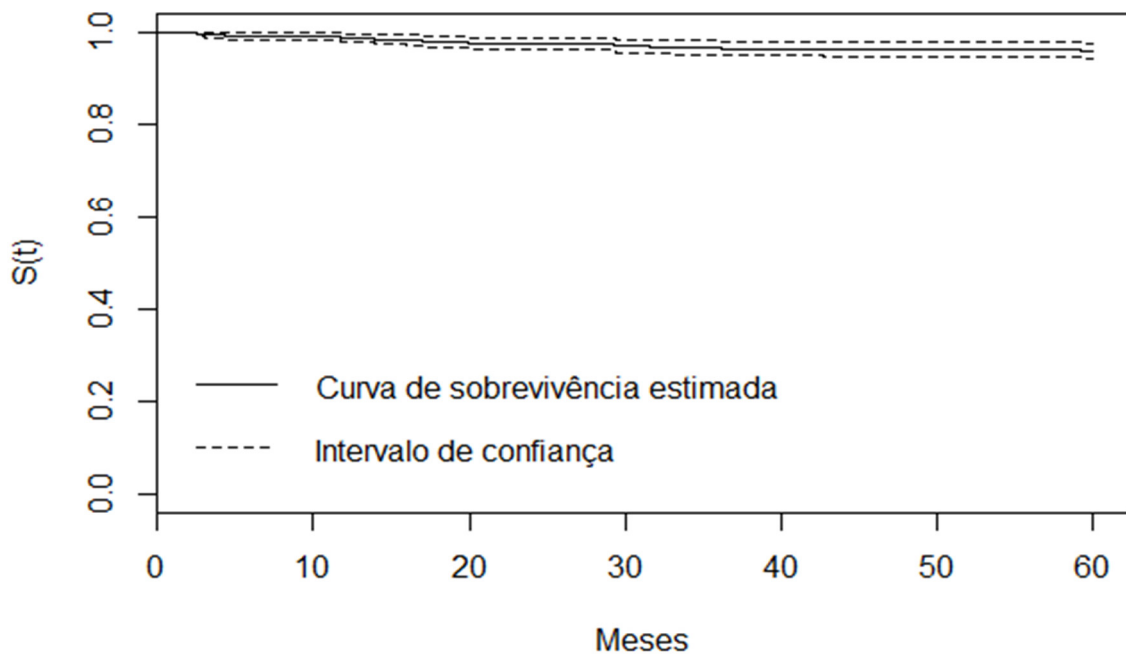


Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier exibindo sobrevida específica em 5 anos para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide

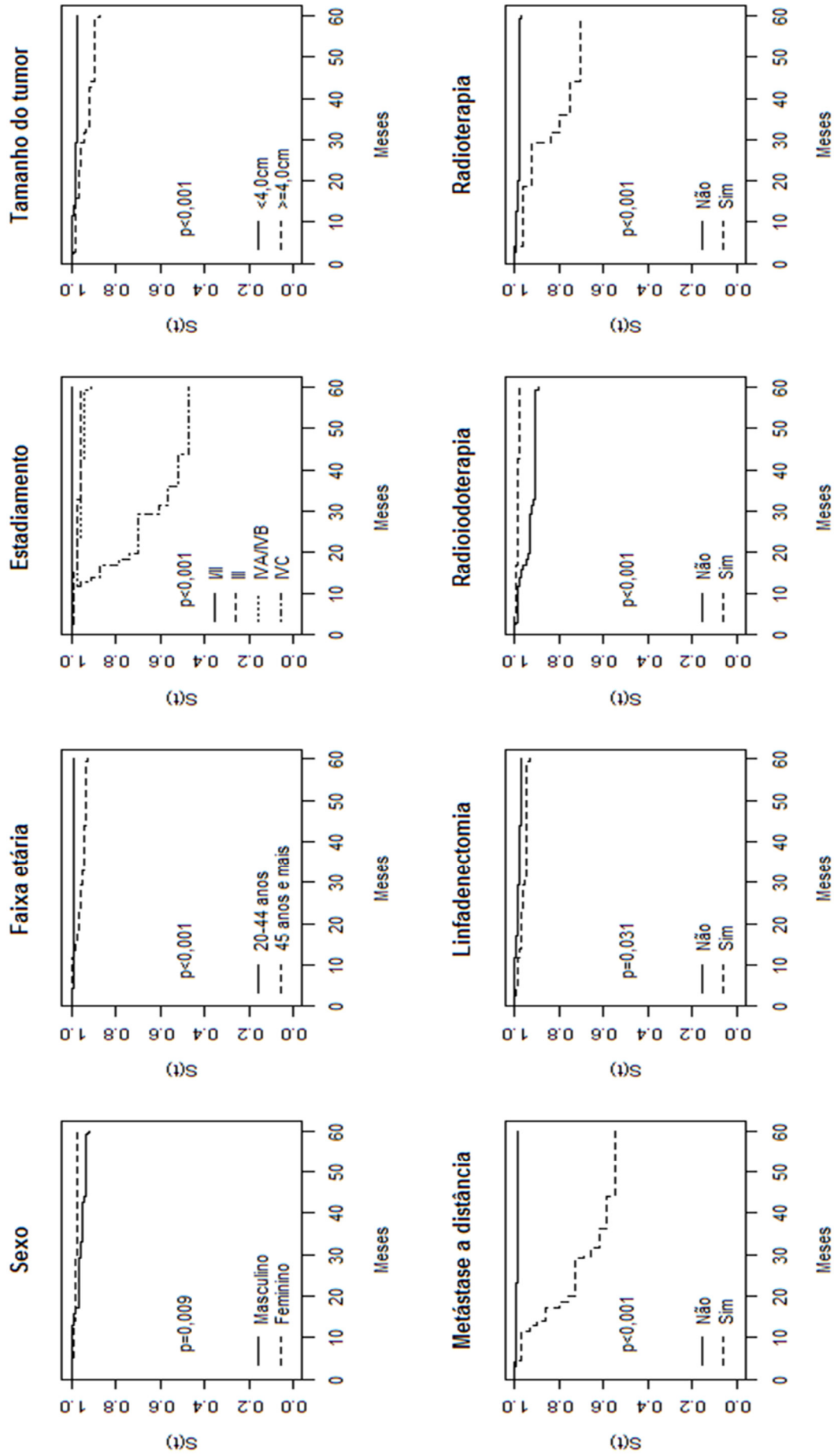


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier exibindo o efeito das variáveis sociodemográficas e aquelas relacionadas ao tumor e ao tratamento sobre a sobrevida específica em 5 anos para a coorte de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide. P-valor correspondente ao teste de log-rank

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese foi desenvolvida com intuito de compreender aspectos epidemiológicos relevantes do câncer de tireoide, explorando informações de algumas bases de dados tanto em nível populacional quanto hospitalar.

No primeiro estudo, foi avaliada a presença de aumento da incidência do câncer de tireoide em consequência do aumento da intensidade diagnóstica em algumas regiões da América do Sul, observando resultados que guardam semelhança com a literatura internacional atual baseada em dados de países de alta renda. Esses achados sustentam a hipótese de um possível efeito do sobrediagnóstico sobre o padrão ascendente da incidência, embora outras exposições ambientais também possam ter contribuído para esse crescimento.

Para o segundo estudo foi analisado, no nível populacional, o perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes da rede pública de saúde com carcinoma de tireoide, assim como a assistência oncológica no Brasil no âmbito do SUS. Os resultados apresentaram evidências sugestivas de que o aumento do diagnóstico não ocorre apenas para tumores em estádios iniciais. Além disso, observou-se que possíveis problemas de acesso aos serviços de saúde ou falhas na organização do fluxo da rede de assistência oncológica contribuíram para a ocorrência da migração entre as regiões brasileiras em busca de atendimento e dificulta o início do tratamento em até 60 dias após o diagnóstico. Sendo assim, os gestores de saúde devem se apropriar das informações geradas a partir dos dados dos RHC para conhecer a situação da morbidade hospitalar do câncer, analisar os possíveis obstáculos no fluxo da demanda por assistência oncológica e avaliar a necessidade de ajustes no plano de atenção oncológica da sua região.

O terceiro estudo proposto na tese avaliou a sobrevida específica em cinco anos e identificou os fatores prognósticos de pacientes diagnosticados com carcinoma diferenciado da tireoide tratados no INCA e observou resultados concordantes com a literatura internacional. Os achados exibiram uma elevada sobrevida específica em cinco anos. Além disso, a idade \geq 45 anos ao diagnóstico, a metástase à distância e a linfadenectomia foram preditores de um prognóstico desfavorável, e, a radioiodoterapia um fator de proteção. Assim, o conhecimento e a identificação dos fatores prognósticos associados ao óbito por câncer de tireoide antes do início do tratamento podem contribuir para o planejamento de estratégias mais apropriadas para cada caso.

Por fim, é importante ressaltar que, na literatura, esta parece ser a primeira investigação que: explorou a hipótese da influência do sobrediagnóstico sobre as taxas de incidência do câncer de tireoide na América Latina; descreveu o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com carcinoma de tireoide e analisou a assistência oncológica para a doença no Brasil no âmbito do SUS; e avaliou fatores prognósticos associados à sobrevida do carcinoma diferenciado da tireoide em uma coorte hospitalar brasileira. Adicionalmente, o excelente prognóstico do câncer de tireoide indica a necessidade de estudos de coortes brasileiras com maior tempo de seguimento e abordagem de questões relacionadas às variantes dos carcinomas diferenciados da tireoide, aos marcadores tumorais, ao número de linfonodos metastáticos, o grau de invasão do tumor para estruturas adjacentes e as dosagens de radioiodoterapia administradas, com o intuito de ampliar o conhecimento acerca da sobrevida do câncer de tireoide.

REFERÊNCIAS

- ADJADJ, É. et al. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas: role of the radiation dose. **Cancer**, v. 98, n. 6, p. 1309–17, 2003.
- AKSLEN L. A. et al. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. **Int J Cancer**, v. 53, n. 2, p. 183–7, 1993.
- ALBORES-SAAVEDRA, J. et al. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype—papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. **Endocrine Pathology**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2007.
- ANJOS R. M. et al. Goiânia: 12 years after the ¹³⁷Cs radiological accident. **Radiat Prot Dosimetry**, v. 101, n. 1–4, p. 201–4, 2002.
- AOZASA, K. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. **Acta Pathologica Japonica**, v. 40, n. 7, p. 459–68, 1990.
- ASCHEBROOK-KILFOY, B. et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006. **Thyroid**, v. 21, n. 2, p. 125–34, 2011.
- BELFIORE, A. et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. **The American journal of medicine**, v. 93, n. 4, p. 363–9, 1992.
- BLACK, R.; SANKARANARAYANAN, R.; PARKIN, D. Interpretation of population-based cancer survival data. In: SANKARANARAYANAN, R.; BLACK, R.; PARKIN, D. (Eds.). **Cancer survival in developing countries**. Lyon: IARC, 1998. p. 13–8.
- BLOCK, M. A. et al. Familial medullary carcinoma of the thyroid. **Annals of surgery**, v. 166, n. 3, p. 403–11, 1967.
- BRASIL. **Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário Oficial da União, Atos do Poder Legislativo, Brasília, DF, 23 nov. 2012. Seção 1, p. 1. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=23/11/2012>>. Acessado em: 12 mar. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - CONPREV. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999**. Rio de Janeiro: INCA, 2002.
- BRENNAN M. D. et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. **Mayo Clin Proc**, v. 66, n. 1, p. 11–22, 1991.
- BRITO, J. P.; MORRIS, J. C.; MONTORI, V. M. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. **BMJ**, v. 347, p. 4706–11, 2013.

