



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

AFONSO CELSO DE MORAES MANZANO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DA TIREOIDE: ESTUDO DE
186 PACIENTES ATENDIDOS DE 1996 A 2017**

**EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF THYROID CANCER: STUDY OF 186
PATIENTS ATTENDED FROM 1996 TO 2017**

PIRACICABA

2019

AFONSO CELSO DE MORAES MANZANO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DA TIREOIDE: ESTUDO DE
186 PACIENTES ATENDIDOS DE 1996 A 2017**

**EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF THYROID CANCER: STUDY OF 186
PATIENTS ATTENDED FROM 1996 TO 2017**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do Título de Doutor em Clínica Odontológica – Área de Concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Thesis presented to the Piracicaba Dental School of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Clinical Dentistry, in Oral and Maxillofacial Surgery area

Orientador: Prof. Dr. Marcio de Moraes

Este exemplar corresponde à versão final da Tese defendida pelo aluno Afonso Celso de Moraes Manzano, orientada pelo Prof. Dr. Marcio de Moraes

PIRACICABA

2019

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9084-8336>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

M319p Manzano, Afonso Celso de Moraes, 1960-
Perfil epidemiológico do câncer da tireoide : estudo de 186 pacientes atendidos de 1996 a 2017 / Afonso Celso de Moraes Manzano. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Marcio de Moraes.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Neoplasias da glândula tireoide. 2. Epidemiologia. 3. Neoplasias de cabeça e pescoço. I. Moraes, Marcio de, 1966-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Epidemiological profile of thyroid cancer : study of 186 patients attended from 1996 to 2017

Palavras-chave em inglês:

Thyroid neoplasms

Epidemiology

Head and neck neoplasms

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Titulação: Doutor em Clínica Odontológica

Banca examinadora:

Marcio de Moraes [Orientador]

Vergilius José Furtado de Araújo Filho

Paulo Campos Carneiro

Flávio Carneiro Hojaij

Ricardo Della Coletta

Data de defesa: 24-01-2019

Programa de Pós-Graduação: Clínica Odontológica

Identificação e informações acadêmicas e profissionais do aluno

CV: <http://lattes.cnpq.br/1758113855481096>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9084-8336>



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 24 de Janeiro de 2019, considerou o candidato AFONSO CELSO DE MORAES MANZANO aprovado.

PROF. DR. MARCIO DE MORAES

PROF. DR. VERGILIUS JOSÉ FURTADO DE ARAÚJO FILHO

PROF. DR. PAULO CAMPOS CARNEIRO

PROF. DR. FLÁVIO CARNEIRO HOJAIJ

PROF. DR. RICARDO DELLA COLETTA

A Ata da defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

DEDICATÓRIA

Dedico essa pesquisa aos pacientes que, acreditando em Deus, confiaram suas esperanças de viver à Ciência e ao conhecimento científico, que devem nortear todo o trabalho ético e profissional.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas que me proporcionou cursar o Mestrado na Disciplina de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba que me aceitou no Curso de Pós-Graduação, oferecendo-me a possibilidade de evoluir na carreira acadêmica, além de me brindar com muitos colegas que sempre estarão em meu coração.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde tive a felicidade de realizar a graduação em Medicina e as Residências Médicas em Cirurgia Geral e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Aos Professores que durante toda minha vida me ensinaram e me incentivaram.

Aos Verdadeiros Professores, em especial ao Prof. Dr. Márcio de Moraes, que nos faz acreditar que podemos ir mais longe e nos conduz com otimismo, competência e determinação.

Ao casal Márcio de Moraes e Luciana, nossos amigos, cirurgiões de tantos desafios, por me agraciarem com seu convívio pessoal e profissional ao longo de todos esses anos.

Aos alunos da Pós-Graduação com os quais pude conviver e usufruir de agradável companhia, trocando experiências, compartilhando conhecimentos e dando boas risadas. Muito obrigado pelo auxílio nas cirurgias e nas pesquisas.

Aos meus filhos Vitor Hugo e Juliana, presentes enviados por Deus.

A minha querida esposa Rosana, companheira inseparável de jornada.

Aos meus pais que, ainda me ensinam, no crepúsculo de suas existências.

A Deus.

RESUMO

Introdução: Estudos do perfil epidemiológico das neoplasias da cabeça e do pescoço, em distintas regiões geográficas, podem levar ao entendimento da prevalência, da incidência, dos fatores etiológicos envolvidos, da eficácia das políticas de prevenção e detecção precoce. **Objetivo:** Analisar retrospectivamente o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos pelos serviços de cirurgia de cabeça e pescoço em uma região do interior do estado de São Paulo, no período compreendido entre 1996 a 2017. **Métodos:** As informações foram obtidas dos prontuários dos pacientes atendidos nos serviços de cirurgia de cabeça e pescoço da região de Limeira, interior do estado de São Paulo. Inicialmente este estudo investigou o perfil epidemiológico dos carcinomas da glândula tireoide diagnosticados nos últimos 20 anos (artigo 1) e suas formas de apresentação quanto ao tamanho do maior nódulo, contralateralidade, multicentricidade e incidência do microcarcinoma (artigo 2). A análise estatística comparou os parâmetros qualitativos, avaliando diferenças entre os períodos por meio do teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram expressas em gráficos boxplots com comparações feitas por meio da análise de variância (ANOVA) seguida do teste post hoc de Tukey. **Resultados:** (1) Observamos aumento do número de casos de carcinoma da glândula tireoide atendidos ao longo dos anos com predomínio da variante histológica carcinoma papilífero. (2) A incidência do carcinoma folicular decresceu ao longo dos anos ($p=0,005$). (3) Não houve diferença estatística nas médias de idade entre os períodos analisados, porém, houve diminuição na proporção entre homens e mulheres. (4) Quanto a sua apresentação, os nódulos de carcinoma da tireoide, foram significativamente maiores no primeiro período do estudo 1996-2000. (5) Não foram observadas mudanças significativas na forma de apresentação do câncer da tireoide, quanto à presença de contralateralidade, multicentricidade ou incidência de microcarcinomas. (6) A prevalência do microcarcinoma variou de 28-44%, conforme o período analisado. **Conclusão:** Concluímos que o perfil epidemiológico da população estudada é constituído, predominantemente, por pacientes do sexo feminino, com elevado contingente de pacientes menores que 45 anos, diagnosticados com nódulos de carcinomas papilíferos menores no decorrer do tempo. Os padrões de apresentação (contralateralidade e multicentricidade) não so-

freram mudanças no decorrer dos vinte anos. A apresentação do câncer da tireoide como microcarcinoma foi elevada, alertando para a necessidade de novos métodos propedêuticos que permitam prever melhor seu comportamento.

Palavras-chaves: Neoplasias da cabeça e pescoço. Epidemiologia. Câncer da tireoide.

ABSTRACT

Background: Studies of the epidemiological profile of head and neck diseases in different geographic regions can lead to an understanding of the prevalence, incidence, etiological factors involved, the effectiveness of prevention policies and early detection. **Objective:** To analyze retrospectively the epidemiological profile of patients treated by head and neck surgery services in the region of Limeira, from 1996 to 2017. **Methods:** The information was obtained from the medical records of the patients diagnosed and treated in the head and neck surgery services in the region of Limeira, in the state of São Paulo. Initially this study investigated thyroid cancer, regarding the epidemiological profile (article 1) and its presentation (size of the greater nodule, contralaterality, multicentricity and microcarcinomas) in the last 20 years (Article 2). Statistical analysis compared the qualitative parameters, evaluating differences between the periods through Fisher's exact test. The numerical variables were expressed through boxplot graphs with comparisons made through the analysis of variance (ANOVA) and the Tukey's test. **Results:** (1) We observed an increase in the number of cases of carcinoma of thyroid gland treated over the years with predominance of histological variant papillary carcinoma. (2) The incidence of follicular carcinoma has declined steadily over the years ($p < 0,05$). (3) There was no statistical difference in the mean age between the periods analyzed, but there was a decrease in the proportion between men and women. (4) Regarding the presentation of the thyroid carcinoma nodules, they were significantly higher in the first period of the study 1996-2000. (5) No significant changes were observed in the presentation of thyroid cancer, in the presence of contralaterality, multicentricity or incidence of microcarcinomas. (6) The prevalence of microcarcinoma ranged from 28-44%, according to the period analyzed. **Conclusion:** We conclude that the epidemiological profile of the population studied is predominantly female, with a large contingent of young patients diagnosed with smaller papillary carcinoma nodules over time. The phenotypic presentation patterns evaluated (contralaterality and multicentricity) did not undergo changes. The prevalence of the presentation pattern of thyroid cancer as a microcarcinoma was high, alerting to the need for methods that allow better prediction of its behavior.

Key words: Head and neck neoplasms. Epidemiology. Thyroid cancer.

SUMÁRIO

1 Introdução.....	11
2 Artigos.....	15
2.1 Artigo 1: Epidemiological profile of a population of thyroid gland cancer attended and diagnosed in period of twenty years in Brazil	15
2.2 Artigo 2: Patterns of thyroid cancer presentation over 20 years – size, con- tralaterality, multicentricity and incidence of microcarcinomas.....	28
3 Discussão.....	39
4 Conclusão.....	44
Referências.....	45
Apêndices.....	50
Apêndice 1: Tabela de dados coletados.....	50
Apêndice 2: Análise estatística.....	55
Anexos.....	78
Anexo 1: Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa.....	78
Anexo 2: Comprovantes de Submissão dos artigos.....	79
Anexo 3: Relatório de originalidade.....	81

1 Introdução

O conhecimento do perfil epidemiológico das neoplasias da cabeça e pescoço numa determinada região geográfica, particularmente das neoplasias malignas, é importante subsídio para a implementação de mecanismos de prevenção e detecção precoce das doenças (Carvalho AL et al., 2005; Campana IG & Goiato MC, 2013). A população e os serviços de atenção à saúde poderão ser orientados sobre o que é relevante na prevenção da doença, assim como sobre as formas de detecção precoce relacionadas a cada tipo específico de doença. Sendo a prevalência e o prognóstico das neoplasias em particular, dependentes de múltiplas variáveis, tais como, exposição aos fatores de risco, características biológicas do tumor, estágio clínico, morbidades concomitantes, tratamentos realizados, entre outros, o caminho da prevenção e da precocidade do diagnóstico levará à maior taxa de sucesso terapêutico (Carvalho AL et al., 2004; Bergamasco et al., 2008).

Heck JE et al. (2010) relataram que o câncer da cabeça e pescoço figura como o quinto mais frequente no mundo, com 600.000 casos novos por ano, constando que os comportamentos sexuais estão associados ao risco de câncer, em determinados sítios da cabeça e pescoço, relacionados à infecção prévia pelo HPV - vírus do papiloma humano (Westra WH, 2009).

Dentre as neoplasias malignas da cabeça e pescoço, a incidência do câncer da tireóide vem aumentando nas últimas décadas, sendo o tipo de câncer cuja a incidência mais tem aumentado em todo o mundo (Enewold L et al., 2009; Amy YC et al., 2015).

As estimativas do Globocan para 2012 apontaram 298.102 casos novos em nível mundial, representando 2,1% de todos os cânceres e uma taxa de incidência de 4,0 por 100 mil habitantes. Quando observadas por sexo, essas estimativas revelaram que o câncer de tireóide 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 mil, respectivamente (Ferlay J et al., 2015).

Para 2012, foram previstos 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 mil habitan-

tes. Para o sexo masculino, o óbito pela neoplasia maligna de tireóide representa 0,3% de todas as mortes por câncer e para as mulheres 0,8%, com taxas de mortalidade de 0,3/100 mil e 0,6/100 mil, respectivamente (Ferlay J et al., 2015). A mortalidade por câncer de tireóide permanece estável em quase todas as regiões do mundo (La Vecchia C et al., 2015).

Segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer), para o Brasil, estimam-se 1.570 casos novos de câncer de tireóide no sexo masculino e 8.040 para o sexo feminino, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 1,49 casos a cada 100 mil homens e 7,57 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a 13^a e quinta posições, respectivamente. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de tireóide em homens ocupa a 12^o posição na Região Nordeste (1,76/100 mil). Nas Regiões Sul (2,55/100 mil) e Centro-Oeste (1,76/100 mil), ocupa a 13^a posição; enquanto, nas Regiões Sudeste (1,24/100 mil) e Norte (0,53/100 mil) é o 14^o mais frequente. Nas mulheres é o quinto mais frequente nas Regiões Sudeste (9,75/100 mil) e Nordeste (7,55/100 mil). Na Região Centro-Oeste (5,97/100 mil), é o sexto mais frequente. Já na Região Norte (2,80/100 mil), ocupa a nona posição; enquanto, na Região Sul (4,91/100 mil), ocupa a 13^a posição. O carcinoma da tireóide representa cerca de 2% a 5% dos cânceres femininos e menos de 2% dos cânceres masculinos.

O carcinoma da tireóide divide-se em quatro tipos histológicos principais: o papilífero, o folicular, o medular e o anaplásico. Desses, os mais comuns são os carcinomas papilíferos (de 50% a 80%), seguido dos carcinomas foliculares (de 10% a 40%), chamados de carcinomas bem diferenciados, e os carcinomas medulares (de 5% a 15%). O carcinoma anaplásico é o mais agressivo, porém possui uma baixa frequência. (Aschebrook-Kilfoy B et al., 2011).

Segundo Ward LS (2012), em função dos avanços no diagnóstico durante as últimas décadas, tem ocorrido um crescimento na incidência do câncer da tireóide, na maioria dos países, de cerca de 1% ao ano. Entretanto, existem diferenças na incidência em populações conforme o nível socioeconômico. Em geral, populações com maior nível socioeconômico submetem-se a um número maior de exames e intervenções cirúrgicas por doença tireoideana benigna, levando a um aumento no diagnóstico desse tipo de câncer através dos achados incidentais. Uma possível

explicação para o aumento da incidência é o aumento do acesso à ultrassonografia e à punção biópsia guiada por imagem, levando à detecção de doença subclínica (Kent WD et al., 2007; Schneider DF & Chen H, 2013). Grogan RH et al., (2013) encontraram taxa de recorrência de 28% e de mortalidade de 9%, após seguimento médio de 27 anos, sendo que a idade mais avançada dos pacientes esteve relacionada a um pior prognóstico.

O fator de risco mais bem estabelecido para o câncer da tireoide é a exposição à radiação ionizante (Roudebush CP et al., 1978). Quando essa exposição ocorre na infância, principalmente antes dos 5 anos de idade, seu efeito carcinogênico parece ser maior, fazendo com que as crianças sejam mais vulneráveis aos efeitos da radiação. A confirmação dessa relação pode ser observada em estudos realizados após as explosões atômicas no Japão e no acidente de Chernobyl, quando, após um período de latência, houve um incremento nos casos de câncer da tireoide (Iglesias ML et al., 2017).

Outros fatores de risco têm sido implicados, tais como, nível de hormônio tireoestimulante (TSH, do inglês thyroid stimulating hormone) sanguíneo, hormônios sexuais femininos (La Vecchia C et al., 1999), fatores reprodutivos, histórico de nódulos benignos, padrões dietéticos, obesidade, tabagismo, etilismo e o envolvimento de doenças autoimunes como a tireoidite de Hashimoto (Adjadj E et al., 2003; Feldt-Rasmussen V, 2001; Hollowell JG et al., 2002; Mack WJ et al., 2003; Zimmermann MB & Kohrle J, 2002).

A incidência desse tipo de neoplasia é cerca de duas a três vezes maior em mulheres do que em homens devido ao envolvimento de fatores hormonais (Kilfoy BA, 2009; Mosca LM et al., 2014). O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino e ocupa a oitava posição no ranking dos cânceres que acometem as mulheres no mundo (Ferlay J et al., 2015).

Os chamados agentes disruptores ou desreguladores, tais como o iodo, têm sido implicados nas doenças benignas e no câncer da tireoide. Em todos os países onde se introduziu a iodação do sal de cozinha houve diminuição do número de casos de bócio endêmico e de cretinismo neonatal, com paralelo aumento do número de casos de carcinomas papilíferos da tireoide (Ward LS, 2012). A síntese dos hormônios da tireoide necessita do iodo e, tanto sua deficiência quanto seu excesso podem levar a doenças na glândula tireoide, inclusive neoplasias. Outros fatores

como a dieta e os fatores genéticos, também estão implicados no desenvolvimento do câncer da tireoide (Schneider DF & Chen H, 2013)

A tireoidite de Hashimoto foi descrita pela primeira vez em 1912, e afeta 5% da população mundial. É 15 vezes mais comum em mulheres do que em homens e, geralmente, é diagnosticada entre os 30 e 50 anos de idade. É a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas do mundo onde os níveis de iodo são adequados e é caracterizada como uma doença auto-imune. Talini C et al. (2012) mostraram que existe correlação entre a tireoidite de Hashimoto e o câncer de tireoide.

As maiores taxas de incidência são encontradas nos países de alta renda, quando comparados aos de baixa e média rendas. Essa diferença pode ser atribuída, em parte, à grande diversidade de padrões de assistência, uma vez que o diagnóstico precoce é altamente dependente de tecnologia e, portanto, de acesso aos serviços de saúde (La Vecchia C et al., 2015).

Tem sido relatado aumento importante na incidência do câncer de tireoide, em ambos os sexos, nas últimas três décadas em vários países (Li N et al., 2013; Veiga LH et al., 2013; La Vecchia C et al., 2015). As explicações para a observação desse aumento 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 óptica de que essa propensão coincide com um maior uso e sensibilidade das técnicas diagnósticas para avaliação da tireoide (Pellegriti G et al., 2013; Vaccarella S et al., 2015). Apesar disso, outros autores acreditam que o aumento observado na incidência possa ser consequência das mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida (Pellegriti G et al., 2013).

As controvérsias existentes em relação às possíveis causas do aumento da incidência do câncer da tireoide, bem como, o convívio diário com o problema, nos incitaram a realizar essa pesquisa, com o objetivo de contribuir com alguns aspectos epidemiológicos e morfológicos da doença na região de Limeira, interior do Estado de São Paulo.

2 Artigos

2.1 Artigo 1: Epidemiological profile of a population of thyroid gland cancer attended and diagnosed in a period of twenty years in Brazil

(Artigo submetido ao periódico "Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention") – ANEXO 2

Authors: Manzano AC; Moraes M; Asprino L; Sverzut AT.

