



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Gilvan Cortês Nascimento

Prevalência e fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireoide em pacientes com tumores neuroendócrinos da hipófise

Rio de Janeiro

2020

Gilvan Cortês Nascimento

Prevalência e fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireoide em pacientes com tumores neuroendócrinos da hipófise

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marília Brito Gomes

Coorientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

N244 Nascimento, Gilvan Cortês.

Prevalência e fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireoide em pacientes com tumores neuroendócrinos da hipófise / Gilvan Cortês Nascimento. – 2020.

123 f.

Orientadora: Marília Brito Gomes

Coorientador: Manuel dos Santos Faria

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Tireoide - Câncer - Teses. 2. Neoplasias Hipofisárias. 3. Acromegalia. 4. Resistência à insulina - Teses. 5. Leptina. I. Gomes, Marília Brito. II. Faria, Manuel dos Santos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.441-006.6

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Gilvan Cortês Nascimento

**Prevalência e fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireoide em
pacientes com tumores neuroendócrinos da hipófise**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 14 de dezembro de 2020.

Coorientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Marília Brito Gomes (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.a. Dra. Ana Beatriz Winter Tavares
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins
Universidade Federal do Ceará

Prof.^a Dra. Luciane Maria Oliveira Brito
Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Às minhas Anas, que continuam a iluminar a minha vida.

Aos meus pais e irmãos.

Aos amigos.

AGRADECIMENTOS

Uma lista de nomes de pessoas a quem agradecer estará sempre incompleta, pois são inúmeros os que contribuem para o sucesso de uma empreitada.

Gostaria de agradecer a todos os profissionais que compõem o Serviço de Endocrinologia e o Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão. Em especial, agradeço a Marcelo Magalhães e Nadja Gaido e as minhas amigas endocrinologistas Rossana Azulay, Viviane Rocha e Sabrina Damianse, fontes de orientação e transpiração conjunta em todos os momentos.

Agradeço às enfermeiras Patrícia Azevedo e Adriana Sá por um auxílio inestimável em todas as fases da confecção dessa tese.

Agradeço a minha orientadora, Marília Brito Gomes, por todo o auxílio e compreensão demonstrados ao longo dos anos.

Agradeço ao meu coorientador, Manuel dos Santos Faria, antes de todo e qualquer adjetivo atribuído, um amigo.

RESUMO

NASCIMENTO, Gilvan Cortês. **Prevalência e fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireoide em pacientes com tumores neuroendócrinos da hipófise**. 2020. 123 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Pacientes com diferentes subtipos de tumores neuroendócrinos hipofisários (PitNETs) podem apresentar maior prevalência de câncer. Fatores subjacentes ao excesso de peso em um indivíduo, como resistência à insulina, hiperleptinemia e inflamação subclínica, podem desempenhar um papel no risco de carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) na população em geral e nesses pacientes. Esse estudo teve como objetivo investigar a prevalência do CDT e os fatores de risco relacionados à obesidade associados a esse câncer em pacientes com PitNETs. Apresenta um desenho transversal e envolveu 149 pacientes com PitNETs não acromegálicos (grupo GA), 71 pacientes com acromegalia (grupo ACRO) e 156 controles (grupo GC). Todos os participantes foram submetidos à mensuração de insulina e glicose no sangue com a determinação do índice *homeostatic model assessment - insulin resistance* (HOMA-IR), leptina e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), assim como foram submetidos à ultrassonografia da tireoide. Nódulos clinicamente significativos foram biopsiados para avaliação citopatológica subsequente e os participantes foram operados quando indicado. Os pacientes do grupo GA e GC apresentaram altos níveis de resistência à insulina e frequência significativamente mais elevada de hiperleptinemia e inflamação subclínica em comparação com os pacientes do grupo ACRO. Não houve casos de CDT no grupo GA; dois achados, 1 incidental, de CDT ocorreram no grupo GC, e 3 casos de CDT estavam presentes no grupo ACRO. Acromegalia foi associada com CDT após análise ajustada. Nossos achados em pacientes com PitNETs não acromegálicos não indicam um alto risco para CDT, apesar da presença de fatores de risco metabólicos e inflamatórios para eventos neoplásicos. Em contraste, a acromegalia promove um maior risco de CDT.

Palavras-chave: Tumores hipofisários. Acromegalia. Câncer de tireoide. Resistência à insulina.

Inflamação subclínica. Leptina.