- BURGESS J. R.; TUCKER P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. **Thyroid**, v.16, n. 1, p. 47–53, 2006.
- BURGESS, J. R. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). **Thyroid**, v. 12, n. 2, p. 141–9, 2002.
- BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevivência Survival analysis techniques. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579–94, 2002.
- CARDIS E. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst*, v. 97, n. 10, p. 724–32, 2005.
- CARHILL A. A. et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 9, p. 3270–9, 2015.
- CARSTENSEN B. et al. **Epi: a package for statistical analysis in epidemiology**. R package version 2.16. Available from: <<https://CRAN.R-project.org/package=Epi>>.
- CARSTENSEN, J. M. et al. Occupational risks of thyroid cancer: data from the Swedish Cancer-Environment Register, 1961-1979. **American journal of industrial medicine**, v. 18, n. 5, p. 535–40, 1990.
- CHEN, A. Y.; JEMAL, A.; WARD, E. M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. **Cancer**, v. 115, n. 16, p. 3801–7, 2009.
- CLAYTON, D.; SCHIFFLERS, E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age–period–cohort models. **Statistics in medicine**, v. 6, n. 4, p. 469–81, 1987a.
- CLAYTON, D.; SCHIFFLERS, E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age–period and age–cohort models. **Statistics in medicine**, v. 6, n. 4, p. 449–67, 1987b.
- COELI, C. M. et al. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 4, p. 503–9, 2005.
- COLONNA, M. et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). **European Journal of Cancer**, v. 38, n. 13, p. 1762–8, 2002.
- CONCEIÇÃO, G. M. DE S.; SALDIVA, P. H. N.; SINGER, J. DA M. Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbimortalidade: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 206–19, 2001.
- CRAMER, J. D. et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. **Surgery**, v. 148, n. 6, p. 1147–53, 2010.
- CURADO M. P. et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX**. Lyon: IARC, 2008.
- D’AVANZO A. et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. **Cancer**, v. 100, n. 6, p. 1123–29, 2004.

DAL MASO, L. et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. **Cancer Causes & Control**, v. 11, n. 2, p. 137–44, 2000.

DAL MASO, L. et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 4, p. 957–63, 2011.

DAL MASO, L. et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. **Cancer Causes & Control**, v. 20, n. 1, p. 75–86, 2009.

DAVIES, L.; WELCH, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. **JAMA**, v. 295, n. 18, p. 2164–7, 2006.

DELELLIS, R. A. (Ed.). **Pathology and genetics of tumours of endocrine organs**. Lyon: IARC Press, 2004.

DIDEBAN S. et al. Thyroid Papillary Microcarcinoma: Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Follow-up, Histopathology and Prognosis. **Iran J Pathol**, v. 11, n. 1, p. 1–19, 2016.

DOLL R.; PAYNE P.; WATERHOUSE J. **Cancer in five continents: a technical report**. Berlin: Springer-Verlag, 1966.

ENEWOLD, L. et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 3, p. 784–91, 2009.

ENGELAND, A. et al. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. **British Journal of Cancer**, v. 95, n. 3, p. 366–70, 2006.

FAZEL R. et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. **N Engl J Med**, v. 361, n. 9, p. 849–57, 2009.

FELDT-RASMUSSEN, U. Iodine and cancer. **Thyroid**, v. 11, n. 5, p. 483–6, 2001.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]**. Lyon: IARC, 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

FILLMORE, C. M.; PETRALIA, S. A.; DOSEMEDI, M. Cancer mortality in women with probable exposure to silica: a death certificate study in 24 states of the U.S. **American journal of industrial medicine**, v. 36, n. 1, p. 122–8, 1999.

FINCHAM, S. M. et al. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? **Journal of occupational and environmental medicine**, v. 42, n. 3, p. 318–22, 2000.

FORMAN, D. et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X**. Lyon: IARC, 2014. 1365 p.

FRAKER, D. L.; SKARULIS, M.; LIVOLSI, V. Thyroid tumors. In: DE VITA JR, V.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. (Eds.). **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. 5. ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. v. 2. p. 1629–52.

FRANCESCHI, S. et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. **Cancer Causes & Control**, v. 10, n. 6, p. 583–95, 1999.

FRANCESCHI, S. Iodine intake and thyroid carcinoma—a potential risk factor. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, v. 106, Suppl 3, p. S38–44, 1998.

FRANCESCHI, S.; DAL MASO, L. Hormonal imbalances and thyroid cancers in humans. **IARC scientific publications**, n. 147, p. 33–43, 1999.

FRENTZEL-BEYME, R.; HELMERT, U. Association between malignant tumors of the thyroid gland and exposure to environmental protective and risk factors. **Reviews on environmental health**, v. 15, n. 3, p. 337–58, 2000.

GAO, X. et al. Is papillary thyroid microcarcinoma an indolent tumor?: a retrospective study on 280 cases treated with radioiodine. **Medicine**, v. 95, n. 40, p. e5067, 2016.

GILLILAND, F. D. et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. **Cancer**, v. 79, n. 3, p. 564–73, 1997.

GOLPANIAN S. et al. Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients. **Pediatr Surg Int**, v. 32, n. 3, p. 201–8, 2016.