Abstract

Background: Thyroid cancer is the most increasing incidence type of malignancy in the world. This study has as its purpose to outline the epidemiological profile of a population with thyroid gland cancer. Methods: 186 patients diagnosed with thyroid gland cancer were studied from 1996 to 2017 in a city in the countryside of Brazil. Patients were divided into four periods (1996-2000, 2001-2006, 2007-2011 e 2012-2017) for comparison of data concerning gender, age at the diagnosis and histology. Results: It was observed an increase in the number of cases diagnosed with thyroid cancer over the years in the period 1996 to 2017. The concentration of follicular thyroid carcinoma cases was higher in the period between 1996 and 2000 when compared to the other periods ($p < 0,05$). Regarding age, it was not observed a significant difference between the periods, with a large number of young patients. Regarding gender, it was not observed a statistically significant difference in the distribution between men and women among periods, nevertheless an increase in the proportion of male patients was observed. Conclusions: the epidemiological profile of the sample of patients diagnosed with thyroid cancer over the last twenty years (1996-2017) is characterized by: 1 - An increase in the number of cases attended over time; 2 - A predominance of the papillary carcinoma, followed by follicular carcinoma which showed a tendency to gradually decrease the number of cases; 3 - An age distribution that showed no difference over time; 4 - A predominance of female patients.

Key words: Thyroid cancer. Epidemiology

Introduction

Thyroid cancer is the most frequent of the endocrine neoplasms (Davies L et al., 2015). The most common histologic type of thyroid cancer is the papillary thyroid carcinoma which represents 80% of the cases. The second most common is the follicular carcinoma, which represents 10-20% of the cases. Both are called well differentiated carcinomas and arise from the follicular cells of the thyroid. The medullary carcinoma of thyroid arises from the parafollicular cells, being a neuroendocrine tumor and representing 6-8% of the cases of thyroid cancer, appearing in the familiar and sporadic forms. Anaplastic carcinoma is one of the most aggressive and rapidly fatal types of cancer (Schneider DF & Chen H, 2013).

The incidence of thyroid cancer has tripled in the past 30 years, although mortality has remained stable. The increase was mainly due to tumors of small size. These facts suggest that the main explanation for the increase in the incidence is the early detection of subclinical tumors, due to factors such as: 1. higher access to the health system; 2. incidental detection through increased use of imaging exams; 3. doing biopsies more frequently; 4. greater number and extent of thyroid gland surgeries; 5. changes in the practices of pathological anatomical exams (Davies et al., 2015).

However, larger tumors had their incidence increased as well, suggesting a real concomitant increase in thyroid cancer cases. Some factors have contributed to this, such as, endogenous factors (weight gain, insulin resistance and metabolism of lipids and estrogens) and exogenous (physical agents such as ionizing radiation, biological agents and chemical agents such as so-called disruptors or deregulators) besides the population aging (Ward LS, 2012).

The thyroid cancer epidemic that occurred among children exposed to radiation is a well-known consequence of the 1986 Chernobyl accident. A great increase in the incidence of thyroid cancer has existed since 1990 in Ukraine after a latency period that succeeded the disaster (Tronko et al., 2014).

In a city in the countryside of São Paulo state, Brazil, the epidemiological profile of the population of thyroid cancer is unknown. It was decided to study the sample of patients diagnosed with thyroid cancer that were treated by our medical team over the last twenty years, observing the high rate of radiological examinations performed by the population in face of greater access to health services, the massive

use of chemicals in veneer ornaments industries scattered throughout the city and the high prevalence of autoimmune thyroiditis, potential risk factors for thyroid cancer.

Material and Method

Ethics Committee has approved the research project from Odontology University of Piracicaba – Campinas University under the register number 65581417.4.0000.5418 / number 2.681.590.

Two hundred and thirty five patients attended and diagnosed with thyroid gland cancer were studied from 1996 to 2017 in a specialized clinic in diseases of the thyroid gland in a city in the countryside of São Paulo state, Brazil. Of the 235 cases treated, 186 were used for the purpose of this study, which 160 of them were women and 26 men with ages varying from 18 to 85 years.

The criteria for inclusion in the study were based on patients with primary thyroid gland cancer, patients aged 12 years or more, patients submitted to total or partial thyroidectomy with histopathological examination and sufficient data in the medical record. Patients' medical records were collected and their data concerning gender, age at the diagnosis time and histological type. Patients were divided into four periods (1996-2000, 2001-2006, 2007-2011 e 2012-2017) for comparison.

In order to study the categorical parameters per year, exploratory tables were elaborated and comparisons were made between the periods through the Fisher's exact test to verify if there was difference in the distribution of the parameters between each studied range. The numerical parameters, in turn, were described by tables containing their respective descriptive statistics. The statistical comparison was by period and was performed using, firstly an analysis of variance to verify if there was some difference in the average between the groups and then, if there was, the Tukey's test was used to identify the pair in which there was significant difference. For all cases a test level of 5% was considered and therefore considered significant when the p-value was less than 0.05.

Results

It was observed a tendency of increasing in the number of cases over the years in relation to the number of patients seen and who were diagnosed with thyroid cancer in the period 1996 to 2017, as shown in the table 1 below:

Table 1 – Number of thyroid gland cancer diagnosed over the periods

Period	N (186)
1996 - 2000	29
2001 - 2005	53
2006 - 2010	39
2011 - 2017	65

The concentration of follicular thyroid carcinoma cases was higher in the period between 1996 and 2000 when compared to the other periods, with statistical significance ($p=0.005$), as shown in the table 2 below:

Table 2 - Descriptive table of the histological types of thyroid cancer by period

Period	f	u	m	p
1996 - 2000	4 (13.79%)	2 (6.9%)	1 (3.45%)	22 (75.86%)
2001 - 2005	2 (3.77%)	0 (0%)	0 (0%)	51 (96.23%)
2006 - 2010	2 (5.13%)	0 (0%)	0 (0%)	37 (94.87%)
2011 - 2017	1 (1.54%)	0 (0%)	0 (0%)	64 (98.46%)

(f = follicular, u = undifferentiated, m = medullary, p = papillary)

$p=0,005$ (Fisher's exact test)

Regarding age, it was not observed a significant difference between the periods studied, as shown in the figure 1 and table 3:

Figure 1 – Graph showing age distribution over the periods

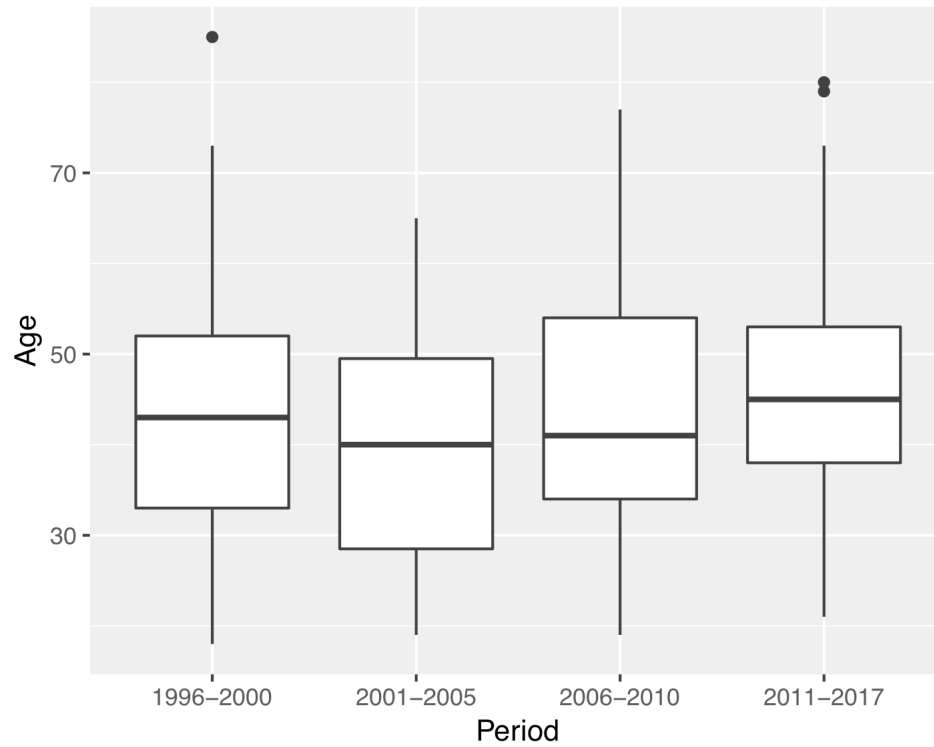


Table 3 – Table of descriptive statistics of age over the periods

Period	N	Average	S.D.	Min.	Median	Max.
1996 - 2000	29	44.96	16.05	18	43	85
2001 - 2005	51	39.41	12.64	19	40	65
2006 - 2010	37	43.89	15.18	19	41	77
2011 - 2017	65	46.10	13.29	21	45	80

(S.D.=standard deviation; Min.=minimum age; Max.=maximum age)

Regarding gender, it was not observed a statistically significant difference in the distribution between men and women in the studied periods, as shown in the table 5:

Table 5 – Descriptive table of gender over the periods

Period	f	m
1996 – 2000	26 (89.66%)	3 (10.34%)
2001 – 2005	47 (88.68%)	6 (11.32%)
2006 – 2010	34 (87.18%)	5 (12.82%)
2011 – 2017	53 (81.54%)	12 (18.46%)

p= 0,6982 (Fisher's exact test)

Discussion

Data on the incidence of thyroid cancer, covering approximately 10% of the US population in the period between 1975 and 2011, including incidental cases showed that up to 1990 was relatively stable, now increasing dramatically thereafter. The incidence of thyroid cancer increased from 4.9 per 100,000 to 14.7 per 100,000 in 2011 (Davies L et al., 2015; Franceschi S & Vaccarella S, 2015). The data obtained in our sample of patients with thyroid cancer treated in the period between 1996 and 2017 showed, in absolute numbers of cases attended, 29 cases in the first period of the study (1996-2000) and 65 cases in the last analyzed period (2011-2017). Other studies corroborate with the increased incidence of thyroid cancer in several regions and countries (Reis DSM et al.,2008; Michels FAS, 2013; Lukas J et al., 2013; Veiga LHS et al., 2013; Shaw A et al.,2014; Finlayson A et al., 2014; Corsten MJ et al., 2015; Brito JP et al., 2015; Lubitz CC & Sosa JA, 2016), although mortality is stable (Coeli CC et al., 2005; Guimarães RM et al., 2013; La Vecchia et al., 2015), presents a high incidence projection for 2030, alongside liver and pancreas cancer (Lola R et al., 2014), demanding actions to optimize resources (Kyu EL et al., 2015). In 2014, more than 62,000 new cases of thyroid cancer in the United States were estimated, representing 3.8% of new cases of cancer, being the ninth most common after the prostate, breast, lung, colon, melanoma, bladder, non-lymphoma Hodgkin's and kidney cancers (Davies L et al., 2015).

Thyroid cancer is the fastest growing malignant neoplasm worldwide in both men and women (Schneider D F & Chen H, 2013). The most common type of thyroid cancer is papillary carcinoma, which represents 80% of cases. The second most common type is follicular carcinoma (10-20%). Both are derived from follicular cells and are called well differentiated carcinomas. Medullar carcinoma derived from the parafollicular C-cell represents 6-8% of thyroid cancer, occurring in the familial and sporadic forms. Undifferentiated or anaplastic carcinoma is rare and characterized by its aggressiveness and fatality (Aschebrook-Kilfoy B et al., 2011; Schneider D F & Chen H, 2013). In our sample it was observed a large predominance of papillary carcinoma in the four periods studied. The relative frequency of follicular carcinoma was more significant in the first period studied ($p < 0,05$). Medullar carcinoma (1 case) and undifferentiated carcinoma (2 cases) were rare in the sample studied.

The age of thyroid cancer patients in the studied sample ranged from 18 to 85 years, and there were no significant differences between the means of age in the periods studied, indicating that the increase in the number of cases occurred in all age groups in the sample studied. Amin R & Burns JJ (2014) observed small groups with a higher incidence of thyroid cancer in young patients under 40 years of age in certain regions in the USA. Thyroid cancer is the fifth type of cancer in the young population under the age of 40 (Goldfarb M & Freyer DR, 2014). The prevalence of nodular thyroid disease increases with age, while the risk of malignancy of the nodules decreases (Bessey L J et al., 2013; Kwong N et al., 2015). However, Jung CK et al. (2014) have reported an increase in the average age of patients with papillary thyroid carcinoma over the last thirty years. In our sample, the average age ranged from 39 to 46 years in the studied periods, with no statistical difference.

Well-differentiated thyroid carcinoma is an indolent disease that can be found in autopsy findings without clinical manifestation of the disease. Ramirez-Gonzales LR et al. (2017) found in 300 cadavers, 41% had nodules in the thyroid gland, 4% of them malignant. These data demonstrate the difficulty in evaluating the real prevalence of the disease.

The meta-analysis conducted by Zhu J et al. (2015) resulted in a positive association for parity and risk of thyroid cancer, corroborating the hypothesis of the participation of reproductive factors in the genesis of thyroid cancer, considering the great difference between men and women, as well as the highest incidence of the disease in women of reproductive age. Although the exact biological mechanism ex-

plaining such association is unknown, it is known that during pregnancy, estrogens are elevated and potentially influence cell proliferation and increase the adhesion, migration, and invasiveness of benign and malignant thyroid cells (Manole D et al., 2001; Rajoria S et al., 2010; Lang W & Jing JZ, 2015; Nielsen SM et al., 2016). The use of oral contraceptives may also be associated with an increased risk for thyroid cancer, according to Wu L & Zhu J (2015). In our sample the proportion that was found of men:women was 1: 8.7 (1996-2000), 1: 7.8 (2001-2005), 1: 6.8 (2006-2010) and 1: 4.4 (2011-2017), showing a gradual change in the gender relation.

Several risk factors have been attributed to thyroid cancer (Ward LS, 2012; Pellegriti G et al., 2013). The exposure to ionizing radiation, particularly during childhood (Tronko MD et al., 2014; Suzuki S, 2014; Pravalie R, 2014; Jacob P et al., 2014; Li-Min S et al., 2015), iodine availability, body mass index (Jie M et al. 2015), weight (Kitahara CM et al., 2016), vegetable consumption (Dal Maso L et al., 2009) smoking, alcohol consumption (Seung HH et al., 2017), diabetes, obesity (Dal Maso L et al., 2009), occupational exposure to germicides (Zeng F et al., 2017) and levels of thyroid stimulating hormone – TSH (Danilovic DLS et al., 2016) may influence the risk of developing thyroid cancer, contributing to the causes not related to the female gender and could explain the possible increase in the incidence in men (Sheme-Yann C & Ringel MD, 2009; Nikiforova MD & Nikiforov YE, 2009; Meza R & Chang T, 2015). The socioeconomic level and greater access to the health service also influence the incidence of the disease (Morris LGT et al., 2013; Altekruse S et al., 2015) attributed to the greater use of ultrasonography and fine needle aspiration (Udelsman R & Zhang Y, 2014; Zevallos JP et al., 2015; O’Grady et al., 2015; Cibas ES & Ali SZ, 2017).

Regarding carcinogenesis, the genetic profile of thyroid cancer has shown changes in the relative incidence of BRAF and RAS gene mutations and RET / PTC rearrangements, as demonstrated by Jung CK et al. (2014), pointing to new risk factors in the development of thyroid cancer.

Conclusions

With the results obtained, it can be concluded that the epidemiological profile of the sample of patients treated for thyroid cancer over the last twenty years (1996-2017) is characterized by:

- 1 - An increase in the number of cases attended over time;
- 2 - Predominance of the histological type papillary carcinoma, followed by follicular carcinoma, which showed a tendency to gradually decrease the number of cases;
- 3 - An age distribution that showed no difference over time and which is characterized by a large contingent of young patients (≤ 45 years);
- 4 - A predominance of female patients and a decrease in the proportion female:male patients, during the periods.

Bibliographic References

1. Altekruse S, Das A, Cho H. Do US thyroid cancer incidence rates increase with socioeconomic status among people with health insurance? An observational study using SEER population-based data. *BMJ Open* 2015 Dec; 5(12): e009843.
2. Amin R & Burns JJ. Clusters of Adolescent and Young Adult Thyroid Cancer in Florida Counties. *Biomed Res Int* 2014 Apr; 2014: 832573.
3. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992-2006. *Thyroid* 2011; 21(2):125-134.
4. Bessey LJ, K. Lai NB, Coorough NE, Chen H, Sippel RS. The incidence of thyroid cancer by FNA varies by age and gender. *J Surg Res* 2013 Oct; 184(2): 761-765.
5. Brito JP, Nofal AA, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid* 2015; 25(9): 999-1007.
6. Cheng SY & Ringel MD. Frontiers in thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Dec;19(12):1297-8.
7. Cibas ES & Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopatology. *Thyroid* 2017 Nov; 27(11): 1341-1346.

8. Coeli CC, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* ago 2005; 49(4): 503-509.
9. Corsten MJ, Hearn M, McDonald JT, Johnson-Obseki S. Incidence of differentiated thyroid cancer in Canada by City of residence. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 2015; 44(36): 1-5.
10. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20(1): 75-86.
11. Danilovic DLS, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW, Santana NO, Kulcsar MA, Cernea CR, et al. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma. *Plos One* 2016; 11(10): e0164550.
12. Davies L, Morris LGT, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The increasing incidence of Thyroid Cancer. *Endocr Pract* June 2015; 21(6): 686-696.
13. Finlayson A, Barnes I, Sayeed S, McIver B, Beral V, Ali R. Incidence of thyroid cancer in England by ethnic group, 2001–2007. *British Journal of Cancer* 2014; 110:1322-1327.
14. Franceschi S & Vaccarella S. Thyroid cancer: An epidemic of disease or an epidemic of diagnosis? *Int J Cancer* 2015; 136: 2738-2739.
15. Goldfarb M & Freyer DR. Comparison of Secondary and Primary Thyroid Cancer in Adolescents and Young Adults. *Cancer* 2014; 120: 115-61.
16. Guimarães RM, Muzi CD, Parreira VG, dos Santos RD, Sampaio JRC. Evolução da mortalidade por câncer de tireóide em adultos no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* Out 2013; 57(7).
17. Jacob P, Kaiser JC, Ulanovsky A. Ultrasonography survey and thyroid cancer in the Fukushima Prefecture. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53: 391-401.
18. Jie M, Min H, Li W, Wei Y, Yan T, Hanmin W. Obesity and Risk of Thyroid Cancer: Evidence from a Meta-Analysis of 21 Observational Studies. *Med Sci Monit* 2015; 21: 283-291.
19. JingJing Z, Xiao Z, Chao T, Yuan-Yuan L, Ke-Qing Q, Cheng J et al. Parity and Thyroid Cancer Risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer medicine* 2016; 5(4): 739-752.

20. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, Nikiforov YE. The Increase in Thyroid Cancer Incidence During the Last Four Decades Is Accompanied by a High Frequency of BRAF Mutations and a Sharp Increase in RAS Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 276-285.
21. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid* Feb 2016; 26(2): 306-318.
22. Kyu EL, Young JP, Belong C, Yunji H, June YC, Su-Jin K et al. Protocol of a Thyroid Cancer Longitudinal Study (T-CALOS): a prospective, clinical and epidemiological study in Korea. *BMJ Open* 2015; 5: e007234.
23. 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.
24. Lang W & Jingjing Z. Linear reduction in thyroid cancer risk by oral contraceptive use: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Human Reproduction* 2015; 30(9): 2234-2240.
25. Li-Min S, Cheng-Li L, Ji-An L, Wen-Sheng H, Chia-Hung Kao. Radiotherapy did not increase thyroid cancer risk among women with breast cancer: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cancer* 2015; 137: 2896-2903.
26. Lola R, Smith BD, Aizenber R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian ML. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74(11):1-9.
27. Lubitz CC & Sosa JA. The Changing Landscape of Papillary Thyroid Cancer: Epidemiology, Management and the Implications for Patients. *Cancer* 2016; 122: 3754-9.
28. Lukas J, Drabek J, Lukas D, Dusek L, Gatek J. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013 Sep; 157(3): 266-275.
29. Meza R & Chang T. Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology. *BMC Public Health* 2015; 15(789): 1-9.
30. Michels FAS. Câncer de Tireóide no Município de São Paulo: Análises de Tendência e Espacial dos Dados do Registro de Câncer de Base Populacional. [Tese]. São Paulo. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública, 2013.

31. Morris LGT, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. *Thyroid* 2013; 23(7): 885-891.
32. Nielsen SM, White MG, Hong S, Aschbrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev* 2016 Feb; 25(2): 231-8.
33. Nikiforova MD, Nikiforov YE. Molecular diagnosis and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(12): 1351-61.
34. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP. Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer* 2015; 137: 2664-2673.
35. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *J Cancer Epidemiology* 2013; vol 2013:965212.
36. Pravalie R. Nuclear Weapons Tests and Environmental Consequences: A Global Perspective. *AMBIO* 2014; 43:729-744.
37. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Wilson YL, Schantz SP, Geliebter J, Tiwari Rk. Metastatic Phenotype Is Regulated by Estrogen in Thyroid Cells. *Thyroid* 2010; 20(1): 33-41.
38. Ramirez-González LR, Sevilla-Vizcaíno R, Monge-Reyes P, Aldaz-Dorantes JE, Márques-Valdez AR, García-Martínez D, et al. [Findings of thyroid nodules in autopsies in Western Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017 Sep-Oct; 55(5): 594-598.
39. Reis DSM, Morihisa IA, Medeiros KC, Fernandes LM, Martins E, Curado MP, et al. Câncer da tireóide em Goiânia: estudo descritivo de base populacional no período de 1988 a 2003. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2008; 37(2): 62-66.
40. Schneider DF, Chen H. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Cancer. *CA Cancer J Clin* 2013 Nov; 63(6): 373-394.
41. Seung-Hee H, Seung-Kwon M, Hyeon Suk K. Alcohol Intake and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Res Treat* 2017 Apr; 49(2): 534-547.
42. Shaw A, Semenciw R, Mery L. Chronic Diseases and Injuries in Canada. 2014 Feb; 34(1): 64-68.
43. Suzuki S. Findings from Thyroid Examination. *Fukushima J Med Sci* 2014; 60(2): 205-6.

44. Tronko MD, Saenko VA, Shpak VM, Bogdanova TI, Suzuki S, Yamashita S. Age Distribution of Childhood Thyroid Cancer Patients in Ukraine After Chernobyl and in Fukushima After the TEPCO-Fukushima Daiichi NPP Accident. *Thyroid* Oct 2014; 1 24(10): 1547-1548.
45. Udelsman R & Zhang Y. The Epidemic of Thyroid Cancer in The United States: The Role of Endocrinologists and Ultrasounds. *Thyroid* 2014; 24(3): 472-479.
46. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program, 1997-2008. *Thyroid* 2013; 23(6):748-757.
47. Ward LS. Câncer da Tireóide. *Rev Bras Cir Cab Pesc abr/mai/jun 2012;* 41(2):103-108.
48. Zeng F, Lerro C, Lavoué J, Huang H, Siemiatycki J, Zhao N et al. Occupational Exposure to Pesticides and Other Biocides and Risk of Thyroid Cance. *Occup Environ Med* 2017; 74(7): 502-510.
49. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM Chiao EY. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of Thyroid Ultrasound and Fine Needle-Aspiration: a Study of the Veterans Affairs Health Care System. *Cancer* 2015 Mar; 1: 741-746.

2.2 Artigo 2: Patterns of thyroid cancer presentation over 20 years - size, contralaterality, multicentricity and incidence of microcarcinomas

(Artigo submetido ao periódico "Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention") – ANEXO 2

Authors: Manzano AC, Moraes M

Abstract

Background:The thyroid gland cancer may present itself in many ways, being the most increasing incidence type of malignancy in the world, both in men and women. This study has as its goal to evaluate whether there are changes in the presentation forms of thyroid cancer regarding the size, microcarcinomas, contralaterality and tumor multicentricity over the last 20 years. **Methods:**186 patients were used for the purpose of this study, which 160 of them were women and 26 men with ages varying from 18 to 85 years. Patients were gathered in periods of consecutive years (1996-2000, 2001-2006, 2007-2011 e 2012-2017) for comparison. **Results:** Nodules sizes were significantly higher in the first period than in the others ($p < 0.05$). The incidence of microcarcinoma in the periods studied ranged from 27.59% to 43.59%, and no significant difference was found among groups. There were no significant differences between the proportions of contralaterality and multicentricity among the periods studied. **Conclusions:** Thyroid carcinoma nodules were significantly larger from 1996 to 2000, remaining unchanged during the subsequent years. The prevalence of microcarcinomas did not show a statistically significant differences among the periods, indicating that the observed decrease in the size of the carcinoma nodules should not have occurred exclusively due to the microcarcinomas. It was not observed significant changes in the patterns of presentation of thyroid cancer, regarding the presence of contralaterality, multicentricity or microcarcinomas.

Key words: Thyroid. Cancer. Microcarcinoma

Introduction

The thyroid gland cancer may present itself in many ways, being the most increasing incidence type of malignancy in the world, both in men and women (Meza R & Chan JT, 2015). The increase in incidence could be explained as due to the methods of detection of small tumors through ultrasonography and fine needle aspiration biopsy (Zevallos JP et al., 2015). Another explanation is the increased detection of microcarcinomas (tumors ≤ 1 cm) found in glands that have been removed due to benign disease (Girardi FM et al., 2015). However, there was also a growth of larger tumors, suggesting that the better detection of smaller tumors does not fully justify the increase in incidence. Other possible explanations include exposure to environmental or iatrogenic radiation for diagnostic purposes, increased body mass of the population, drugs for fertility or induced changes in the menstrual cycle, and chemical agents called disruptors or disrupters (Ward LS, 2012; Schneider DF & Chen H, 2013).

Thyroid microcarcinoma in its unifocal or multifocal form has been blamed for the increased incidence of thyroid cancer. The incidence of multifocal microcarcinoma varies from 15-36% among microcarcinomas. The majority of microcarcinomas are papillary carcinomas (Kaliszewski K et al., 2016). The involvement of the contralateral lobe of the thyroid gland is present in 32% of the cases of carcinoma, with the majority of cases (99%) being of the papillary histological type and 82% of the contralateral foci are microcarcinomas (Lodewijk L et al., 2016). This study evaluated if there are changes in the presentation of thyroid cancer regarding the size, incidence of microcarcinoma, contralaterality and tumor multicentricity over the last 20 years.

Material and Method

Ethics Committee has approved the research project from Odontology University of Piracicaba – Campinas University under the register number 65581417.4.0000.5418 / number 2.681.590.

Two hundred and thirty five patients attended and diagnosed with thyroid gland cancer were studied from 1996 to 2017 in a head and neck surgery service in Brazil countryside. Of the 235 cases treated, 186 were used for the purpose of this

study, which 160 of them were women and 26 men with ages varying from 18 to 85 years.

The criteria for inclusion in the study were based on patients with primary thyroid gland cancer, patients aged 12 years or more, patients submitted to total or partial thyroidectomy with histopathological examination and sufficient data in the medical record. Patients were gathered in periods of consecutive years (1996-2000, 2001-2006, 2007-2011 e 2012-2017) for comparison.

In order to study the categorical parameters per year, exploratory tables were elaborated and comparisons were made between the periods through the Fisher Exact Test to verify if there is difference in the distribution of the parameters between each studied range. The numerical parameters, in turn, were described by tables containing their respective descriptive statistics. The statistical comparison was by period and was performed using, firstly an analysis of variance to verify if there was some difference in the average between the groups and then, if there was, the Tukey test was used to identify the pair in which there is significant difference. For all cases a test level of 5% was considered and therefore considered significant when the p-value was less than 0.05.

Results

The size of the largest carcinoma nodule found in the surgical specimens ranged from 2 to 75 mm and, considering the periods studied, there was a statistically significant difference between the period 1996 to 2000 in relation to the other periods. Nodules size were significantly larger in the first study period than in the others, where the median position of the period from 1996 to 2000 was much higher than the others as shown in figure 1 and tables 1 and 2 below:

Figure 1 – Graph showing sizes of the largest nodules (mm) of thyroid cancer distribution over the periods

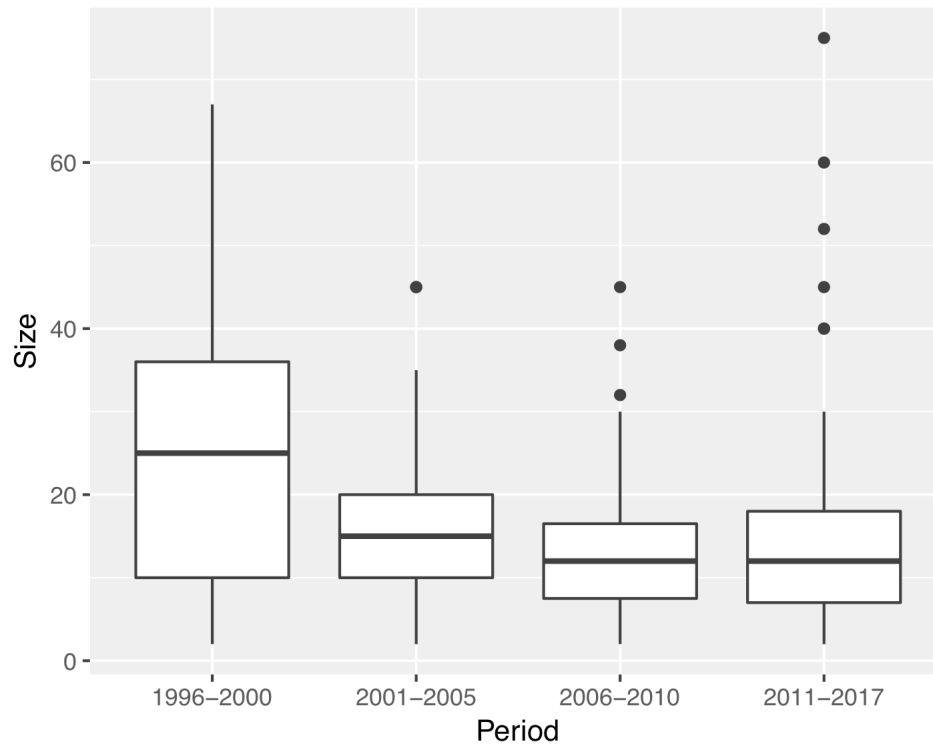


Table 1 – Descriptive statistics of sizes of the largest nodules (millimeters) of thyroid cancer over the periods

Period	N	Average	S.D.	Min.	Median	Max.
1996-2000	29	26.48	16.549	2	25	67
2001-2005	53	15.86	9.699	2	15	45
2006-2010	39	14.10	9.920	2	12	45
2011-2017	65	16.04	13.898	2	12	75

(N=186; S.D.=Standard Deviation; Min.=Minimum size; Max.=Maximum size)

Table 2 – Tukey's analysis of sizes of the largest nodules of thyroid cancer showing statistically significant difference in comparison of first period versus the others periods.

Comparison	diff	lwr	upr	p-value
01-05 v. 96-00	-10.614	-18.130	-3.098	0.00184
06-10 v. 96-00	-12.380	-20.359	-4.401	0.00048
11-17 v. 96-00	-10.436	-17.703	-3.170	0.00147
06-10 v. 01-05	-1.765	-8.630	5.099	0.90945
11-17 v. 01-05	0.178	-5.844	6.200	0.99983
11-17 v. 06-10	1.943	-4.647	8.534	0.87025

(Comparison=comparison among periods; v.=versus; diff=difference; lwr=lower; upr=upper)

Microcarcinomas were found isolated or associated with benign thyroid diseases. The detection of microcarcinoma like the biggest nodule of carcinoma in the periods studied ranged from 27.59% to 43.59%, and no significant difference was found between groups, as shown in the table 3 below:

Table 3 – Microcarcinoma descriptive table (nodule \leq 10mm) over the periods

Period	\leq 10mm	>10mm
1996-2000	8 (27.59%)	21 (72.41%)
2001-2005	22 (41.51%)	31 (58.49%)
2006-2010	17 (43.59%)	22 (56.41%)
2011-2017	25 (38.46%)	40 (61.54%)

Fisher's exact test (p=0,5676)

The descriptive analysis of contralaterality in the sample studied over the four periods is detailed in the table 4 below:

Table 4 – Descriptive table of contralaterality over the periods.

Period	No	Yes
1996-2000	19 (86.36%)	3 (13.64%)
2001-2005	32 (71.11%)	13 (28.89%)
2006-2010	30 (81.08%)	7 (18.92%)
2011-2017	46 (77.97%)	13 (22.03%)

p=0,5494 (Fisher's exact test)

There were no statistically significant differences between the presence or absence proportions of contralaterality between the periods studied. The absence of contralaterality of the tumor in relation to the affected lobe prevailed in all periods. The presence of contralaterality varied from 13.64% to 28.89% in the sample studied.

The descriptive analysis of multicentricity or multifocality in the sample studied over the four periods is detailed in the table 5:

Table 5 - Descriptive table of multicentricity throughout the periods.

Period	No	Yes
1996-2000	21 (75%)	7 (25%)
2001-2005	33 (63.46%)	19 (36.54%)
2006-2010	25 (67.57%)	12 (32.43%)
2011-2017	41 (64.06%)	23 (35.94%)

p=0,7484 (Fisher's exact test)

There were no statistically significant differences between the proportions of presence or absence of multicentricity or multifocality between the periods studied. The absence of multicentricity prevailed in all periods. The presence of tumor multicentricity varied from 25% to 35.94% in the sample studied.

Discussion

The thyroid gland cancer may be presented in many ways, being the most increasing incidence type of malignancy in the world, both in men and women (Meza R & Chang JT, 2015). The increase in incidence has been attributed to the methods of detection of small tumors through ultrasonography and fine needle aspiration biopsy. Another explanation is the increased detection of microcarcinomas (tumors \leq 1 cm) found in glands that have been removed due to benign disease. However, there was also a growth of the larger tumors, suggesting that the better detection of smaller tumors does not totally justify the increase of the incidence (Nan L et al., 2013). Other possible explanations include exposure to environmental ionizing radiation or iatrogenic form for diagnostic purposes, increased body mass of the population, drugs for fertility or for induced changes in the menstrual cycle, and

chemical agents called disruptors or disrupters (Ward LS, 2012; Schneider DF & Chen H, 2013).

The thyroid microcarcinoma (Rosai J et al., 2003; Soares P et al., 2014) in its unifocal or multifocal form has been blamed for the increased incidence of thyroid cancer. The incidence of multifocal microcarcinoma varies from 15-36% among microcarcinomas. The majority of microcarcinomas are papillary carcinomas (Kaliszewski K et al., 2016).

The involvement of the contralateral lobe of the thyroid gland is present in 32% of the cases of carcinoma, and the majority of cases (99%) are of the papillary histological type or follicular variant of the papillary carcinoma and 82% of the contralateral foci are microcarcinomas (Lodewijk L et al., 2016). In our sample, the presence of neoplasia in the contralateral lobe ranged from approximately 14% to 29%, with no statistically significant difference between the periods studied.

Papillary thyroid carcinoma can occur as a solitary tumor (unifocality) or as multifocal tumors (multifocality) (Kaliszewski K et al., 2016). The prevalence of this latter form ranges from 32% to 39% (Hye JK et al., 2013). The increase in age is associated with an increase in the incidence of multinodularity in the thyroid gland and a decrease in malignancy, inversely, in young patients, according to Kwong et al., 2015. The presence of ipsilateral multifocality was strongly associated with contralaterality (OR 2.62), according to Lodewijk et al. (2016).