ABSTRACT

NASCIMENTO, Gilvan Cortês. **Prevalence and risk factors associated with differentiated thyroid carcinoma in patients with pituitary neuroendocrine tumors**. 2020. 123 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

It is postulated that patients with different subtypes of pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) may present a higher prevalence of cancer. Factors underlying individuals becoming overweight, such as insulin resistance, hyperleptinemia, and low-grade inflammation, may play a role in the risk of differentiated thyroid carcinoma (DTC) in such patients. This study aimed to investigate the prevalence of and obesity-related risk factors associated with DTC in patients with PitNETs. This cross-sectional study involved 149 patients with nonacromegalic PitNETs (AG group), 71 patients with acromegaly (ACRO group), and 156 controls (CG group). All participants underwent insulin and blood glucose measurements with the determination of the homeostatic model assessment - insulin resistance (HOMA-IR) index, leptin, and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and they also underwent thyroid ultrasound. Clinically significant nodules were biopsied for subsequent cytopathological evaluation, and participants were operated on when indicated. Patients in the AG and CG groups had high levels of insulin resistance and a significantly higher frequency of hyperleptinemia and subclinical inflammation compared with those of patients in the ACRO group. There were no cases of DTC in the AG group; two findings, 1 incidental, of DTC occurred in the CG group, and 3 cases of DTC were present in the ACRO group. Acromegaly was associated with DTC after adjusted analysis. Our findings in patients with nonacromegalic PitNETs do not indicate a high risk for DTC despite the presence of metabolic and inflammatory risk factors for neoplastic events. In contrast, acromegaly promotes a greater risk of DTC.

Keywords: Pituitary tumors. Acromegaly. Thyroid cancer. Insulin resistance. Subclinical inflammation. Leptin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Anatomia da glândula hipófise.....	19
Figura 2 –	Fotomicrografia da glândula hipófise normal.....	20
Figura 3 –	Classificação de Knosp modificada.....	31
Figura 4 –	Vias de sinalização intracelular MAPK e PI3K.....	39
Figura 5 –	Prevalência* de sobrepeso e obesidade na população adulta com 20 anos ou mais de idade no período de 2003 a 2019 no Brasil e no período de 1960-1962 a 2015-2016 nos EUA.....	42
Figura 6 –	Concentração dos marcadores séricos metabólicos, inflamatórios e do HOMA-IR e análise comparativa entre os grupos do estudo. São Luís – MA, 2020.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estudos de prevalência de tumores neuroendócrinos hipofisários clinicamente relevantes (PitNETs) na população.....	27
Quadro 2 – Classificação morfofuncional dos tumores neuroendócrinos hipofisários.....	32
Quadro 3 – Classificação dos tumores malignos da tireoide de origem epitelial.....	34
Quadro 4 – Frequência relativa das principais mutações e fusões gênicas nos tipos mais comuns de carcinoma diferenciado da tireoide.....	37
Quadro 5 – Diferentes neoplasias malignas associadas com o excesso de peso e os níveis correspondentes de evidência, de acordo com a IARC e WCRF....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas dos pacientes do estudo. São Luís – MA, 2020.....	61
Tabela 2 –	Análise comparativa das variáveis demográficas e clínicas entre os grupos do estudo. São Luís – MA, 2020.....	64
Tabela 3 –	Distribuição dos achados ultrassonográficos de tireoide e resultados citopatológicos (Sistema Bethesda) e histopatológicos de nódulos de tireoide entre os grupos do estudo. São Luís – MA, 2020.....	66
Tabela 4 –	Características dos participantes do estudo ao diagnóstico do carcinoma diferenciado de tireoide (n=5). São Luís – MA, 2020.....	67
Tabela 5 –	Análise de regressão logística multivariada para a associação entre os fatores de exposição e os desfechos relacionados à tireoide. São Luís – MA, 2020.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRO	Grupo acromegalia
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACI	Artéria carótida interna
AIP	Do inglês, <i>Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein</i>
BRAF	Gene da RAF quinase do tipo B
CA	Circunferência abdominal
cAMP	Adenosina mono-fosfato cíclica
CBTRUS	Do inglês, <i>Central Brain Tumor Registry of The United States</i>
CDKN1B	Inibidor de quinase 1B dependente de ciclina
CDT	Carcinoma diferenciado da tireoide
CPT	Carcinoma papilífero da tireoide
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EPIC	Do inglês, <i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ER α	Receptor de estrógeno alfa
FIPA	Do inglês, <i>Familial Isolated Pituitary Adenomas</i>
FSH	Hormônio folículoestimulante
GA	Grupo ativo
GATA 2	Sequência de nucleotídeos G-A-T-A 2
GC	Grupo controle
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador do GH
GNAS1	Do inglês, <i>Guanine nucleotide-activated α-subunit 1</i>
GNRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
GPCR	Receptor acoplado a proteína-G
GS α	Subunidade- α da proteína-G estimulatória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HHT	Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
HOMA-IR	Índice <i>homeostatic model assessment - insulin resistance</i>