GOODMAN, M. T.; YOSHIZAWA, C. N.; KOLONEL, L. N. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. **Cancer**, v. 61, n. 6, p. 1272–81, 1988.

GÖRGES R. The Changing Epidemiology of Thyroid Cancer. In: BIRSACK H. J.; GRÜNWARD F. (Eds.). 2. ed. **Thyroid cancer**. Germany: Springer, 2005, p. 3–27.

GRODSKI, S. et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. **Surgery**, v. 144, n. 6, p. 1038–43; discussion 1043, 2008.

GROGAN R. H. et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. **Surgery**, v. 154, n. 6, p. 1436–46, discussion 1446–7, 2013.

GUIMARÃES, R. M. et al. Evolution of thyroid cancer mortality in adults in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 7, p. 538–44, 2013.

HALE R. C. et al. Polybrominated diphenyl ether flame retardants in Virginia freshwater fishes (USA). **Environ Sci Technol**, v. 35, n. 23, p. 4585–91, 2001.

HALL, P.; ADAMI, H. Thyroid cancer. In: ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (Eds.). **Textbook of cancer epidemiology**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2008. p. 636–52.

HALLQUIST A.; NASMAN A. Medical diagnostic X-ray radiation—an evaluation from medical records and dentist cards in a case-control study of thyroid cancer in the northern medical region of Sweden. **Eur J Cancer Prev**, v. 10, n. 2, p. 147–52, 2001.

HARVEY, E. B.; BRINTON, L. A. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935–82. **National Cancer Institute monograph**, v. 68, p. 99–112, 1985.

- HASELKORN T. et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972–1995. **Cancer Causes Control**, v. 11, n. 2, p. 163–70, 2000.
- HASSAN, A. et al. Survival Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma in Relation to Stage and Recurrence Risk: A 20-Year Experience in Pakistan. **Clinical nuclear medicine**, v. 41, n. 8, p. 606–13, 2016.
- HAY, I. D. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. **Surgery**, v. 144, n. 6, p. 980–7; discussion 987–8, 2008.
- HEDINGER, C. E.; WILLIAMS, E. D.; SOBIN, L. H. (Eds.). **Histological typing of thyroid tumours**. 2. ed., 1. reprint ed. Berlin: Springer, 1993.
- HEDINGER, C.; DILLWYN WILLIAMS, E.; SOBIN, L. H. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. **Cancer**, v. 63, n. 5, p. 908–11, 1989.
- HEMMINKI, K.; DONG, C. Familial relationships in thyroid cancer by histo-pathological type. **International journal of cancer**, v. 85, n. 2, p. 201–5, 2000.
- HOLFORD T. R. Analysing the temporal effects of age, period and cohort. **Stat Methods Med Res**, v. 1, n. 3, p. 317–37, 1992.
- HOLFORD, T. R. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. **Biometrics**, v. 39, n. 2, p. 311–24, 1983.
- HOLFORD, T. R. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. **Annual review of public health**, v. 12, p. 425–57, 1991.
- HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 2, p. 489–99, 2002.
- HUNDAHL, S. A. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. **Cancer**, v. 83, n. 12, p. 2638–48, 1998.
- IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CANCER-PREVENTIVE (Ed.). **Weight control and physical activity**. Lyon: IARC, 2002. 316 p.
- INSKIP P. D. et al. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 87, n. 21, p. 1613–21, 1995.
- INTERAGENCY WORKING GROUP ON MEDICAL RADIATION. **Federal Guidance Report N° 9: radiation guidance for diagnostic x rays**. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 1976. 41p
- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **The Radiological Accident in Goiânia**. Vienna: IAEA, 1988. 152 p.
- IRIBARREN, C. et al. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. **International journal of cancer**, v. 93, n. 5, p. 745–50, 2001.

IVANOV, V. K. et al. Thyroid cancer among “liquidators” of the Chernobyl accident. **The British journal of radiology**, v. 70, n. 837, p. 937–41, 1997.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Joinpoint regression program, version 4.4.0.0**. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>>. Acesso em: 12 mai. 2016.

JONKLAAS J. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. **Thyroid**, v. 16, n. 12, p. 1229–42, 2006.

KENT, W. D. T. et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. **Canadian Medical Association Journal**, v. 177, n. 11, p. 1357–61, 2007.

KILFOY, B. A. et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. **Cancer Causes & Control**, v. 20, n. 5, p. 525–31, 2009.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in medicine**, v. 19, n. 3, p. 335–51, 2000.

KOLONEL, L. N. et al. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. **Cancer Causes & Control**, v. 1, n. 3, p. 223–34, 1990.

KRASSAS, G. E. Thyroid disease and female reproduction. **Fertility and sterility**, v. 74, n. 6, p. 1063–70, 2000.

KUIJPENS, J. L. et al. Trends in treatment and long-term survival of thyroid cancer in southeastern Netherlands, 1960–1992. **European journal of cancer**, v. 34, n. 8, p. 1235–41, 1998.

LA VECCHIA, C. et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. **Cancer Causes & Control**, v. 10, n. 2, p. 157–66, 1999.

LA VECCHIA, C. et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. **Annals of oncology**, v. 21, n. 6, p. 1323–60, 2010.

LA VECCHIA, C. et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2187–95, 2015.

LATORRE, M. DO R. D. DE O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Rev. bras. epidemiol**, v. 4, n. 3, 2001.

LERCH, H. et al. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. **Journal of clinical oncology**, v. 15, n. 5, p. 2067–75, 1997.

LEVI, F. et al. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. **Oncology**, v. 50, n. 4, p. 309–15, 1993.

LEVI, F. et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 27, n. 1, p. 85–8, 1991.