In the study sample the finding of multicentricity ranged from approximately 25% to 36%, with no statistically significant difference between the periods studied. In the first period it was observed the lowest percentage of multicentricity, denoting that the histopathological examination of the surgical specimens may have become more meticulous. There are controversies in the literature about the association of multifocality or bilaterality with the recurrence or persistence of the disease. Worse prognostic factors, such as extrathyroidal invasion, presence of cervical lymph node metastases, more advanced TNM stages, and distant metastases were more frequent in bilateral tumors than in unilateral tumors. According to Hye JK et al. (2013) and Kim KJ et al. (2015), the multifocality or multicentricity, can be a predictive factor independent of worse prognosis, being related to more aggressive treatments, except for the microcarcinomas. Pedrazzini L et al. (2013) quotes multifocality as a risk factor and advocates more comprehensive treatment, especially in young patients. According to Fei W et al. (2017), multifocality was related to classic risk factors of worse prognosis

and recurrence of the disease, but it cannot be used as an independent risk factor to justify more comprehensive treatments. Wang W et al. (2016) in a study of 2,000 patients found a worse prognosis in bilateral tumors compared to unilateral multifocal tumors.

The increase in the incidence of thyroid cancer has been attributed to small tumors ($\leq 1\text{cm}$) called microcarcinomas (Soares P et al., 2014; Lupoli R et al., 2014) and to the implementation of anatomical pathological techniques (Girardi FM et al., 2015).

In the studied sample, the finding of microcarcinoma alone or associated with other benign lesions ranged from approximately 28% to 44%. Although a lower proportion of microcarcinomas was found in the first sample period, there was no statistically significant difference in the incidence of microcarcinomas between the periods studied. In our sample, the size of thyroid carcinoma nodules was significantly higher in the first period of the study (1996-2000) than in the others, indicating that over time the detected nodules were smaller.

Further detection of small nodules through fine-needle aspiration as well as an increase in thyroidectomy indications corroborate the greater number of diagnoses of thyroid cancer (Girardi FM et al., 2015). The increase in the diagnosis contributed to the increase in the incidence of thyroid cancer in the last decades, but does not fully explain, suggesting that a real increase occurred (Nan L et al., 2013).

The estimated costs of diagnostic exams, surgeries, and adjuvant treatments with well-differentiated thyroid carcinoma by 2030 in the USA are \$ 3.5 billion (Lubitz CC et al., 2014), denoting a very high onus on public health. The incidence of thyroid cancer is increasing at a rate of 6.6% per year in the US, its current prevalence being about 530,000 cases. Considering that 80% of patients with thyroid cancer are under 65 years and that the survival in 20 years is greater than 90%, it is understood that the prevalence will continue to rise (Cheng SY & Ringel MD, 2009). In Brazil, according to estimates by the Brazilian National Cancer Institute (INCA) for 2018, in the southeast region of the country the incidence of thyroid cancer in women will be about 11 cases per 100,000 inhabitants (INCA, 2018), a two times higher rate than the last century.

Studies should be performed to understand the real reasons for the marked increase in the incidence of thyroid cancer and to design appropriate therapeutic strategies for a disease with increasing prevalence. (Ertorer ME et al., 2007; Klonisch

T et al., 2009; Wang TS et al., 2014; Kammori M et al., 2014; Tufano RP et al., 2015; Nikiforov YE, 2016 ; Lubitz CC et al., 2017).

Conclusions

Based on the results searched, it was concluded that the forms of presentation of thyroid cancer in the sample of patients attended over the course of twenty years have changed in some aspects and in others not, namely:

- 1 - The size of the thyroid carcinoma nodules were significantly higher in the first period of the study (1996-2000), remaining unchanged during the subsequent years;
- 2 – The prevalence of microcarcinomas did not show a statistically significant difference between the studied periods, indicating that the observed decrease in the size of the carcinoma nodules should not have occurred exclusively due to the microcarcinomas;
- 3 – It was not observed significant changes in the patterns of presentation of thyroid cancer, regarding the presence of contralaterality, multicentricity or incidence of microcarcinomas as the largest cancer nodule.

Bibliographic References

1. Cheng SY & Ringel MD. Frontiers in thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Dec;19(12):1297-8.
2. Ertorer ME, Tutuncu NB, Ozyilkan O. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2007; 8:631-634.
3. Fei W, Xiaolong YU, Xiaopei S, Guangwu Z, Yueye H, Rengyun L et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2017 Sep; 102(9): 3241-3250.
4. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Analysis of pattern of occurrence of thyroid carcinoma between 2001 and 2010. *Braz J Otorhinol* 2015; 81:541-8.
5. Hye JK, Seo YS, Hye WJ, Sun WK, Jae HC. Multifocaliy, but not bilaterality is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013 Feb; 37(2):376-384.

6. INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Estimativas 2018. Neoplasia Maligna da Glândula Tireóide.
7. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharsa A, Wojtczak B, arpinska MS. Multi- and Unifocal thyroid microcarcinoma. Are there any differences ? *Adv Clin Exp Med* 2016; 25 (3): 485-492.
8. Kammori M; Fukumori T, Sugishita Y, Hoshi M, Yamada T. Therapeutic strategy for low-risk thyroid cancer in Kanaji Thyroid Hospital. *Endocr J* 2014; 61(1):1-12.
9. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015 Jan; 22(1):125-31.
10. Klonisch T, Cuong H, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer. *Thyroid* 2009 Dec; 19(12): 1303-15.
11. Kwong N, Medici M, Angeli TE, Xiaoyun L, Marqusee E, Cibas ES et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol & Metab* 2015 Dec; 100(12): 4434-4440.
12. Lodewijk L, Kluijthout WP, Kistt JW, Stegeman I, Plukker JT, Dijkum EJM et al. Characteristics of contralateral carcinomas in patients with differentiated thyroid cancer larger than 1 cm. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2016 May; 401(3): 365-373.
13. Lubitz C, Ali A, Zhan T, Heberle C, White C, Ito Y et al. The thyroid cancer policy model: a mathematical simulation model of papillary thyroid carcinoma in The U.S. population. *PLoS One* 2017 May 8; 12(5): e0177068.
14. Lupoli R, Caccipuoti M, Tortora A, Barba L, Verde N, Romano F et al. Clinical outcome in differentiated thyroid carcinoma and microcarcinoma. *Int J Surg* 2014; 12(1): 148-51.
15. Meza R & Chang T. Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology. *BMC Public Health* 2015; 15(789): 1-9.
16. Nan L, Xianglin DL, Reitzel LR, Li X, Sturgis EM 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. *Thyroid* 2013; 23(1):103-110.

17. Nikiforov YE, Seethalam RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016 Aug 1; 2(8):1023-9.
18. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini e. Cancer Recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol* 2013 Sep; 38(3): 269-79.
19. Rosai J, Livolsi VA, Sobrinho-Simões M. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003; 11(4): 249-251.
20. Schneider DF & Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin* 2013 Nov; 63(6): 373-394.
21. Soares P, Celestino R, da Rocha AG, Sobrinho-Simões M. Papillary thyroid microcarcinoma. How to diagnose and Manage this Epidemic ? *Int J Sug Pathol* 2014; 22(2): 113-9.
22. Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental thyroid nodules and thyroid cancer: considerations before determining management. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 Jun; 141(6): 566-72.
23. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: An over-treated malignancy ? *World J Surg* 2014; 38(9): 2297-2303.
24. Ward LS. Câncer da Tireóide . *Rev Bras Cir Cab Pesc* abr/mai/jun 2012; 41(2): 103-108.
25. Wang W, Su X, He KK, Wang Y, Wang H, Zhao Y et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: an updated study with more than 2.000 consecutive patients. *Cancer* 2016 Jan 15; 122 (2):198-206.
26. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM, Chiao EY. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs Health Care System. *Cancer* 2015; 121:741-6.

3 Discussão

O carcinoma bem diferenciado da tireoide, particularmente, o carcinoma papilífero tem se mostrado, nas últimas décadas, uma doença intrigante, considerando o aumento progressivo de sua incidência associado à manutenção de sua taxa de mortalidade (Pellegriti G et al., 2013).

Em nossa casuística, na qual avaliamos 186 pacientes com carcinoma da tireoide que foram atendidos nos últimos vinte anos, observamos um aumento progressivo no número de casos atendidos e diagnosticados no decorrer dos quatro períodos estudados, sendo que, se compararmos o primeiro e o quarto períodos, esse aumento foi de cerca de 60%, considerando que o quarto período foi mais longo. Esses dados refletem os relatos da literatura que apontam o aumento da incidência do carcinoma da tireoide nos últimos trinta anos de 4,9/100.000 habitantes para 14,7/100.000 habitantes em 2011 (Davies L et al., 2015) e continua aumentando a cada ano.

O aumento na incidência do carcinoma da tireoide tem ocorrido às custas do tipo histológico papilífero (Pellegriti G et al., 2013; Lubitz CC & Sosa JA, 2016). Em nossa pesquisa, também, pudemos constatar o predomínio do carcinoma papilífero em relação aos demais tipos histológicos. O carcinoma folicular da tireoide foi o segundo tipo histológico mais frequente, embora em número bem menor, apresentando uma diminuição significativa do número de casos ao longo do nosso estudo. Esse dado não coaduna com os dados da literatura que mostram aumento da incidência do carcinoma folicular, no entanto, em proporções bastante inferiores ao aumento verificado nos carcinomas papilíferos (Pellegriti G et al., 2013). O carcinoma folicular da tireoide difere do carcinoma papilífero pois tem um pior prognóstico com maiores taxas de mortalidade.

O predomínio do sexo feminino nos pacientes com carcinoma da tireoide foi confirmado em nossa casuística. Fatores relacionados ao hormônio estrógeno podem contribuir para o predomínio da doença no sexo feminino na proporção de 3-4:1 (Manole D et al., 2001; Zahid M et al., 2013). Em nossa casuística, observamos que, no decorrer dos períodos analisados, houve uma diminuição progressiva na proporção entre mulheres/homens, indo de 8,7:1 no primeiro período, 7,8:1 no segundo, 6,8:1 no terceiro e 4,4:1 no quarto. Segundo a literatura, o aumento na incidência do

carcinoma da tireoide tem ocorrido em ambos os sexos (Schneider DF & Chen H, 2013). O aumento do número de casos no sexo masculino, demonstra que fatores não ligados ao sexo, também podem estar envolvidos na etiologia do câncer da tireoide. Considerando a maior acessibilidade e acurácia dos métodos diagnósticos, como a hipótese mais provável para justificar o aumento na incidência do câncer da tireoide, o achado do aumento progressivo da proporção de homens acometidos, em nossa casuística, favoreceria a hipótese dos fatores de risco, uma vez que, ambos os sexos têm a mesma disponibilidade dos recursos diagnósticos. Fatores associados ao tipo de alimentação, ao excesso de peso e a ingestão de iodo têm apresentado associação positiva com o câncer da tireoide (Dal Maso L et al., 2009).

A exposição à radiação ionizante, uma causa conhecida, relacionada ao câncer da tireoide tem um papel significativo quando ocorre na infância ou em regiões de acidentes nucleares. Pacientes submetidos a tratamento com radioterapia na região da cabeça e pescoço apresentaram 2,7 vezes mais chance de desenvolverem carcinoma da tireoide. Um estudo prospectivo, envolvendo mais de 110.000 pessoas submetidas a exames radiológicos de vários tipos entre 1983 a 2006, encontrou aumento de casos de câncer da tireoide em torno de 13% (RR = 1,13) nos indivíduos que se submeteram a um mínimo de dez radiografias dentárias antes de 1970, não se podendo inferir se eram crianças ou adolescentes. Os demais exames radiológicos não mostraram relação com o câncer da tireoide (Neta G et al., 2013).

Em nossa casuística, a idade dos pacientes variou de 18 a 85 anos. A idade média dos pacientes variou de 39 a 46 anos, conforme o período e as medianas de idade encontradas não apresentaram diferenças significativas, estatisticamente, entre os períodos estudados. Davies et al. (2015), baseado em relatórios de 2013, relatam que o câncer da tireoide teve seu maior aumento em números absolutos no grupo etário acima de 65 anos, enquanto que, um maior aumento relativo ocorreu no grupo etário entre 20 a 64 anos. Os casos abaixo de 20 anos foram bastante raros, embora tenha ocorrido um aumento de 2,5 vezes, também, nessa faixa etária. Observamos em nosso estudo que o paciente mais jovem diagnosticado tinha 18 anos de idade e as medianas de idade expressam uma proporção semelhante entre pacientes com idade abaixo e acima de 42 anos em média, que se assemelha ao encontrado na literatura (Lubitz CC et al., 2016). O encontro de uma proporção significativa de pacientes jovens, diagnosticados com câncer da tireoide, demonstra que as mu-

tações genéticas que levam à expressão fenotípica do câncer da tireoide, detectáveis clinicamente ou por exame histopatológico, ocorrem precocemente. De acordo com Chan KJ et al. (2014) as alterações genéticas implicadas no câncer da tireoide são mutações somáticas que ocorrem principalmente nos genes BRAF e RAS e rearranjos no gene RET/PTC. O autor constatou mudanças na prevalência dessas mutações ao longo dos anos, identificando um aumento na frequência das mutações do gene BRAF em determinados subtipos de carcinoma papilífero, aumento das mutações do gene RAS e diminuição em rearranjos do gene RET/PTC. Segundo o autor, essas mudanças sugerem influências dietéticas e químicas no aumento da incidência do câncer da tireoide, enquanto desfavorecem o papel da radiação ionizante e do simples aumento pelo maior emprego dos recursos diagnósticos.

Em nossa pesquisa, observamos que o tamanho do maior nódulo de carcinoma encontrado pelo patologista nas peças cirúrgicas diminuiu, se considerarmos as comparações feitas entre os períodos, havendo diferença estatisticamente significativa, entre o primeiro período e os demais. De acordo com a literatura, o aumento na incidência do câncer da tireoide deve-se ao contingente de nódulos pequenos de carcinoma papilífero (Lubitz CC & Sosa JA, 2016). Nossos achados estão de acordo com os encontrados na literatura. No entanto, ao analisarmos os achados referentes ao microcarcinomas que são os carcinomas papilíferos menores ou iguais a 1cm (Rosai J et al., 2013), não encontramos significância estatística entre os períodos analisados, levando-nos a inferir que a diminuição do tamanho dos nódulos de carcinoma não se deveu, exclusivamente, às custas dos microcarcinomas, que é uma das hipóteses aventadas para justificar o aumento na incidência do câncer da tireoide (Brito JP et al., 2015). Existem muitas controvérsias na literatura, com estudos realçando a importância dos microcarcinomas no aumento da incidência do câncer da tireoide, enquanto outros estudos mostram um aumento da incidência às custas, também, de nódulos maiores (Davies L et al., 2015). Acreditamos que os achados em nossa amostra, de nódulos de carcinoma de tamanho menor após o primeiro período, poderiam ser explicados pela maior procura do patologista por nódulos menores, a partir de técnicas mais apuradas do exame histopatológico, como por exemplo, aumento do número de cortes realizados na peça cirúrgica.

Observamos em nosso estudo, que o achado de microcarcinomas variou de 28-44%, conforme o período analisado. Todos os microcarcinomas encontrados eram do tipo histológico papilífero. Devemos considerar que a tabela de dados foi

construída com base no maior tamanho de nódulo de carcinoma encontrado e não em simples achado de microcarcinoma na peça cirúrgica. O microcarcinoma poderia estar presente como um nódulo menor em algumas peças cirúrgicas e não foi reportado. Muitas vezes o microcarcinoma constituiu um achado fortuito em um bócio adenomatoso e sendo o maior nódulo de carcinoma encontrado, foi reportado. Com isso tivemos um número menor de microcarcinomas relatados no estudo, pois somente foram considerados quando eram o maior nódulo de carcinoma encontrado na peça cirúrgica.

Os microcarcinomas costumam ser encontrados, incidentalmente, em peças de tireoidectomias realizadas por doenças benignas e em necrópsias. Matos PS et al, 2006 encontraram a prevalência de 8% de microcarcinomas papilíferos em necrópsias realizadas no Brasil.

Os microcarcinomas contribuem de forma expressiva para os achados de multicentricidade e de contralateralidade do câncer da tireoide (Kaliszewski K et al., 2016) . Em nossa amostra, observamos que não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os quatro períodos estudados, na prevalência da contralateralidade e da multicentricidade do tumor. Foi encontrada a presença de doença no lobo contralateral que variou de 14% a 29%, conforme o período estudado, enquanto na literatura é relatado 32% (Lodewijk L et al., 2016). Considerando que esse achado pode variar conforme o esmero do exame histopatológico, entendemos que a porcentagem encontrada em nossa amostra foi um pouco menor do que citado na literatura pois, podem englobar pacientes onde a busca ativa de pequenos focos da neoplasia não tenha sido suficientemente realizada.

A presença de multifocalidade ou multicentricidade, em nossa amostra, não evidenciou diferença entre os quatro períodos analisados. Na literatura, a prevalência desse achado varia de 32 a 39%, enquanto, em nosso estudo, encontramos uma variação, aproximada, entre 25 a 36% entre os períodos estudados.

Existem controvérsias na literatura sobre o papel da contralateralidade e da multicentricidade na recorrência e no prognóstico do câncer da tireoide (Hye JK et al., 2013 ; Pedrazzini L et al., 2013; Kim KJ et al., 2015 e Fei W et al., 2017). Em nossa amostra não houve variação fenotípica significativa da doença, no período de 1996 a 2017, no que concerne à contralateralidade e à multicentricidade. Tais achados corroboram com a hipótese de que a doença não mudou, ou seja, o aumento da

incidência do câncer da tireoide não teria sido acompanhada de mudanças nos seus padrões de apresentação.

A contralateralidade teria uma implicação terapêutica importante, uma vez que, a remoção parcial do lobo da tireoide em pacientes de baixo risco, conforme preconizado por algumas diretrizes e consensos (p.e. ATA – American Thyroid Association 2015), poderia olvidar um foco de carcinoma no lobo não retirado em até 29% dos casos, conforme encontramos em nossa pesquisa, cujo o comportamento evolutivo ainda não se pode aquilatar. A literatura relata que a multicentricidade ipsilateral aumenta em 2,62 vezes a chance de acometimento do lobo contralateral (Lodewijk L et al., 2016). Em nossa amostra, esse dado não foi analisado, mas o achado de 36% de multicentricidade revela que o carcinoma da tireóide tem uma propensão considerável de se manifestar com múltiplos focos, sendo que esses focos somente serão diagnosticados, muitas vezes, após a remoção total da glândula tireoide.