IARC	Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1
IGFBPs	Proteínas ligadoras do IGF
IR	Receptor de insulina
LH	Hormônio luteinizante
MAPK	Do inglês, <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MCPT	Microcarcinoma papilífero da tireoide
ME	Microscopia eletrônica
MEN 1	Neoplasia endócrina múltipla do tipo 1
MEN 4	Neoplasia endócrina múltipla do tipo 4
MSH	Hormônio estimulante de melanócitos
NeuroD1/Beta2	Do inglês, <i>Neurogenic Differentiation 1/Beta 2</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PI3K	Fosfatidilinositol 3 Quinase
PIT1	Fator de transcrição específico da hipófise 1
PitNETs	Tumores neuroendócrinos da hipófise
PITX1	Fator de transcrição <i>Pituitary Homeobox 1</i>
POMC	Proopiomelanocortina
PRF	Fator liberador da prolactina
PRL	Prolactina
PRKARIA	Subunidade reguladora de proteína quinase tipo 1-alfa dependente de cAMP
RI	Resistência à insulina
RM	Ressonância Magnética
RR	Risco relativo
SEER	Do inglês, <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SF1	Fator esteroideogênico 1
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TP53	Proteína de tumor 53

TPIT	Do inglês, <i>Pituitary Cell-Restricted T-Box Factor</i>
TRH	Hormônio liberador da tirotrófina
TSH	Hormônio tireoestimulante
US	Ultrassonografia
USP8	Do inglês, <i>Ubiquitin-Specific Protease 8</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	OBJETIVOS	17
1.1	Geral	17
1.2	Específicos	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Hipófise	18
2.1.1	<u>Anatomia da glândula hipófise</u>	18
2.1.2	<u>Fisiologia da glândula hipófise</u>	20
2.1.2.1	Composição celular da hipófise anterior.....	21
2.1.2.2	Regulação hipotalâmica da função hipofisária.....	22
2.1.2.3	Eixos hormonais hipotálamo-hipófise-periferia.....	23
2.2	Tumores neuroendócrinos da hipófise (PitNETs)	25
2.2.1	<u>Epidemiologia dos tumores neuroendócrinos da hipófise</u>	25
2.2.2	<u>Patogênese dos tumores neuroendócrinos da hipófise</u>	27
2.2.3	<u>Classificação dos tumores neuroendócrinos da hipófise</u>	29
2.3	Carcinoma diferenciado da tireoide (CDT)	33
2.3.1	<u>Epidemiologia do carcinoma diferenciado da tireoide</u>	33
2.3.2	<u>Tumorigênese do carcinoma diferenciado da tireoide</u>	35
2.4	Obesidade	40
2.4.1	<u>Definição de obesidade</u>	40
2.4.2	<u>Epidemiologia da obesidade</u>	41
2.4.3	<u>Dados antropométricos no diagnóstico da obesidade</u>	43
2.4.4	<u>Obesidade e câncer</u>	44
2.4.4.1	Hipótese dos hormônios sexuais	45
2.4.4.2	Hipótese da resistência à insulina e IGFs	47
2.4.4.3	Hipótese das adipocinas e inflamação subclínica sistêmica	48
2.4.5	<u>Obesidade e carcinoma diferenciado da tireoide</u>	50
2.4.6	<u>Tumores neuroendócrinos da hipófise e carcinoma diferenciado da tireoide</u>	53
2.4.6.1	Acromegalia e carcinoma diferenciado da tireoide.....	54

2.4.6.2	Outros tumores neuroendócrinos da hipófise e carcinoma diferenciado da tireoide.....	55
3	METODOLOGIA.....	57
3.1	Aspectos éticos.....	57
3.2	Desenho e amostra do estudo.....	57
3.3	Avaliação clínica e laboratorial.....	58
3.4	Análise estatística.....	60
4	RESULTADOS.....	61
5	DISCUSSÃO.....	68
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
	REFERÊNCIAS.....	74
	APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	95
	ANEXO A – Parecer Consubstanciado.....	99
	ANEXO B – Artigo Publicado.....	104

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos da hipófise (PitNETs) apresentam alta prevalência em estudos de necrópsia e radiológicos, chegando a aproximadamente 20% (EZZAT et al., 2004). Eles podem ser acompanhados por eventos neoplásicos em outros órgãos; entretanto, a frequência de tal ocorrência e os mecanismos relacionados ainda estão em debate (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; LOEPER; EZZAT, 2008; OLSSON et al., 2017; TERZOLO et al., 2017).