LI, N. et al. Impact of Enhanced Detection on the Increase in Thyroid Cancer Incidence in the United States: Review of Incidence Trends by Socioeconomic Status Within the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry, 1980–2008. **Thyroid**, v. 23, n. 1, p. 103–10, 2013.

LIM H. et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. **JAMA**, v. 137, n. 13, p. 1338–48, 2017.

LIU, S. et al. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. **British journal of cancer**, v. 85, n. 9, p. 1335–9, 2001.

LOH K. C. et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n. 11, p. 3553–62, 1997.

LUNDGREN, C. I. et al. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. **Cancer**, v. 106, n. 3, p. 524–31, 2006.

MACK, W. J. et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. **Cancer Causes & Control**, v. 14, n. 8, p. 773–85, 2003.

MACK, W. J. et al. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 8, n. 11, p. 991–7, 1999.

MAZZAFERRI, E. L.; JHIANG, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **The American journal of medicine**, v. 97, n. 5, p. 418–28, 1994.

MCCONAHEY W. M. et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. **Mayo Clin Proc**, v. 61, n. 12, p. 978–96, 1986.

MCNALLY, R. J. Q. et al. Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976–2005: age-period-cohort analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 27, n. 8, p. 615–22, 2012.

METTLER, F. A. et al. Nuclear medicine exposure in the United States, 2005–2007: preliminary results. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 38, n. 5, p. 384–91, 2008.

MORETTIN, P. A.; TOLOI, C. **Análise de séries temporais**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2006.

MORGENSTERN, H. Estudos ecológicos. In: ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. (Eds.). **Epidemiologia moderna**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p. 599–621.

NEGRI, E. et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. **Cancer Causes & Control**, v. 10, n. 2, p. 143–55, 1999.

NETEA-MAIER R. T. et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. **Int J Cancer**, v. 123, n. 7, p. 1681–4, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia**. 3. ed. São Paulo: EDUSP, 2013. 250 p.

PARKIN D. M. et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI**. Lyon: IARC, 1992.

PARKIN D. M. et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII**. Lyon: IARC, 1997.

PARKIN D. M. et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII**. Lyon: IARC, 2002.

PELLEGRITI, G. et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, v. 2013, p. 1–10, 2013.

PERROS, P. et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. **Clinical endocrinology**, v. 81, n. s1, p. 1–122, 2014.

PETTERSSON B. et al. O. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. **Int J Cancer**, v. 65, n. 1, p. 13–9, 1996.

RAHIB, L. et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. **Cancer research**, v. 74, n. 11, p. 2913–21, 2014.

RANDOLPH G. W. 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**, v. 22, n. 11, p. 1144–52, 2012.

RIES, L. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD**. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/>. Acesso em: 25 set. 2016.

ROBERTSON, C.; BOYLE, P. Age-period-cohort models of chronic disease rates. II: Graphical approaches. **Statistics in medicine**, v. 17, n. 12, p. 1325–39, 1998.

RON, E. et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 79, n. 1, p. 1–12, 1987.

RON, E. et al. Multiple primary breast and thyroid cancer. **British journal of cancer**, v. 49, n. 1, p. 87, 1984.

RON, E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. **Radiation research**, v. 141, n. 3, p. 259–77, 1995.

RON, E.; SCHNEIDER, A. B. Thyroid cancer. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMERI, J. F. (Eds.). **Cancer epidemiology and prevention**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2006. p. 975–94.

RONCKERS, C. M.; MCCARRON, P.; RON, E. Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries. **International journal of cancer**, v. 117, n. 2, p. 281–8, 2005.

- ROSÁRIO P. W. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 240-64, 2013.
- ROSÁRIO P. W. et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57, n. 4, p. 240-64, 2013.
- RUBINO, C. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 9, p. 1638-44, 2003.
- SANT, M. et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. **Annals of oncology**, v. 14 Suppl 5, p. v61-118, 2003.
- SAWKA A. M. et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, v. 19, n. 5, p. 451-7, 2009.
- SCHNEIDER D. F. et al. Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. **Oncologist**, v. 18, n. 2, p. 157-62, 2013.
- SEGI M. et al. **The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation.** Tohoku J Exp Med, v. 72, p. 91-103, 1960.
- SIERRA M. S.; SOERJOMATARAM I.; FORMAN D. Thyroid cancer burden in Central and South America. **Cancer Epidemiol**, v. 44, n. s1, p. 150-7, 2016.
- SIGURDSON, A. J. et al. Cancer incidence in the U.S. radiologic technologists health study, 1983-1998. **Cancer**, v. 97, n. 12, p. 3080-9, 2003.
- SILVA, I. S.; SWERDLOW, A. J. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. **British journal of cancer**, v. 67, n. 2, p. 330-40, 1993.
- SIMARD, E. P. et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 2, p. 118-28, 2012.
- SOBIN, L. H; GOSPODAROWICZ, M.; WITTEKIND, C. **TNM: classificação de tumores malignos.** Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 7. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 325 p.
- SOKIC, S. I. et al. Risk factors for thyroid cancer. **Neoplasma**, v. 41, n. 6, p. 371-4, 1994.
- SPRAGUE, B. L.; WARREN ANDERSEN, S.; TRENTAM-DIETZ, A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. **Cancer Causes & Control**, v. 19, n. 6, p. 585-93, 2008.
- SUGITANI I.; FUJIMOTO Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. **Endocr J**, v. 46, n. 1, p. 209-16, 1999.
- TANASE, K. et al. The TNM system (version 7) is the most accurate staging system for the prediction of loss of life expectancy in differentiated thyroid cancer. **Clinical endocrinology**, v. 84, n. 2, p. 284-91, 2015.

TEPPO, L.; HAKULINEN, T. Variation in survival of adult patients with thyroid cancer in Europe. EURO CARE Working Group. **European journal of cancer**, v. 34, n. 14 spec no, p. 2248–52, 1998.