Com o aumento da idade, há uma propensão à formação de nódulos na glândula tireoide (Kwong N et al., 2015), mas esse aumento não se faz às custas de nódulos malignos. Estes são diagnosticados, proporcionalmente, mais em pacientes jovens. Portanto, devemos considerar que o aumento da incidência do câncer da tireoide pode estar ocorrendo devido à exposição a agentes mutacionais (Chan Kj et al., 2014). Estudos devem ser conduzidos para averiguar quais agentes são capazes de promover alterações moleculares causadoras do câncer da tireoide em épocas precoces da vida,

4 Conclusão

Considerando os resultados obtidos com o estudo do perfil epidemiológico de uma amostra de 186 pacientes portadores de câncer da glândula tireoide ao longo de cerca de vinte anos (1996-2017), concluímos que:

1 - O perfil epidemiológico da população estudada é constituído, predominantemente, por pacientes do sexo feminino, com elevado contingente de pacientes jovens, abaixo dos 45 anos e que foram diagnosticados com nódulos de carcinomas papilíferos menores no decorrer do tempo.

2 - Os padrões de apresentação do carcinoma da tireoide avaliados (contralateralidade e multicentricidade) não sofreram mudanças, na amostra estudada, no decorrer dos vinte anos.

3 - A prevalência do padrão de apresentação do câncer da tireoide como microcarcinoma, na amostra estudada, foi elevada (28-44%), alertando para a necessidade de novos métodos propedêuticos que permitam prever melhor seu comportamento com o intuito de adequar a abrangência do tratamento, visando à racionalização dos recursos.

Referências *

1. Adjadj E, Rubino C, Shamsaldim A, Lê MG, Schlumberger M, de Vathaine F. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas: role of the radiation dose. *Cancer* 2003; 98(6): 1309-17.
2. Aschebrook-kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devessa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 2011; 21(2): 125-134.
3. Bergamasco VC, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no estado de São Paulo . *Rev. Bras. Cir. Cab Pesc* 2008 jan/fev/mar ; 37(1): 15-19.
4. Brito JP, Nofal AA, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid* 2015; 25(9): 999-1007.
5. Campana IG & Goiato MC. Head and neck tumors: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Rev Odontol de Araçatuba* 2013; 34: 20-26.
6. Carvalho AL, Iked MK, Magrin J, Kowalski LP. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution *Oral Oncol* 2004; 40:71-76.
7. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the united states: a site-specific analysis of the SEER database . *Int J Cancer* 2005 May 1 ; 114(5): 806-16.
8. Chan KJ, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a Sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 276-285.
9. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20(1): 75-86.

10. Davies L, Morris LGT, Haymart M, Amy YC, Goldenberg D, Morris J. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015 Jun; 21(6): 686-696.
11. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24:9-17.
12. 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 Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009; 18(3): 784-91.
13. Fei W, Xiaolong YU, Xiaopei S, Guangwu Z, Yueye H, Rengyun L et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2017 Sep; 102(9): 3241-50.
14. Feldt-Rasmussen V. Iodine and cancer. *Throid* 2001 May; 11(5): 483-6.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136(5): 359-386.
16. Grogan RH, Kaplan SP, Cão H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery* 2013; 154(6): 1436-47.
17. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina D et al. – sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39: 166-181.
18. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Günter EW, Spencer CA 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 and Metabolism* 2002; 87(2): 489-499.
19. Instituto nacional do câncer. [citado em 2016 nov]. Disponível em <http://www.inca.gov.br>.
20. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzian AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017 Mar-Apr; 61(2): 180-187.

21. Hye JK, Seo YS, Hye WJ, Sun WK, Jae HC. Multifocality, but not bilaterality is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* Feb 2013; 37(2): 376-384.
22. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharsa A, Wojtczak B, arpinska MS. Multi- and Unifocal thyroid microcarcinoma. Are there any differences ? *Adv Clin Exp Med* 2016; 25 (3): 485-492.
23. Kent WD, Hall Sf, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA . Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of sub-clinical disease. *Canadian Medical Association Journal* 2007; 177(11): 1357-61.
24. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes and Control* 2009; 20(5): 525-31.
25. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015 Jan; 22(1):125-31.
26. Kwong N, Medici M, Angeli TE, Xiaoyun L, Marqusee E, Cibas ES et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol & Metab* 2015 Dec; 100(12): 4434-40.
27. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International Journal of Cancer* 2015; 136(9): 2187-95.
28. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, Mark SD, Chatenoud L et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes and Control* 1999; 10(2): 157-166.
29. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Stugis EM. 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* 2013; 23(1): 103-110.
30. Lodewijk L, Kluijthout WP, Kistt JW, Stegeman I, Plukker JT, Dijkum EJM et al. Characteristics of contralateral carcinomas in patients with differentiated thy-

- roid cancer larger than 1 cm. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2016 May; 401(3): 365-373.
31. Lubitz CC & Sosa JA. The Changing Landscape of Papillary Thyroid Cancer: Epidemiology, Management and the Implications for Patients. *Cancer* 2016; 122: 3754-9.
 32. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer, cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes and Control* 2003; 14(8): 773-85.
 33. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid cells by different molecular mechanisms. *The J Clin Endocrin & Metab* 2001; 86(3): 1072-77.
 34. Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006; 17: 165-173.
 35. Mosca LM, da Silva CA, Yoon HS, Aisawa RK, Araujo Filho VJF, Matos LL et al. A associação dos níveis séricos de TSH com o risco de câncer bem diferenciado de tireoide e sua relação com a agressividade da doença. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço* 2014; 43(3) :133-137.
 36. Neta G, Rajaraman P, Gonzalez AB, Doody MM, Alexander BH, Preston D et al. *Am J Epidemiol* 2013; 177(8): 800-9.
 37. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Ca Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
 38. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini e. Cancer Recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol* 2013 Sep; 38(3): 269-79.
 39. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology* 2013; 2013: 965212.
 40. Rosai J, Livolsi VA, Sobrinho-Simões M. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003; 11(4): 249-251.
 41. Roudebush CP, Asteris GT, DeGroot LJ. Natural history of radiation-associated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1978 Nov; 138(11): 1631-4.

42. Schneider DF & Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin* 2013 Nov; 63(6): 373-394.
43. Talini C, Kaminski JH, Gama RR. Correlação entre câncer de tireoide e tireoidite de Hashimoto - estudo retrospectivo. *Rev. Bras. Cir. Cabeça pescoço* 41(1) 12-18, 2012.
44. 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(10): 1127-36.
45. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and The U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid* 2013; 23(6): 748-757.
46. Ward LS - Câncer de tireóide. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço* 2012; 41(2):103-108.
47. Westra WH – The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head and Neck Pathol* 2009; 3: 78.
48. Zahid M, Goldner W, Beseler CL, Rogan EG, Cavalieri EL. Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 2642-49.
49. Zimmermann MB & Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid* 2002; 12(10): 867-78.

* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

Apêndices

Apêndice 1

TABELA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES

sexo	ano do diagnóstico	data de nascto.	idade ao diagnóstico	tamanho do maior nódulo	multicentricidade	contralateralidade s/n/o (lobectomia)	histologia
(f/m)	(1996-2017)			(mm)	s/n		(p/f/m/i)
f	2003	20282	44		18 s	s	p
f	1999	16664	50		10 n	n	p
f	1999	20461	39		16 n	o	p
f	1997	18357	43		20 n	n	f
f	1999	12824	60		25 n	n	p
f	2003	16337	54		10 s	s	p
f	2004	8615			10 n	n	f
f	2004	13525	63		16 n	n	p
m	2001	24729	29		21 n	n	p
f	2003	28573		?	n	n	f
f	2004	28088			15 n	n	p
f	2004	26227	29		13 s	s	p
f	2003	25169	30		7 s	s	p
f	2003	21495	40		10 n	n	p
f	2005*	23209					
f	2001	11523	65		45 s	s	p
f	1997	11226	63		35 s	s	p
f	2003	21459	40		15 n	n	p
f	1997	23784	28		10 s	n	p
f	2002	28930	19	pT2	s	s	p
f	2005*	21716					
f	2001	26752	24		18 n	o	p
f	2005*	19839					
f	2005*	20980					
f	2005	18839	50		10 s	s	p
f	2002	17874	49		18 n	n	p
f	2004	15672	57		10 n	n	p
m	2005*	24760					
f	2004	16780	55		6 n	n	p
f	2000	18194	47		2 n	n	p
f	2003	19369	46		2 n	o	p
f	1996	16401	48		40 n	n	f
f	2004	15514	58		10 n	n	p
f	2002	25986	27		10 n	n	p
f	2005*	22209					
f	2000	22079	36		15 n	o	p
f	2004	29162	20		18 n	o	p
f	2005	18543	51		9 n	n	p

f		2005	17235	54		11	n	n	p
f		1996	21890	33	?		n	n	f
f		2003	18062	50		23	n	n	p
f		2002	25466	28		20	s	s	p
f	2005*		21686						
f	2005*		20783						
f		2000	4069	85		45	n	n	p
m		2005	21727	42		20	n	n	p
f	2005*		20002						
m		2006	10283	74		13	n	n	p
m		1997	17597	45		25	s	n	p
f	2005*		21064						
f		2004	19878	45		16	s	s	p
f		2002	22471	37		7	s	n	p
m		2001	19010	45		2	s	n	p
f		2002	27640	23		10	n	n	p
f		1998	22455	33		35	n	n	p
f		2000	25986	25		30	n	o	p
f		2001	21753	38		25	n	o	p
f		1996	12635	58		35	n	n	f
m	2006*		18682						
f		1997	27474	18		20	s	s	p
f		1999	15981	52		25	n	n	p
f		2005	21338	43			s		p
f		2001	16386	51		25	n	o	p
f	2006*		18624						
f		2006	22872	40		12	n	n	p
f		2008	17090	58		22	s	n	p
f		2006	24927	34		2	n	n	p
f	2008*		15627						
f		2005	27625	26		5	s	n	p
f	2009*		18764						
f	2011*		23827						
f		2013	18155	60		5	n	n	p
f		2017	26947	40		15	s	n	p
f		2015	31273	26		3	n	n	p
f		2017	30159	31		13	s	n	p
m	2017*		27079						
f	2017*		14790						
f	2017*		13743						
f		2017	26973	40		14	n	n	p
m		2017	30725	29		12	s	n	p
f		2017	28394	36		27	?	?	p
f		2014	18234	61		17	n	n	p
m		2016	30712	28					p
f		2016	20570	56		10	n	n	p
f		2016	23308	50		8	s	s	p
f		2016	23153	49					p
f		2016	24287	46		4	s	n	p
f		2016	24653	45		17	s	n	p
f		2016	21797	53		30	n	n	p
f		2016	21184	55					
f		2016	25795	42		8	n	n	p

f	2012	23892	43		16	s	s	p
f	2016	33415	21		7	n	o	p
f	2016	12182	79		12	s	s	p
f	2016	20622	56		15	n	n	p
f	2015	21950	51		27	n	n	p
f	2015	31258	26		12	n	o	p
f	2016	26532	40		9	s	s	p
f	2015	25409	42		9	s	n	p
f	2015	25757	41		4	n	n	p
f	2017	30517	30		4	n	n	p
m		17330						
f	2017	23669	49		12	n	n	p
f	2014	28589	32					p
f	2014	22814	48		23	s	s	p
f	2014	27780	34		11	n	n	p
f	2003	21706	40		9			p
f	2017	14889	73		20	n	o	p
f	2014	23853	45		6	n	n	p
f	2014	21538	52		2	n	n	p
m	2013	13917	71		6,5	n	n	p
f	2013	31333	24		40	n	n	f
m	2014	20568	54					
f	2013	20320	54					
f	2013	28032	33					
f	2013	23030	46		6	s	s	p
f	2010	30876	22		38	n	n	f
m	2016	19455	59		75	n	n	p
f	2013	22169	49		27	n	n	p
f	2013	30477	26		23	n	n	p
f		18851						
f	2013	17733	61		18	s	s	p
m	2012	15338	67		12			p
f	2012	24391	42		8	s	n	p
f	2012	27033	34		17	s	s	p
f	2011	31474	21	pT3		s	s	p
m	2012	17285	61	pT4a		n	n	p
f	2011	22750	45		25	n	n	p
f	2012	28006	32		14	n	n	p
m	2011	10038	80		28	s	s	p
f	2011	23289	44		25	n	n	p
f	2011	18737	56					
f	2010	26120	35		12	n	n	p
f	2010	19116	54		30	n	n	p
f	1995	18578	41		10	n	n	p
m	2011	25445	38		12	n	n	p
f	2010	17309	59		22	s	s	p
f	2010	14429	67		14	n	n	p
f	2010	31033	22		17			p
m	2010	15434	64		6	n	n	p
f	2010	27037	32		10	s	s	p
f	2005	29161	22		20	n	n	p
f	2009	14432	66		13	s	n	p
f	2009	24336	39		13	n	n	p

f		11222					
m	2013	26500	37	5	s	n	p
f	2017	24199	47	2,5	n	o	p
f	2009	27799	29	45	n	n	p
f	1998	17234	47				
f	2012	21096	51	6	n	o	p
f	2012	24536	41	60	n	n	p
f	2016	23240	49	5	s	n	p
f	2008	10124	77	5	n	n	p
f	2008	20419	49	10	s	n	p
f	2005	27625	26	5	s	n	p
f	2008	22805	42	5	s	s	p
f	2010	23964	41	13		s	p
f	2008	20777	48	7	s	s	p
f	1997	18935	42	36	n	n	p
f	2008	17090	58	22	s	?	p
f	2006	24927	34	2	n	n	p
f	2008	14524	65	25	n	n	p
f	2007	15745	60	15	s	n	p
f	2001	17085	51				
m	2007	22704	41	10	s	s	p
f	2014	21624	51	52	n	n	p
f		22872					
f	2012	18155	59				
f	2006	20938	45	16	n	n	p
f	2001	18624	47				
f	2006	29611	21	10	s	s	p
f	*2006	16386	58				
f	2006	20891	45	6	n	o	p
f	2005	21338	43	35	n	n	p
m	2006	18398	52	14	s	n	p
f	2007	19036	51	6	n	n	p
f	2006	30629	19	20	n	n	p
f	2012	22855	46	9	n	n	p
f	2006	25340	33	32	n	n	p
f	2006	25041	34	13	n	n	p
f	*2005	12987	66				
f	2016	19094	60	12	s	s	p
m	2005	22592	40	28	n	n	p
f	2004	19456	47	15	s	s	p
f	2011	23212	44	18	s	n	p
f	2006	25512	33	10	s	n	p
f	2012	26684	35	17	n	n	p
f	2005	26018	30	15	n	n	p
f	2005	25914	31	10	s	s	p
f	1998	12147	61	3	n	o	p
m	2015	20648	55	7	s	s	p
f	2011	16222	63	11	n	n	p
f	2009	24873	37	8	n	n	p
f	2005	24414	35	9	n	n	p
f	2010	26549	34	28	n	n	f
m	2017	26848	40	13	n	n	p
f	2014	20866	53	12	n	n	p

m	2014	22486	49		15	s	s	p
f	2015	27168	37		13	n	n	p
m	2013	26190	38		4	n	n	p
f	2013	28040	33		10	n	n	p
m	2007				10	n	n	p
f	1999		52		47	n	o	m
f	1999		33		9	s	n	p
f	1998		43		25	n	n	p
m	1996		43		55	n	n	f
f	2000		34		8	n	n	p
f	1996		27		20	s	n	p
m	1996		72		67			i
m	2004		20	pT4		s	s	p
f	2004		49		25	n	n	p
f	2001		43		20	n	n	p
f	2003		37		15	s	s	p
m	2002		31		5	n	n	p
f	2003		55		20	n	n	f
f	2001		19		15	n	o	p
f	1999		28		45	s	s	p
f	1997		25		10	n	o	p
f	1999		73		45	n	n	i

Apêndice 2

Análise estatística para 4 períodos

1. Métodos

Para estudar os parâmetros categóricos por ano foram mostradas tabelas para fim exploratório. Por outro lado, quando comparados por período foi realizado um teste exato de Fisher para verificar se há diferença entre a distribuição dos parâmetros em cada faixa estudada.

Os parâmetros numéricos, por sua vez, foram descritos por tabelas contendo suas respectivas estatísticas descritivas e também graficamente através de boxplots. A comparação estatística também se deu por período e foi realizada utilizando-se primeiramente uma ANOVA para verificar se há diferença na média entre os grupos e então, se houver, é realizado um teste de Tukey para identificar o par em que há diferença significativa.

Para todos os casos foi considerado um nível de teste de 5% e portanto é considerado significativo quando o p-valor for menor que 0.05.

2. Resultados

1. Parâmetros categóricos

Aqui são mostradas tabelas de frequência na análise descritiva e o teste de Fisher para comparar os períodos.