THISSEN, J. P.; KETELSLEGERS, J. M.; UNDERWOOD, L. E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. **Endocrine reviews**, v. 15, n. 1, p. 80–101, 1994.

UNITED NATIONS. **Sources, effects and risks of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation**. New York: United Nations Publication, 2013. 313 p.

VACCARELLA, S. et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. **Thyroid**, v. 25, n. 10, p. 1127–36, 2015.

VACCARELLA, S. et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 7, p. 614–7, 2016.

VEIGA, L. H. S. et al. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program, 1997–2008. **Thyroid**, v. 23, n. 6, p. 748–57, 2013.

VELLA, V. et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. **Molecular pathology**, v. 54, n. 3, p. 121–4, 2001.

VERKOOIJEN, H. M. et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. **Cancer Causes & Control**, v. 14, n. 1, p. 13–7, 2003.

WANG, Z. et al. Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, n. 6, p. 478–85, 1990.

WILLIAMS, E. D. et al. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. **Cancer**, v. 39, n. 1, p. 215–22, 1977.

WINGREN G.; HATSCHEK T.; AXELSON O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. **Am J Epidemiol**, v. 138, n. 7, p. 482–91, 1993.

YANE, K. et al. Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms. **Cancer letters**, v. 84, n. 1, p. 59–66, 1994.

YOUNG, J. The hospital-based cancer registry. In: JENSEN, O. et al. (Eds.). **Cancer registration: principles and methods**. Lyon: IARC, 1991. p. 177–84.

ZEGER, S. L.; IRIZARRY, R.; PENG, R. D. On time series analysis of public health and biomedical data. **Annu. Rev. Public Health**, v. 27, p. 57–79, 2006.

ZHANG Y. et al. Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer? **Biosci Hypotheses**, v. 1, n. 4, p. 195–9, 2008.

ZHENG, T. et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935–1992. **International Journal of Cancer**, v. 67, n. 4, p. 504–9, 1996.

ZHU, C. et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973–2004. **Thyroid**, v. 19, n. 10, p. 1061–6, 2009.

ZIMMERMANN, M. B.; KÖHRLE, J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. **Thyroid**, v. 12, n. 10, p. 867–78, 2002.

**APÊNDICE A – LISTA DAS MORFOLOGIAS INCLUÍDAS NO ESTUDO DE
SOBREVIDA DA COORTE DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE**

Carcinoma papilífero da tireoide

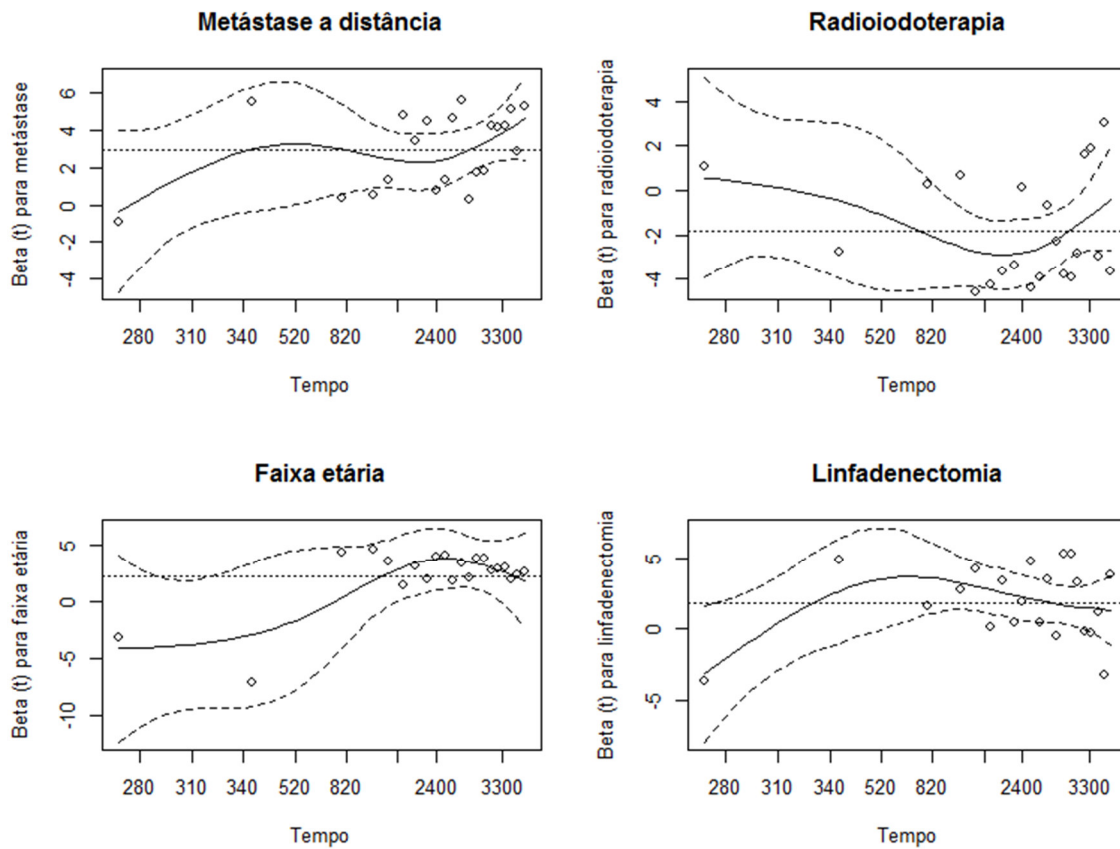
- 8050/3 Carcinoma papilar, SOE;
- 8260/3 Carcinoma papilífero da tireoide;
- 8340/3 Carcinoma papilar, variante folicular;
- 8341/3 Microcarcinoma papilar;
- 8342/3 Carcinoma papilar, células oxifílicas;
- 8343/3 Carcinoma papilar, encapsulado;
- 8344/3 Carcinoma papilar, células colunares;
- 8350/3 Carcinoma papilar, difuso esclerosante.

Carcinoma folicular da tireoide

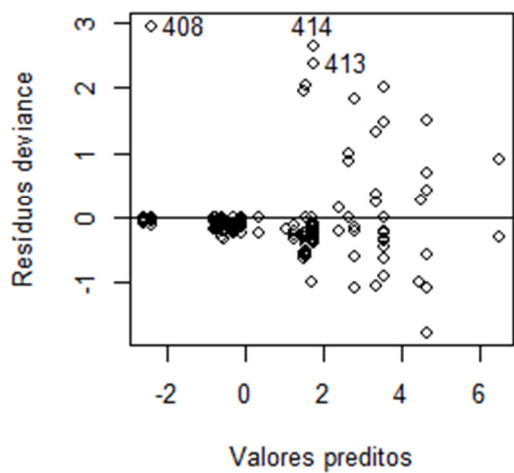
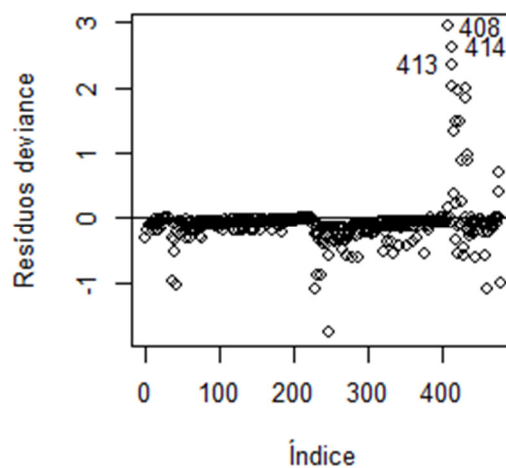
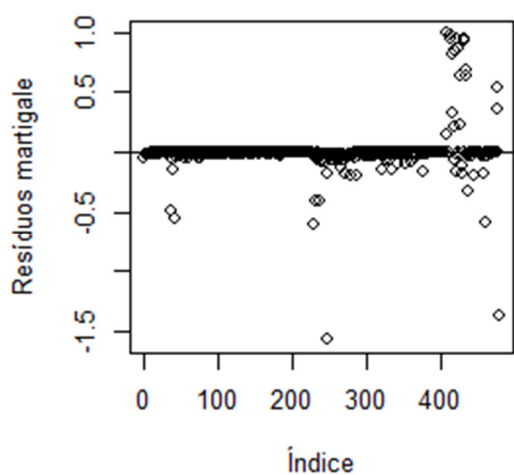
- 8290/3 Carcinoma folicular de células oxifílicas;
- 8330/3 Carcinoma de células de *Hurthle* / Carcinoma folicular, SOE;
- 8331/3 Carcinoma folicular bem diferenciado;
- 8332/3 Carcinoma folicular, trabecular / Carcinoma folicular, moderadamente diferenciado;
- 8335/3 Carcinoma folicular, encapsulado.

APÊNDICE B – ANÁLISE DE RESÍDUOS DE *SCHOENFELD* E TESTE DE CORRELAÇÃO LINEAR DOS RESÍDUOS DAS COVARIÁVEIS COM O TEMPO DE SOBREVIVIDA DEMONSTRANDO A PREMISSE DA PROPORCIONALIDADE DAS COVARIÁVEIS NO MODELO FINAL AJUSTADO PARA A COORTE DE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE

Resíduos Schoenfeld			
Modelo de Cox final estratificado por sexo			
Variáveis	rho	chisq	p
Metástase à distância sim	-0,109	0,269	0,604
Radioiodoterapia sim	0,647	3,513	0,061
Faixa etária 45 anos e mais	0,411	2,942	0,086
Linfadenectomia sim	0,173	0,700	0,403
GLOBAL	NA	7,073	0,132