1. Análise Descritiva por ano 1. contralateralidade

Tabela descritiva de contralateralidade

	Não	Sim
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	4 (100%)	0 (0%)
1997	4 (66.67%)	2 (33.33%)
1998	2 (100%)	0 (0%)
1999	5 (83.33%)	1 (16.67%)
2000	3 (100%)	0 (0%)
2001	3 (75%)	1 (25%)
2002	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2003	4 (50%)	4 (50%)
2004	7 (63.64%)	4 (36.36%)
2005	13 (86.67%)	2 (13.33%)
2006	13 (92.86%)	1 (7.14%)
2007	3 (75%)	1 (25%)
2008	4 (66.67%)	2 (33.33%)

Tabela descritiva de contralateralidade

	Não	Sim
2009	4 (100%)	0 (0%)
2010	6 (66.67%)	3 (33.33%)
2011	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2012	6 (75%)	2 (25%)
2013	9 (81.82%)	2 (18.18%)
2014	6 (75%)	2 (25%)
2015	5 (83.33%)	1 (16.67%)
2016	8 (66.67%)	4 (33.33%)
2017	7 (100%)	0 (0%)

2. histologia

Tabela descritiva de histologia

	f	i	m	p
1995	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
1996	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)
1997	1 (14.29%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (85.71%)
1998	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
1999	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75%)
2000	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
2001	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
2002	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
2003	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)
2004	1 (8.33%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (91.67%)
2005	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
2006	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
2007	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2008	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
2009	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2010	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (80%)
2011	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
2012	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
2013	1 (9.09%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (90.91%)

Tabela descritiva de histologia

	f	i	m	p
2014	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
2015	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
2016	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)
2017	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)

3. multicentricidade

Tabela descritiva de multicentricidade

	n	s
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	3 (75%)	1 (25%)
1997	3 (42.86%)	4 (57.14%)
1998	3 (100%)	0 (0%)
1999	6 (75%)	2 (25%)
2000	5 (100%)	0 (0%)
2001	7 (77.78%)	2 (22.22%)
2002	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2003	5 (55.56%)	4 (44.44%)
2004	8 (66.67%)	4 (33.33%)
2005	9 (60%)	6 (40%)
2006	12 (80%)	3 (20%)
2007	2 (50%)	2 (50%)
2008	2 (33.33%)	4 (66.67%)
2009	3 (75%)	1 (25%)
2010	6 (75%)	2 (25%)
2011	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2012	6 (66.67%)	3 (33.33%)
2013	8 (72.73%)	3 (27.27%)
2014	6 (75%)	2 (25%)
2015	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2016	6 (46.15%)	7 (53.85%)
2017	6 (66.67%)	3 (33.33%)

4. sexo

Tabela descritiva de sexo

	f	m
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	3 (60%)	2 (40%)
1997	6 (85.71%)	1 (14.29%)
1998	3 (100%)	0 (0%)
1999	8 (100%)	0 (0%)
2000	5 (100%)	0 (0%)
2001	7 (77.78%)	2 (22.22%)
2002	6 (85.71%)	1 (14.29%)
2003	10 (100%)	0 (0%)
2004	11 (91.67%)	1 (8.33%)
2005	13 (86.67%)	2 (13.33%)
2006	13 (86.67%)	2 (13.33%)
2007	2 (50%)	2 (50%)
2008	6 (100%)	0 (0%)
2009	4 (100%)	0 (0%)
2010	9 (90%)	1 (10%)
2011	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2012	8 (80%)	2 (20%)
2013	8 (72.73%)	3 (27.27%)
2014	7 (87.5%)	1 (12.5%)
2015	6 (85.71%)	1 (14.29%)
2016	12 (92.31%)	1 (7.69%)
2017	7 (77.78%)	2 (22.22%)

5. tamNodulo < 10mm

Tabela descritiva de tamNodulo < 10mm

	<=10mm	>10mm
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	0 (0%)	5 (100%)
1997	2 (28.57%)	5 (71.43%)
1998	1 (33.33%)	2 (66.67%)
1999	2 (25%)	6 (75%)
2000	2 (40%)	3 (60%)

Tabela descritiva de tamNodulo < 10mm

	<=10mm	>10mm
2001	1 (11.11%)	8 (88.89%)
2002	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2003	5 (50%)	5 (50%)
2004	4 (33.33%)	8 (66.67%)
2005	8 (53.33%)	7 (46.67%)
2006	7 (46.67%)	8 (53.33%)
2007	3 (75%)	1 (25%)
2008	4 (66.67%)	2 (33.33%)
2009	1 (25%)	3 (75%)
2010	2 (20%)	8 (80%)
2011	0 (0%)	7 (100%)
2012	3 (30%)	7 (70%)
2013	7 (63.64%)	4 (36.36%)
2014	2 (25%)	6 (75%)
2015	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2016	7 (53.85%)	6 (46.15%)
2017	2 (22.22%)	7 (77.78%)

2. Análise Estatística por período

Aqui apresentamos as tabelas por período e a significância estatística na legenda da tabela. Apenas *histologia* obteve diferença significativa.

1. contralateralidade

Tabela descritiva de contralateralidade ao longo dos períodos, $p = 0.5494$ (Fisher)

	Não	Sim
96-00	19 (86.36%)	3 (13.64%)
01-05	32 (71.11%)	13 (28.89%)
06-10	30 (81.08%)	7 (18.92%)
11-17	46 (77.97%)	13 (22.03%)

2. histologia

Tabela descritiva de histologia ao longo dos períodos, $p = 0.005$ (Fisher)

	f	i	m	p
96-00	4 (13.79%)	2 (6.9%)	1 (3.45%)	22 (75.86%)
01-05	2 (3.77%)	0 (0%)	0 (0%)	51 (96.23%)

Tabela descritiva de histologia ao longo dos períodos, $p = 0.005$ (Fisher)

	f	i	m	p
06-10	2 (5.13%)	0 (0%)	0 (0%)	37 (94.87%)
11-17	1 (1.54%)	0 (0%)	0 (0%)	64 (98.46%)

3. multicentricidade

Tabela descritiva de multicentricidade ao longo dos períodos, $p = 0.7484$ (Fisher)

	n	s
96-00	21 (75%)	7 (25%)
01-05	33 (63.46%)	19 (36.54%)
06-10	25 (67.57%)	12 (32.43%)
11-17	41 (64.06%)	23 (35.94%)

4. sexo

Tabela descritiva de sexo ao longo dos períodos, $p = 0.6982$ (Fisher)

	f	m
96-00	26 (89.66%)	3 (10.34%)
01-05	47 (88.68%)	6 (11.32%)
06-10	34 (87.18%)	5 (12.82%)
11-17	53 (81.54%)	12 (18.46%)

5. tamNodulo < 10mm

Tabela descritiva de tamNodulo < 10mm ao longo dos períodos, $p = 0.5676$ (Fisher)

	<=10mm	>10mm
96-00	8 (27.59%)	21 (72.41%)
01-05	22 (41.51%)	31 (58.49%)
06-10	17 (43.59%)	22 (56.41%)
11-17	25 (38.46%)	40 (61.54%)

2. Parâmetros numéricos

Analogamente a subseção anterior, na análise descritiva temos as tabelas por ano descrevendo os parâmetros pela sua média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Na análise estatística apresentamos uma tabela ANOVA e as tabelas de Tukey para verificar em qual par há diferença significativa de médias.

Nos boxplots repare que temos vários pontos denotados por um x que indicam todos os valores observados sobrepostos aos boxplot.

1. Análise Descritiva por ano

1. idade

Tabela de estatísticas descritivas de idade ao longo dos anos

ano	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1995	1	41.00000	NA	41	41.0	41
1996	5	49.60000	16.801786	27	48.0	72

Tabela de estatísticas descritivas de idade ao longo dos anos

ano	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1997	7	37.71429	15.184579	18	42.0	63
1998	3	45.66667	14.189198	33	43.0	61
1999	8	48.37500	14.686607	28	51.0	73
2000	5	45.40000	23.479778	25	36.0	85
2001	9	41.33333	15.451537	19	43.0	65
2002	7	30.57143	9.930712	19	28.0	49
2003	10	43.60000	7.834397	30	42.0	55
2004	10	44.30000	15.839823	20	48.0	63
2005	15	36.33333	10.526610	22	35.0	54
2006	14	38.00000	13.513526	19	34.0	74
2007	3	50.66667	9.504385	41	51.0	60
2008	6	56.50000	12.911235	42	53.5	77
2009	4	42.75000	16.090888	29	38.0	66
2010	10	43.00000	16.819301	22	38.0	67
2011	7	47.85714	18.792096	21	44.0	80
2012	10	45.20000	11.525816	32	42.5	67
2013	11	45.81818	15.561608	24	46.0	71
2014	8	49.12500	7.698562	34	50.0	61
2015	7	39.71429	11.190983	26	41.0	55
2016	13	50.46154	13.376692	21	50.0	79
2017	9	42.11111	13.605554	29	40.0	73

2. tamNodulo

Tabela de estatísticas descritivas de tamNodulo ao longo dos anos

ano	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1995	1	10.00000	NA	10.0	10.0	10
1996	5	43.40000	18.174157	20.0	40.0	67
1997	7	22.28571	10.562738	10.0	20.0	36
1998	3	21.00000	16.370705	3.0	25.0	35
1999	8	27.75000	15.970956	9.0	25.0	47

Tabela de estatísticas descritivas de tamNodulo ao longo dos anos

ano	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
2000	5	20.00000	17.449928	2.0	15.0	45
2001	9	21.77778	11.322299	2.0	21.0	45
2002	7	13.57143	7.457818	5.0	10.0	25
2003	10	12.90000	6.436873	2.0	12.5	23
2004	12	16.58333	10.184287	6.0	15.0	45
2005	15	14.80000	10.543786	5.0	10.0	35
2006	15	11.06667	8.092913	2.0	12.0	32
2007	4	10.25000	3.685557	6.0	10.0	15
2008	6	12.33333	8.891944	5.0	8.5	25
2009	4	19.75000	16.997549	8.0	13.0	45
2010	10	19.00000	10.198039	6.0	15.5	38
2011	7	22.71429	10.094789	11.0	25.0	40
2012	10	20.40000	17.696202	6.0	15.0	60
2013	11	13.59091	11.913896	4.0	6.5	40
2014	8	17.25000	15.452693	2.0	13.5	52
2015	7	10.71429	8.097619	3.0	9.0	27
2016	13	16.30769	18.860826	4.0	10.0	75
2017	9	11.72222	5.391609	2.5	13.0	20

2. Análise Estatística por grupo

1. idade

Tabela de estatísticas descritivas de idade ao longo dos períodos

grupo	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Max
96-00	29	44.96552	16.05456	18	43	85
01-05	51	39.41176	12.64939	19	40	65
06-10	37	43.89189	15.18549	19	41	77
11-17	65	46.10769	13.29371	21	45	80

Tabela ANOVA de idade

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
grupo	3	1360.588	453.5292	2.317836	0.0771701

Tabela ANOVA de idade

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Residuals	178	34829.132	195.6693	NA	NA

Note que não há diferença significativa na ANOVA e, portanto, não há diferença significativa na média de idade entre os períodos estudados.

Com isso, na análise de Tukey que se segue não temos nenhuma diferença significativa entre os pares.

Análise de Tukey de idade entre todos os pares de períodos

	diff	lwr	upr	p adj
01-05-96-00	-5.553752	-13.9910376	2.883532	0.3230142
06-10-96-00	-1.073625	-10.0709610	7.923710	0.9896916
11-17-96-00	1.142175	-6.9590382	9.243388	0.9832388
06-10-01-05	4.480127	-3.3541188	12.314373	0.4498388
11-17-01-05	6.695928	-0.0903097	13.482165	0.0546165
11-17-06-10	2.215800	-5.2552964	9.686897	0.8682527

2. tamNodulo

Tabela de estatísticas descritivas de tamNodulo ao longo dos períodos

grupo	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
96-00	29	26.48276	16.549969	2	25	67
01-05	53	15.86792	9.699401	2	15	45
06-10	39	14.10256	9.920194	2	12	45
11-17	65	16.04615	13.898270	2	12	75

Tabela ANOVA de tamNodulo

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
grupo	3	3053.63	1017.8766	6.463099	0.0003511
Residuals	182	28663.27	157.4905	NA	NA

Neste caso, a ANOVA foi significativa indicando que há pelo menos um par de período com diferença estatística entre o tamanho médio dos nódulos. Vejamos na análise de Tukey abaixo onde seria essa diferença.

Análise de Tukey de tamNodulo entre todos os pares de períodos

	diff	lwr	upr	p adj
01-05-96-00	-10.6148341	-18.130840	-3.098829	0.0018485
06-10-96-00	-12.3801945	-20.359044	-4.401345	0.0004847
11-17-96-00	-10.4366048	-17.703106	-3.170104	0.0014794

Análise de Tukey de tamNodulo entre todos os pares de períodos

	diff	lwr	upr	p adj
06-10-01-05	-1.7653604	-8.630364	5.099643	0.9094575
11-17-01-05	0.1782293	-5.844086	6.200545	0.9998374
11-17-06-10	1.9435897	-4.647311	8.534491	0.8702527

Note na tabela acima que a diferença significativa ocorre entre o período 96 a 2000 e os demais anos. De fato, vemos nos boxplots um posicionamento da mediana do período 96-00 muito acima dos demais e, apesar da maior dispersão também, consequentemente uma diferença detectável pelos métodos estatísticos.

3. Conclusão

Do ponto de vista estatístico temos que a diferença analisada entre os períodos estudados foi evidente na histologia e no tamanho do nódulo.

No caso da histologia, no período de 96 a 2000 temos uma concentração maior de casos de carcinoma folicular, além de ser o único período que apresenta casos de carcinoma medular e indiferenciado.

Por outro lado, o parâmetro numérico tamanho do nódulo mostrou uma diferença significativa do período de 96 a 2000 com os demais. Ou seja, o tamanho médio do nódulo no período de 96 a 2000 é significativamente maior que os demais.

Por fim, em termos práticos, temos as seguintes respostas às perguntas feitas no escopo deste projeto:

1. O tamanho do tumor diminuiu ao longo dos anos ? (a detecção ficou mais precoce ?)

Sim, vimos a diferença de 96-00 com os demais anos.

2. a idade dos pacientes diminuiu ao longo dos anos ? (a doença tem sido diagnosticada em pacientes mais jovens ?)

Não, não houve diferença significativa entre as idades.

3. a forma de apresentação do tumor no que se refere a multilateralidade, contralateralidade e tipo histológico mudou no decorrer dos anos ?

Sim, no período 96-00 temos uma concentração maior de carcinoma folicular que os demais.

4. Anexo I

1. Análise de número de casos por ano

Nos gráficos abaixo vemos uma tendência de aumento do número de casos ao longo dos anos, mas nada conclusivo.

Além disso, seguem as tabelas indicando o número de casos por ano e por período.

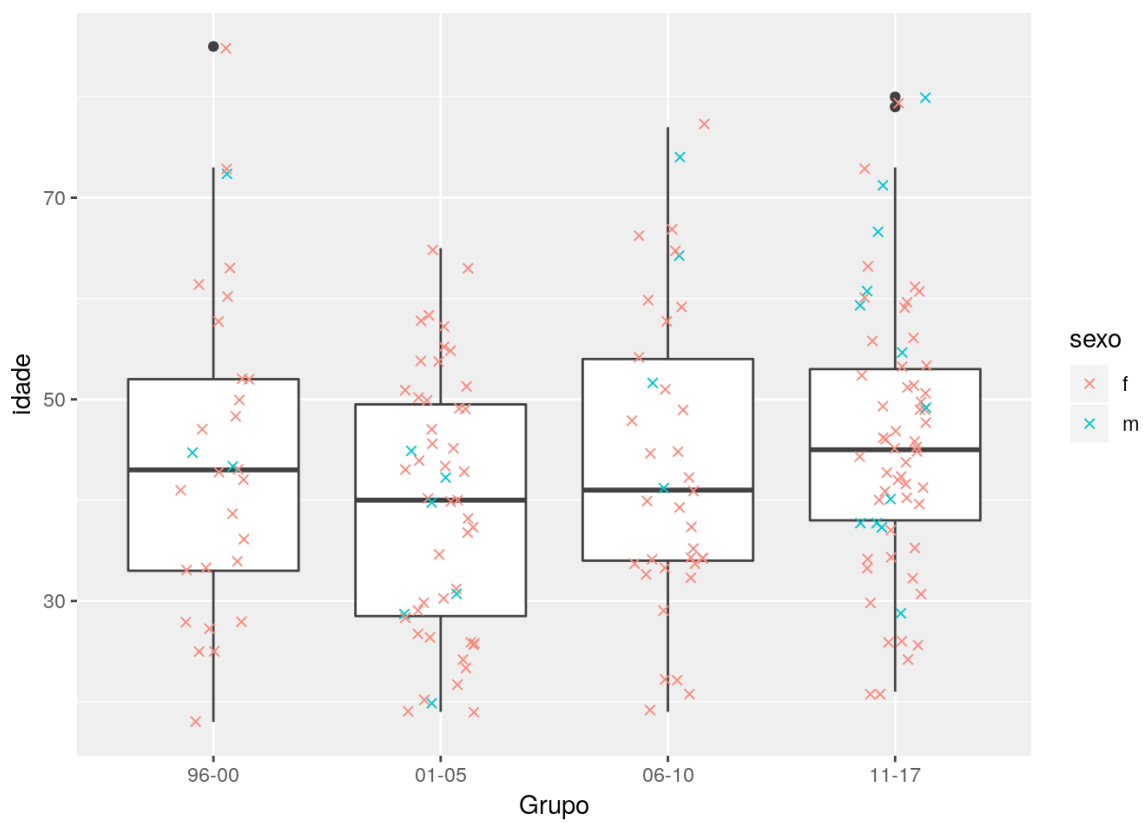
Número de casos por ano	
ano	N
1995	1
1996	5
1997	7
1998	3
1999	8
2000	5
2001	9
2002	7
2003	10
2004	12

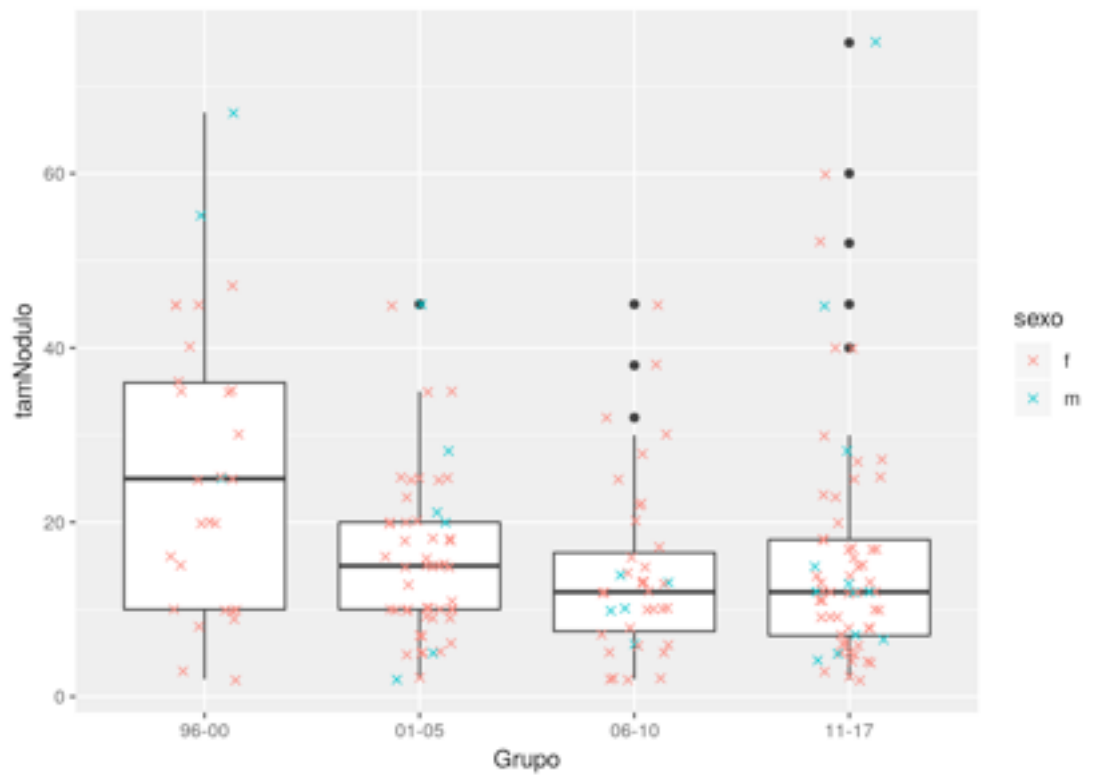
Número de casos por ano

ano	N
2005	15
2006	15
2007	4
2008	6
2009	4
2010	10
2011	7
2012	10
2013	11
2014	8
2015	7
2016	13
2017	9

Número de casos por período

grupo	N
96-00	29
01-05	53
06-10	39
11-17	65





Análise estatística para 3 períodos

Resultados

2. *Parâmetros categóricos*

Aqui são mostradas tabelas de frequência na análise descritiva e o teste de Fisher para comparar os períodos.