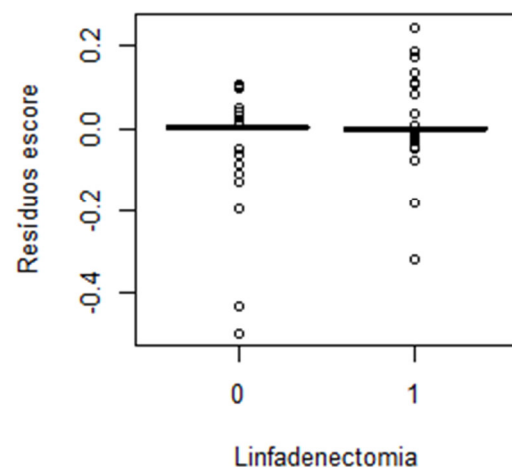
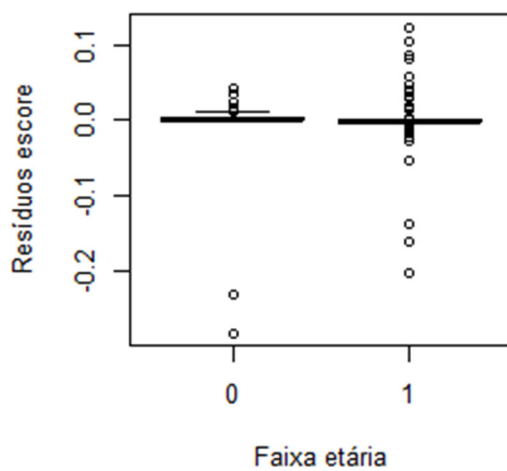
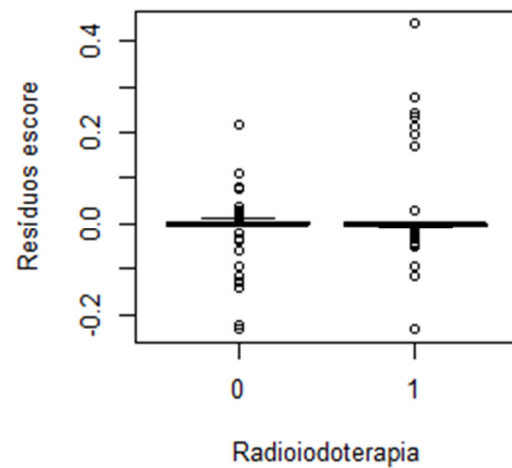
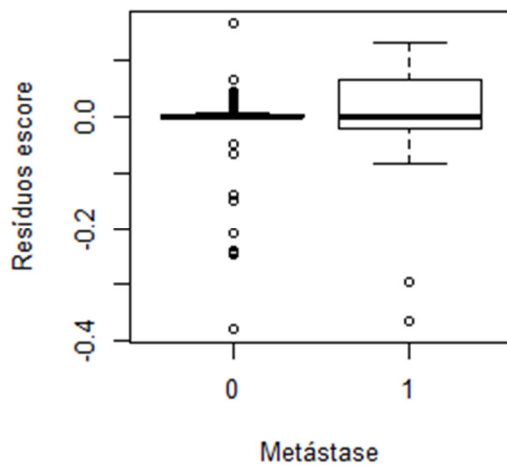
**APÊNDICE C – ANÁLISE DE RESÍDUOS *MARTINGALE* E *DEVIANCE*
IDENTIFICANDO TRÊS *OUTLIERS* NO MODELO FINAL AJUSTADO PARA A
COORTE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE**





APÊNDICE D – ANÁLISE DE RESÍDUOS ESCORE REPRESENTANDO A MUDANÇA APROXIMADA QUE O PARÂMETRO B SOFRERIA SE CADA OBSERVAÇÃO APRESENTADA FOSSE ELIMINADA DO MODELO FINAL AJUSTADO PARA A COORTE CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIROIDE

Modelo de Cox final estratificado por sexo

Variáveis	β
Metástase à distância sim	2,94
Radioiodoterapia sim	-1,82
Faixa etária 45 anos e mais	2,29
Linfadenectomia sim	1,85



ANEXO A – APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA (ENSP/FIOCRUZ) E DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) – PLATAFORMA BRASIL

LISTA DE PROJETOS DE PESQUISA:									
Tipo	CAAE	Versão	Pesquisador Responsável	Comitê de Ética	Instituição	Origem	Última Apreciação	Situação	Ação
P	62062116.8.0000.5240	2	Anne Karin da Mota Borges	5240 - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/ FIOCRUZ	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca	PO	PO	Aprovado	
P	57282216.8.0000.5274	2	Anne Karin da Mota Borges	5274 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA	Coordenação de Prevenção e Vigilância	PO	PO	Aprovado	

**ANEXO B – E-MAIL RECEBIDO DO JOURNAL OF GLOBAL ONCOLOGY
COMUNICANDO A PUBLICAÇÃO ONLINE DO ARTIGO INTITULADO
“THYROID CANCER INCIDENCES FROM SELECTED SOUTH AMERICA
POPULATION-BASED CANCER REGISTRIES: AN AGE-PERIOD-COHORT
STUDY”**

Dear Dr. Mota,

Congratulations! On Monday at 4 pm EST your manuscript, “Thyroid Cancer Incidences From Selected South America Population-Based Cancer Registries: An Age-Period-Cohort Study,” (doi: 10.1200/JGO.17.00024) will be published online at <http://ascopubs.org/toc/jgo/0/0>.

Journal of Global Oncology (JGO) values the opportunity to publish your work, and we want to make sure that at every step of the process you have had the best possible experience. After looking over the PDF version of your article on Wednesday, we would appreciate it if you would take a few minutes to fill out an online survey.

To complete the survey, follow the link below:

<https://www.surveymonkey.com/r/LG9XTMY>

The survey should take about 5 minutes of your time and will help us maintain our high standards and continue to improve our processes.

Additionally, we encourage you to join us in promoting your article through your social media posts to help you find the best and widest audience for your article. Please link to your article on Twitter, Facebook, and professional and academic communities, such as Google Scholar and LinkedIn. Whenever possible, please be sure to direct readers to access your article via jgo.ascopubs.org. For more social media tips and best practices, please see: <http://ascopubs.org/jco/site/ifc/author-promotion-toolkit.xhtml>.


Again, thank you for choosing to publish with *JGO*.

Sincerely,

The *JGO* Editorial Office

ANEXO B – SUBMISSÃO DO ARTIGO INTITULADO “MORBIDADE HOSPITALAR DO CÂNCER DE TIREOIDE: ESTUDO DA BASE DOS REGISTROS NO BRASIL” À REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

ScholarOne Manuscripts™ Anne Karin Mota ▾ Instructions & Forms Help Log Out

 Revista de Saúde Pública

[Home](#) [Author](#)

Author Dashboard

Author Dashboard

1 Submitted Manuscripts >

[Start New Submission](#) >

[Legacy Instructions](#) >

[5 Most Recent E-mails](#) >

Submitted Manuscripts

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
ADM: de Oliveira, Maria do Carmo	RSP-	Morbidade hospitalar do câncer de tireoide: estudo da	17-May-2017	18-May-2017
ADM: Barbosa, Milena	2017-0243	base dos Registros no Brasil View Submission		

- Awaiting EIC Decision
- Awaiting Reviewer Scores