1. Análise Descritiva por ano

1. **contralateralidade**

Tabela descritiva de contralateralidade

	Não	Sim
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	4 (100%)	0 (0%)
1997	4 (66.67%)	2 (33.33%)
1998	2 (100%)	0 (0%)
1999	5 (83.33%)	1 (16.67%)
2000	3 (100%)	0 (0%)
2001	3 (75%)	1 (25%)
2002	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2003	4 (50%)	4 (50%)
2004	7 (63.64%)	4 (36.36%)
2005	13 (86.67%)	2 (13.33%)
2006	13 (92.86%)	1 (7.14%)

2007	3 (75%)	1 (25%)
2008	4 (66.67%)	2 (33.33%)
2009	4 (100%)	0 (0%)
2010	6 (66.67%)	3 (33.33%)
2011	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2012	6 (75%)	2 (25%)
2013	9 (81.82%)	2 (18.18%)
2014	6 (75%)	2 (25%)
2015	5 (83.33%)	1 (16.67%)
2016	8 (66.67%)	4 (33.33%)
2017	7 (100%)	0 (0%)

2. histologia

Tabela descritiva de histologia

	f	i	m	P
1995	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
1996	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)
1997	1 (14.29%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (85.71%)
1998	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
1999	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75%)
2000	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)
2001	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
2002	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
2003	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)
2004	1 (8.33%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (91.67%)
2005	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
2006	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)
2007	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2008	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
2009	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
2010	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (80%)
2011	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
2012	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
2013	1 (9.09%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (90.91%)
2014	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
2015	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)
2016	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)
2017	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)

3. multicentricidade

Tabela descritiva de multicentricidade

	n	s
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	3 (75%)	1 (25%)
1997	3 (42.86%)	4 (57.14%)
1998	3 (100%)	0 (0%)
1999	6 (75%)	2 (25%)
2000	5 (100%)	0 (0%)
2001	7 (77.78%)	2 (22.22%)
2002	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2003	5 (55.56%)	4 (44.44%)
2004	8 (66.67%)	4 (33.33%)
2005	9 (60%)	6 (40%)

2006	12 (80%)	3 (20%)
2007	2 (50%)	2 (50%)
2008	2 (33.33%)	4 (66.67%)
2009	3 (75%)	1 (25%)
2010	6 (75%)	2 (25%)
2011	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2012	6 (66.67%)	3 (33.33%)
2013	8 (72.73%)	3 (27.27%)
2014	6 (75%)	2 (25%)
2015	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2016	6 (46.15%)	7 (53.85%)
2017	6 (66.67%)	3 (33.33%)

4. sexo

Tabela descritiva de sexo

	f	m
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	3 (60%)	2 (40%)
1997	6 (85.71%)	1 (14.29%)
1998	3 (100%)	0 (0%)
1999	8 (100%)	0 (0%)
2000	5 (100%)	0 (0%)
2001	7 (77.78%)	2 (22.22%)
2002	6 (85.71%)	1 (14.29%)
2003	10 (100%)	0 (0%)
2004	11 (91.67%)	1 (8.33%)
2005	13 (86.67%)	2 (13.33%)
2006	13 (86.67%)	2 (13.33%)
2007	2 (50%)	2 (50%)
2008	6 (100%)	0 (0%)
2009	4 (100%)	0 (0%)
2010	9 (90%)	1 (10%)
2011	5 (71.43%)	2 (28.57%)
2012	8 (80%)	2 (20%)
2013	8 (72.73%)	3 (27.27%)
2014	7 (87.5%)	1 (12.5%)
2015	6 (85.71%)	1 (14.29%)
2016	12 (92.31%)	1 (7.69%)
2017	7 (77.78%)	2 (22.22%)

5. tamNodulo < 10mm

Tabela descritiva de tamNodulo < 10mm

	<=10mm	>10mm
1995	1 (100%)	0 (0%)
1996	0 (0%)	5 (100%)
1997	2 (28.57%)	5 (71.43%)
1998	1 (33.33%)	2 (66.67%)
1999	2 (25%)	6 (75%)
2000	2 (40%)	3 (60%)
2001	1 (11.11%)	8 (88.89%)
2002	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2003	5 (50%)	5 (50%)
2004	4 (33.33%)	8 (66.67%)

2005	8 (53.33%)	7 (46.67%)
2006	7 (46.67%)	8 (53.33%)
2007	3 (75%)	1 (25%)
2008	4 (66.67%)	2 (33.33%)
2009	1 (25%)	3 (75%)
2010	2 (20%)	8 (80%)
2011	0 (0%)	7 (100%)
2012	3 (30%)	7 (70%)
2013	7 (63.64%)	4 (36.36%)
2014	2 (25%)	6 (75%)
2015	4 (57.14%)	3 (42.86%)
2016	7 (53.85%)	6 (46.15%)
2017	2 (22.22%)	7 (77.78%)
### Análise Estatística por período		

Aqui apresentamos as tabelas por período e a significância estatística na legenda da tabela. Não existem diferenças significativas.

6. contralateralidade

Tabela descritiva de contralateralidade ao longo dos períodos, $p = 0.8562$ (Fisher)

	Não	Sim
1996-2002	27 (81.82%)	6 (18.18%)
2003-2009	48 (77.42%)	14 (22.58%)
2010-2017	52 (76.47%)	16 (23.53%)

7. histologia

Tabela descritiva de histologia ao longo dos períodos, $p = 0.0571$ (Fisher)

	f	i	m	P
1996-2002	4 (8.89%)	2 (4.44%)	1 (2.22%)	38 (84.44%)
2003-2009	2 (3.03%)	0 (0%)	0 (0%)	64 (96.97%)
2010-2017	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	72 (96%)

8. multicentricidade

Tabela descritiva de multicentricidade ao longo dos períodos, $p = 0.5577$ (Fisher)

	n	s
1996-2002	32 (72.73%)	12 (27.27%)
2003-2009	41 (63.08%)	24 (36.92%)
2010-2017	47 (65.28%)	25 (34.72%)

9. sexo

Tabela descritiva de sexo ao longo dos períodos, $p = 0.5306$ (Fisher)

	f	m
1996-2002	39 (86.67%)	6 (13.33%)
2003-2009	59 (89.39%)	7 (10.61%)
2010-2017	62 (82.67%)	13 (17.33%)

10. tamNodulo < 10mm

Tabela descritiva de tamNodulo < 10mm ao longo dos períodos, $p = 0.1004$ (Fisher)

	<=10mm	>10mm
1996-2002	13 (28.89%)	32 (71.11%)
2003-2009	32 (48.48%)	34 (51.52%)
2010-2017	27 (36%)	48 (64%)

3. Parâmetros numéricos

Analogamente a subseção anterior, na análise descritiva temos as tabelas por ano descrevendo os parâmetros pela sua média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Na análise estatística apresentamos uma tabela ANOVA e as tabelas de Tukey para verificar em qual par há diferença significativa de médias.

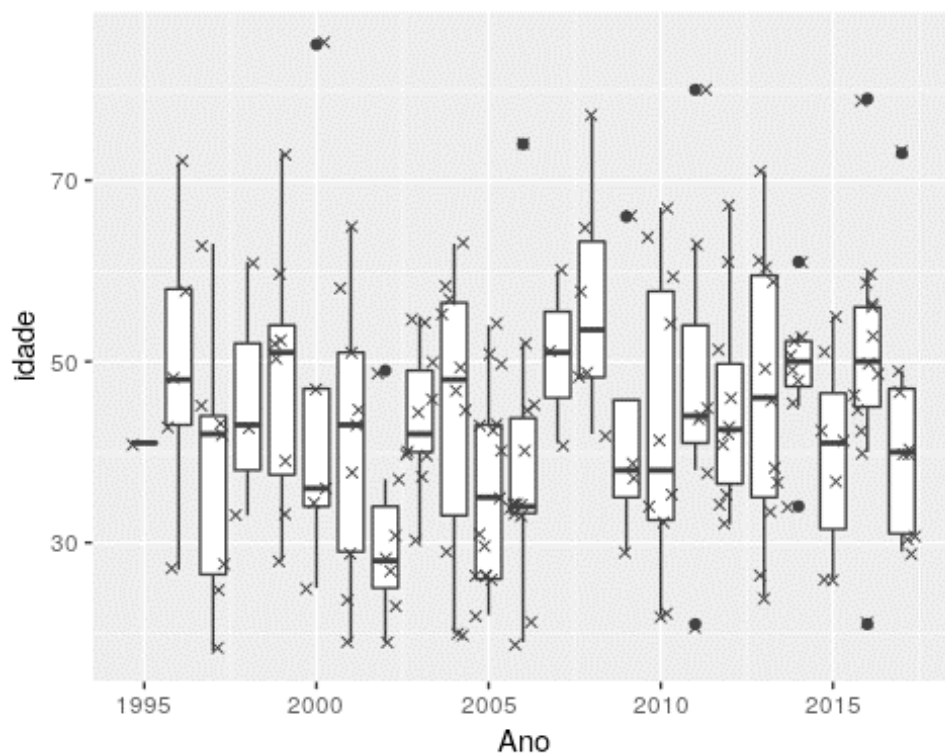
Nos boxplots repare que temos vários pontos denotados por um x que indicam todos os valores observados sobrepostos aos boxplot.

1. Análise Descritiva por ano

1. idade

Tabela de estatísticas descritivas de idade ao longo dos anos

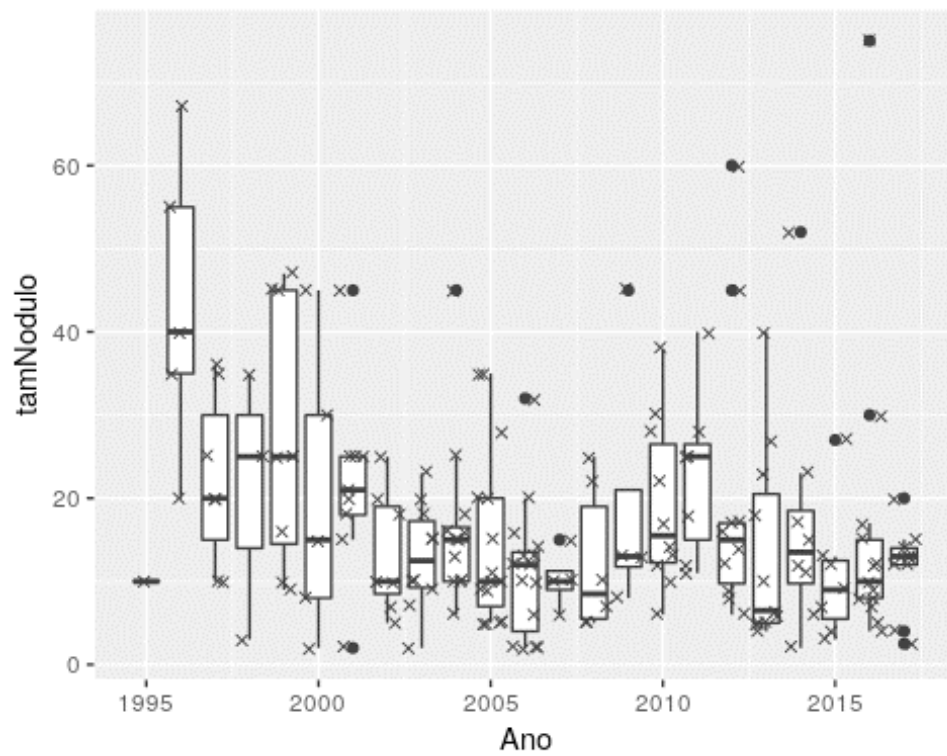
ano	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1995	1	41.00	NA	41	41.0	41
1996	5	49.60	16.80	27	48.0	72
1997	7	37.71	15.18	18	42.0	63
1998	3	45.67	14.19	33	43.0	61
1999	8	48.38	14.69	28	51.0	73
2000	5	45.40	23.48	25	36.0	85
2001	9	41.33	15.45	19	43.0	65
2002	7	30.57	9.93	19	28.0	49
2003	10	43.60	7.83	30	42.0	55
2004	10	44.30	15.84	20	48.0	63
2005	15	36.33	10.53	22	35.0	54
2006	14	38.00	13.51	19	34.0	74
2007	3	50.67	9.50	41	51.0	60
2008	6	56.50	12.91	42	53.5	77
2009	4	42.75	16.09	29	38.0	66
2010	10	43.00	16.82	22	38.0	67
2011	7	47.86	18.79	21	44.0	80
2012	10	45.20	11.53	32	42.5	67
2013	11	45.82	15.56	24	46.0	71
2014	8	49.12	7.70	34	50.0	61
2015	7	39.71	11.19	26	41.0	55
2016	13	50.46	13.38	21	50.0	79
2017	9	42.11	13.61	29	40.0	73



2. tamNodulo

Tabela de estatísticas descritivas de tamNodulo ao longo dos anos

ano	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1995	1	10.00	NA	10.0	10.0	10
1996	5	43.40	18.17	20.0	40.0	67
1997	7	22.29	10.56	10.0	20.0	36
1998	3	21.00	16.37	3.0	25.0	35
1999	8	27.75	15.97	9.0	25.0	47
2000	5	20.00	17.45	2.0	15.0	45
2001	9	21.78	11.32	2.0	21.0	45
2002	7	13.57	7.46	5.0	10.0	25
2003	10	12.90	6.44	2.0	12.5	23
2004	12	16.58	10.18	6.0	15.0	45
2005	15	14.80	10.54	5.0	10.0	35
2006	15	11.07	8.09	2.0	12.0	32
2007	4	10.25	3.69	6.0	10.0	15
2008	6	12.33	8.89	5.0	8.5	25
2009	4	19.75	17.00	8.0	13.0	45
2010	10	19.00	10.20	6.0	15.5	38
2011	7	22.71	10.09	11.0	25.0	40
2012	10	20.40	17.70	6.0	15.0	60
2013	11	13.59	11.91	4.0	6.5	40
2014	8	17.25	15.45	2.0	13.5	52
2015	7	10.71	8.10	3.0	9.0	27
2016	13	16.31	18.86	4.0	10.0	75
2017	9	11.72	5.39	2.5	13.0	20



2. Análise Estatística por Período

1. idade

Tabela de estatísticas descritivas de idade ao longo dos períodos

Período	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1996-2002	45	42.00	15.73	18	42.0	85
2003-2009	62	42.23	13.30	19	41.5	77
2010-2017	75	45.69	13.73	21	45.0	80

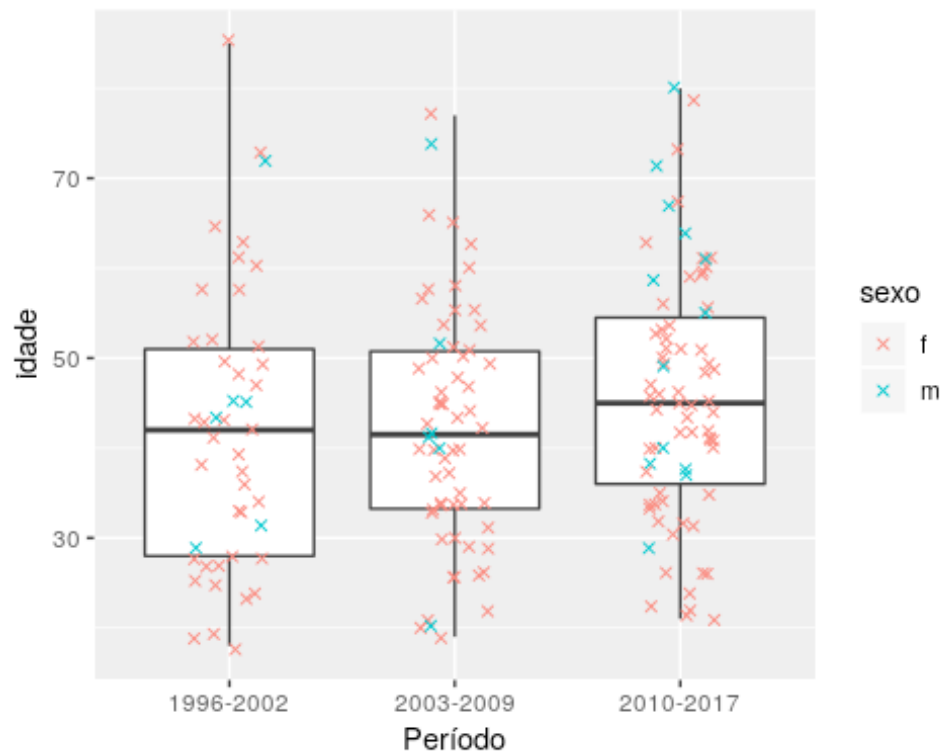


Tabela ANOVA de idade

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Período	2	560.9344	280.4672	1.409075	0.2470665
Residuals	179	35628.7854	199.0435	NA	NA

Note que não há diferença significativa na ANOVA e, portanto, não há diferença significativa na média de idade entre os períodos estudados.

Com isso, na análise de Tukey que se segue não temos nenhuma diferença significativa entre os pares.

Análise de Tukey de idade entre todos os pares de períodos

	diff	lwr	Upr	p adj
2003-2009-1996-2002	0.2258065	-6.303939	6.755552	0.9963243
2010-2017-1996-2002	3.6933333	-2.593909	9.980576	0.3491598
2010-2017-2003-2009	3.4675269	-2.255691	9.190745	0.3267293

2. tamNodulo

Tabela de estatísticas descritivas de tamNodulo ao longo dos períodos

Período	N	Média	D.P.	Mín	Mediana	Máx
1996-2002	45	23.53	15.08	2	20.0	67
2003-2009	66	13.79	9.38	2	11.5	45
2010-2017	75	16.44	13.44	2	12.0	75

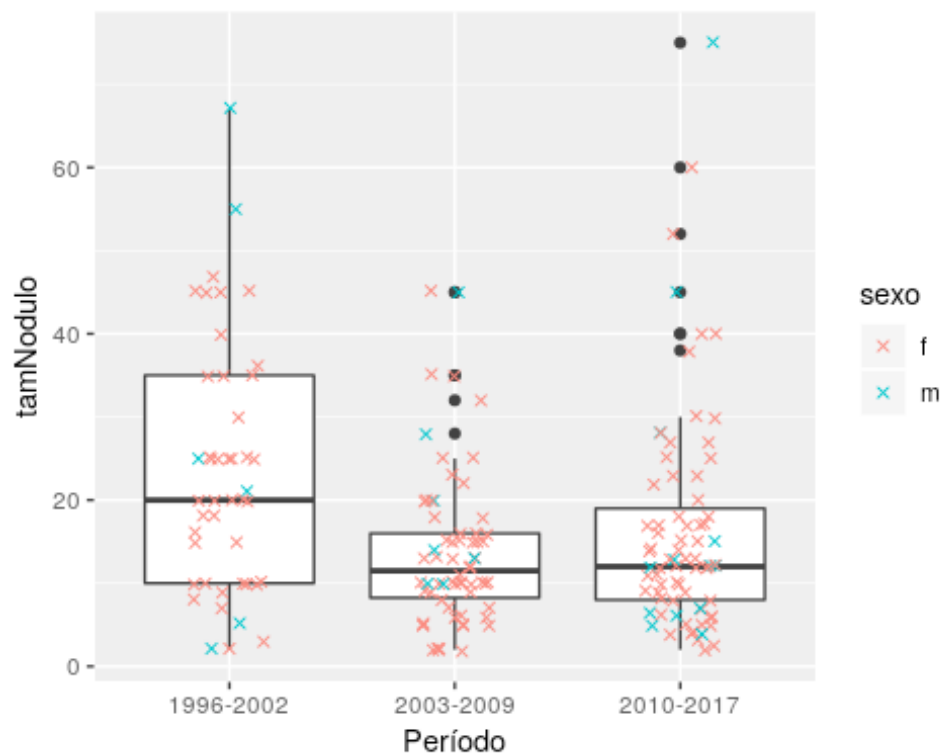


Tabela ANOVA de tamNodulo

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Período	2	2616.688	1308.3438	8.227669	0.0003788
Residuals	183	29100.210	159.0175	NA	NA

Neste caso, a ANOVA foi significativa indicando que há pelo menos um par de período com diferença estatística entre o tamanho médio dos nódulos. Vejamos na análise de Tukey abaixo onde seria essa diferença.

Análise de Tukey de tamNodulo entre todos os pares de períodos

	diff	lwr	Upr	p adj
2003-2009-1996-2002	-9.745454	-15.505935	-3.984974	0.0002723
2010-2017-1996-2002	-7.093333	-12.711947	-1.474720	0.0090539
2010-2017-2003-2009	2.652121	-2.376888	7.681130	0.4276654

Note na tabela acima que a diferença significativa ocorre entre o período 96 a 2000 e os demais anos. De fato, vemos nos boxplots um posicionamento da mediana do período 96-00 muito acima dos demais e, apesar da maior dispersão também, consequentemente uma diferença detectável pelos métodos estatísticos.

5. Conclusão

Do ponto de vista estatístico temos que a diferença analisada entre os períodos estudados foi evidente no **tamanho do nódulo**.

Por outro lado, o parâmetro numérico tamanho do nódulo mostrou uma diferença significativa do período de 1996 a 2002 com os demais. Ou seja, o tamanho médio do nódulo no período de 1996 a 2002 é significativamente maior que os demais.

Por fim, em termos práticos, temos as seguintes respostas às perguntas feitas no escopo deste projeto:

1. O tamanho do tumor diminuiu ao longo dos anos ? (a detecção ficou mais precoce ?)

Sim, vimos a diferença de 1996-2002 com os demais anos.

2. a idade dos pacientes diminuiu ao longo dos anos ? (a doença tem sido diagnosticada em pacientes mais jovens ?)

Não, não houve diferença significativa entre as idades.

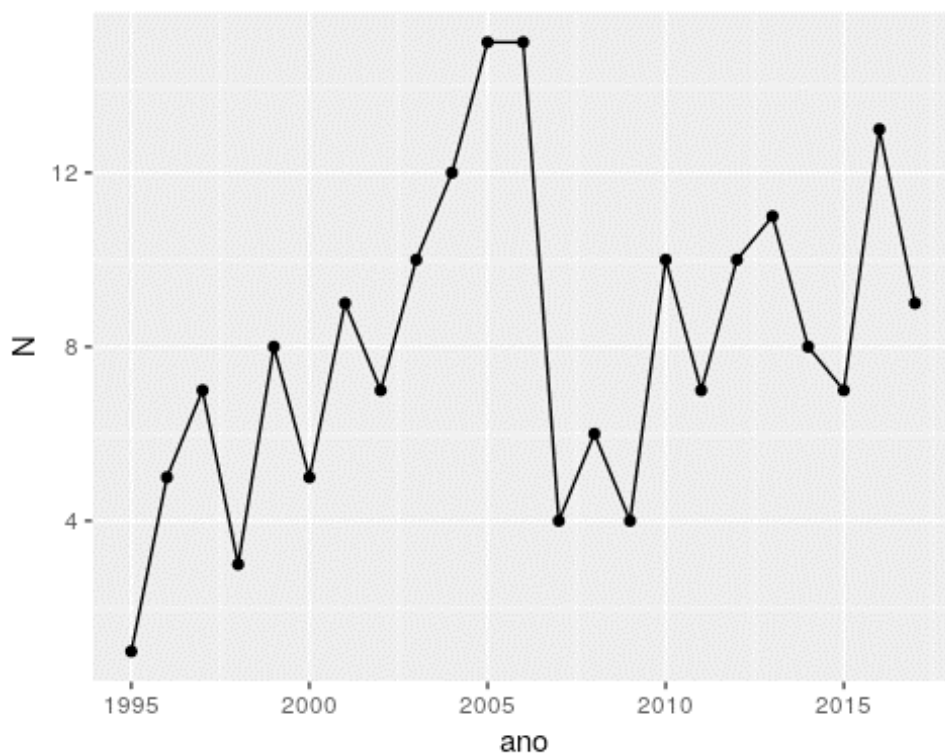
3. a forma de apresentação do tumor no que se refere a multicentralidade, contralateralidade e tipo histológico mudou no decorrer dos anos?

Não.

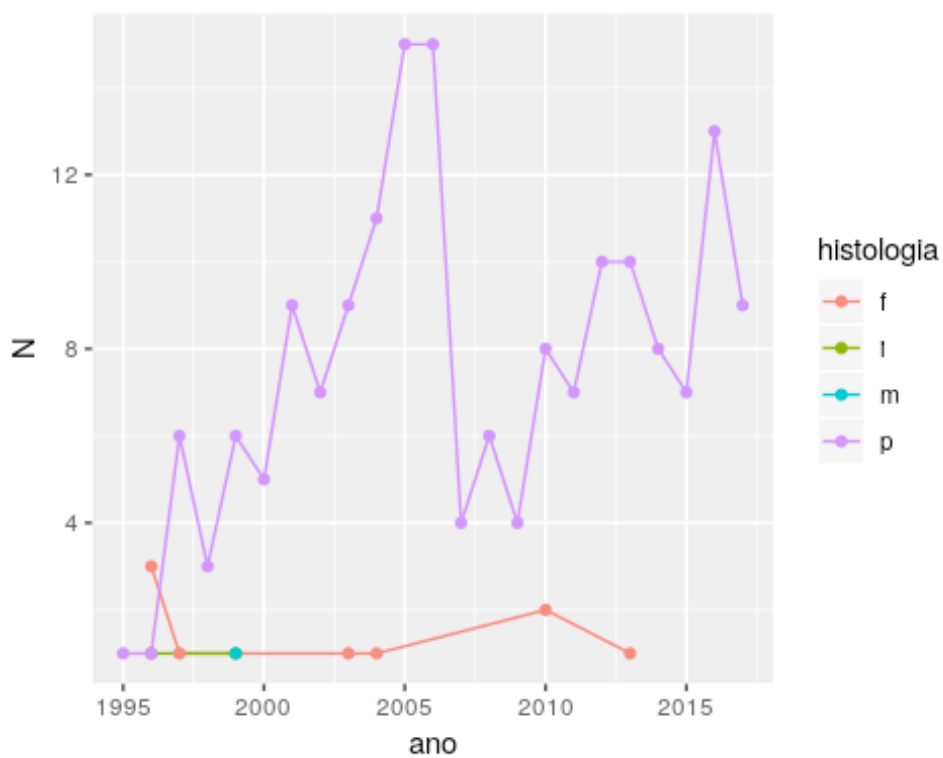
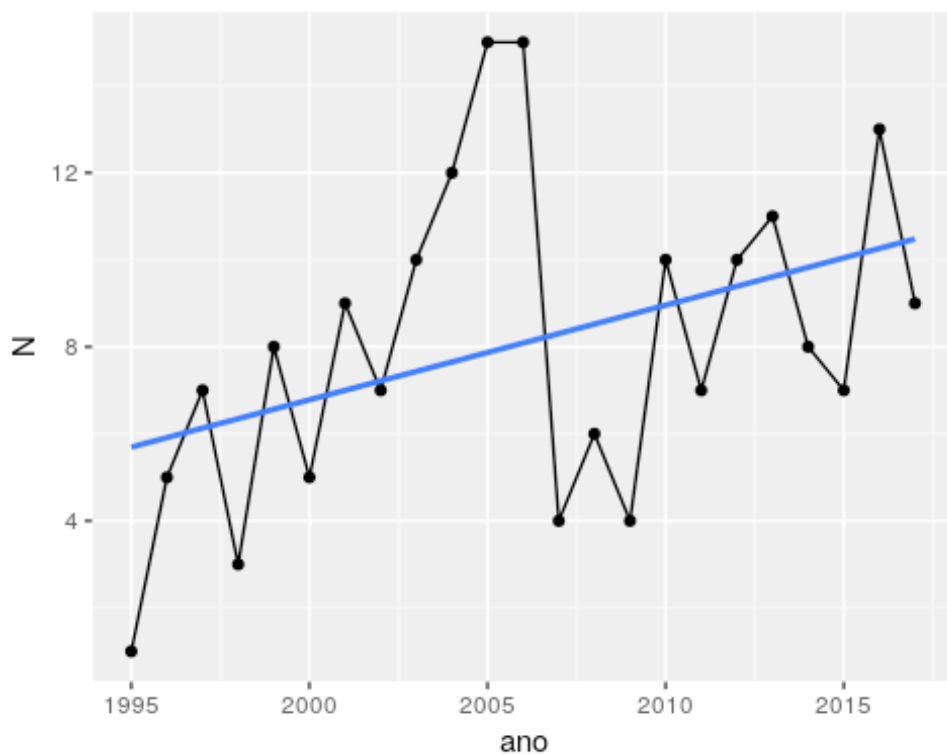
6. **Anexo I**

1. *Análise de número de casos por ano*

Nos gráficos abaixo vemos uma tendência de aumento do número de casos ao longo dos anos, mas nada conclusivo.



Abaixo temos uma reta de regressão linear correspondente ao número de casos ao longo dos anos, sendo $R^2 = 0.1628$.



Anexos

Anexo 1

Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Perfil epidemiológico das lesões benignas e malignas da cabeça e pescoço na região de Limeira e Piracicaba", CAAE 65581417.4.0000.5418, dos pesquisadores Márcio de Moraes, Luciana Asprino, Alexander Tadeu Sverzut e Afonso Celso de Moraes Manzano, satisfaz as exigências das resoluções específicas sobre ética em pesquisa com seres humanos do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde e foi aprovado por este comitê em 29/05/2018.

The Research Ethics Committee of the Piracicaba Dental School of the University of Campinas (FOP-UNICAMP) certifies that research project "Epidemiological profile of the head and neck benign and malignant lesions in Limeira and Piracicaba region", CAAE 65581417.4.0000.5418, of the researcher's Márcio de Moraes, Luciana Asprino, Alexander Tadeu Sverzut and Afonso Celso de Moraes Manzano, meets the requirements of the specific resolutions on ethics in research with human beings of the National Health Council - Ministry of Health, and was approved by this committee on May, 29 2018.

Profa. Fernanda Miori Pascon

Vice Coordenador
 CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Jacks Jorge Junior

Coordenador
 CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo e a lista de autores aparecem como fornecidos pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
 Notice: The title and the list of researchers of the project appears as provided by the authors, without editing.

Anexo 2

Comprovantes de submissão dos artigos

Artigo 1

Authorship of manuscript (EPI-18-1382) received at Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention <cebp@msubmit.net>

Sex 28/12/2018, 16:52

Para: manzano.afonso@hotmail.com <manzano.afonso@hotmail.com>

Dear Dr. Afonso,

This letter is to inform you that the manuscript below on which you are a listed author, has been submitted to Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Please note that our office will primarily confer with the corresponding author with regard to this submission; however, all listed authors have received an email advising them of our receipt of this manuscript.

Manuscript Number: EPI-18-1382

Manuscript Type: Research Article

Manuscript Title: Epidemiological profile of thyroid gland cancer cases diagnosed in a period of twenty years in Brazil.

Corresponding Author: Dr. Afonso

Full Author List: Manzano Celso Afonso, Moraes Marcio, Asprino Luciana, and Sverzut Tadeu Alexander

It is critical that you verify your user profile information. In the event of publication, your name and institution will appear online exactly as they appear in your profile. Please use the autofill function of the institution field to select your official institution name.

Use the link below to view your account and update it as necessary. If you discover that this is not your primary user account at the AACR journals, please reply to this message and provide the journal staff with the email address associated with your primary account. They will then merge this duplicate account into your primary account.

[https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?](https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A4Cw5BbOh1A4FSrw4a2A9ftdDvjwp8oNCpt4cJI9Uh7NZQZ)

[el=A4Cw5BbOh1A4FSrw4a2A9ftdDvjwp8oNCpt4cJI9Uh7NZQZ](https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A4Cw5BbOh1A4FSrw4a2A9ftdDvjwp8oNCpt4cJI9Uh7NZQZ)

You may view the manuscript files, send manuscript correspondence and check on the status of this manuscript by clicking on the link below or by logging into the AACR journals user account associated with this submission from any AACR journal submission site.

[https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?](https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A7Cw3BbOh6A5FSrw1F5A9ftdWgWJpRnJ3eRApJnO7aElQZ)

[el=A7Cw3BbOh6A5FSrw1F5A9ftdWgWJpRnJ3eRApJnO7aElQZ](https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A7Cw3BbOh6A5FSrw1F5A9ftdWgWJpRnJ3eRApJnO7aElQZ)

Thank you again for submitting your work to Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Please feel free to contact our office with any questions throughout the course of consideration.

Sincerely,

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Editorial Office

cebp@aacr.org

Artigo 2

Authorship of manuscript (EPI-18-1385) received at Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention <cebp@msubmit.net>

Sex 28/12/2018, 23:30

Para: manzano.afonso@hotmail.com <manzano.afonso@hotmail.com>

Dear Dr. Manzano,

This letter is to inform you that the manuscript below on which you are a listed author, has been submitted to Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Please note that our office will primarily confer with the corresponding author with regard to this submission; however, all listed authors have received an email advising them of our receipt of this manuscript.

Manuscript Number: EPI-18-1385

Manuscript Type: Research Article

Manuscript Title: Patterns of thyroid cancer presentation over 20 years - size, contralaterality, multicentricity and incidence of microcarcinomas

Corresponding Author: Dr. Manzano

Full Author List: Afonso Celso Manzano and Marcio de Moraes

It is critical that you verify your user profile information. In the event of publication, your name and institution will appear online exactly as they appear in your profile. Please use the autofill function of the institution field to select your official institution name.

Use the link below to view your account and update it as necessary. If you discover that this is not your primary user account at the AACR journals, please reply to this message and provide the journal staff with the email address associated with your primary account. They will then merge this duplicate account into your primary account.

<https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?>

[el=A2Cw6BbRe4A6FSlg7a7A9ftdsCBXtLqTXVYW1r4rxm8gZwZ](https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A2Cw6BbRe4A6FSlg7a7A9ftdsCBXtLqTXVYW1r4rxm8gZwZ)

You may view the manuscript files, send manuscript correspondence and check on the status of this manuscript by clicking on the link below or by logging into the AACR journals user account associated with this submission from any AACR journal submission site.

<https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?>

[el=A3Cw4BbRe7A3FSlg3F4A9fdhbGcRkBdVDolu07VxkNNAZ](https://cebp.msubmit.net/cgi-bin/main.plex?el=A3Cw4BbRe7A3FSlg3F4A9fdhbGcRkBdVDolu07VxkNNAZ)

Thank you again for submitting your work to Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Please feel free to contact our office with any questions throughout the course of consideration.

Sincerely,

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Editorial Office

cebp@aacr.org

Anexo 3

Data de envio: 03-jan-2019 08:25AM (UTC-0200)

Identificação do Envio: 1061294077

Nome do arquivo: TESE_DA_BANCA_1_2-01-19.doc (1.26M)

Contagem de palavras: 17994

Contagem de caracteres: 92054

Relatório TurnTin

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DA TIREÓIDE: ESTUDO DE 186 PACIENTES ATENDIDOS DE 1996 A 2017

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