Relatos anteriores indicam um excesso de câncer em pacientes com PitNETs (OLSSON et al., 2017; POPOVIC et al., 1998). A maior incidência de neoplasias malignas precedendo o diagnóstico de um PitNET em estudos epidemiológicos aponta para fatores genéticos e epigenéticos comuns a essas condições (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; LOEPER; EZZAT, 2008).

No entanto, um mecanismo distinto, exclusivo da acromegalia, a hiperativação do eixo somatotrófico, pode promover carcinogênese devido à ação proliferativa e antiapoptótica do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1) (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; LOEPER; EZZAT, 2008). Existe um risco pequeno a moderadamente aumentado de câncer nessa população (DAL et al., 2018; TERZOLO et al., 2017), com resultados mais consistentes para o carcinoma de cólon (ROKKAS et al., 2008) e o carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) (DAL et al., 2018; WOLIŃSKI et al., 2017).

Por outro lado, o excesso de peso e consequentes resistência à insulina (RI)/hiperinsulinemia e inflamação sistêmica são considerados fatores de risco para o aumento da incidência de câncer na população em geral e podem desempenhar um papel no processo de carcinogênese em pacientes com PitNETs (PEKIC; POPOVIC, 2013; ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010). A presença de tais fatores de risco pode resultar, em parte, do hipopituitarismo que é encontrado em alguns desses pacientes (PEKIC; POPOVIC, 2013). Assim, a maior incidência de tumores malignos observada nas últimas quatro décadas tem sido atribuída a uma epidemia concomitante de obesidade (CALLE et al., 2003; RENEHAN et al., 2008). Da mesma forma, estudos indicam maior prevalência de CDT no mesmo período, coincidindo com essa epidemia (PAPPA; ALEVIZAKI, 2014; RENEHAN et al., 2008).

Diferentes mecanismos fisiopatológicos são propostos como mediadores entre o excesso de peso e o aumento da frequência de câncer, podendo também estar relacionados à carcinogênese específica da tireoide. Assim, a insulinemia propicia o desenvolvimento de neoplasias por ação direta ou pelo aumento dos níveis plasmáticos de IGF-1 livre por meio da ativação da mitogênese intracelular, angiogênese e antiapoptose (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010). Além disso, a expansão do tecido adiposo resulta em um processo inflamatório subclínico crônico com aumento de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda junto com adipoquinas, com destaque para a leptina. Essa última, com atividades proliferativas e antiapoptóticas, atua como um fator de crescimento, contribuindo para o desenvolvimento de neoplasias (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010).

A literatura médica apresenta um número crescente de estudos que demonstram uma maior prevalência do carcinoma diferenciado de tireoide em acromegálicos, no entanto, com críticas consistentes a uma relação causal entre essas condições, onde vieses relevantes são aventados como relacionados aos achados (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; DAL et al., 2018; TERZOLO et al., 2020; WOLIŃSKI et al., 2017).

Por outro lado, estudos que buscam avaliar a prevalência do câncer de tireoide em pacientes não acromegálicos com tumores neuroendócrinos de hipófise são escassos, com desenho inadequado, retrospectivos e com número limitado de pacientes que não foram avaliados sistematicamente e sim de acordo com a rotina dos diferentes serviços envolvidos (BERINDER et al., 2011; MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; OLSSON et al., 2017; POPOVIC et al., 1998; SATTLER et al., 2012; TAM et al., 2016; WOLINSKI et al., 2017).

Adicionalmente, o excesso de peso e mecanismos subjacentes a essa condição como a resistência à insulina, hiperleptinemia e inflamação subclínica podem influenciar a prevalência do carcinoma diferenciado de tireoide. Dessa forma, para avaliar se os PitNETs, independentemente da acromegalia, estão associados a uma maior prevalência de CDT, estudamos uma população de pacientes com tumores hipofisários não acromegálicos que foram comparados com um grupo de pacientes acromegálicos e um grupo de indivíduos da população em geral. Avaliamos também a associação de fatores de risco relacionados ao excesso de peso, como a resistência à insulina, hiperleptinemia e inflamação subclínica, com o CDT nesses grupos.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Estabelecer a prevalência e identificar os fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireóide em pacientes com tumores neuroendócrinos hipofisários.

1.2 Objetivos Específicos

Avaliar o eixo GH/IGF-1 para determinação do seu status nos participantes do estudo;

Identificar os níveis de resistência à insulina nos diferentes participantes do estudo;

Analisar os níveis de leptina e proteína C reativa ultrasensível para determinação de um estado inflamatório subclínico em diferentes participantes do estudo;

Relacionar o status do eixo somatotrófico, a presença de resistência à insulina e o estado inflamatório subclínico aos participantes do estudo com e sem carcinoma diferenciado da tireoide.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Hipófise

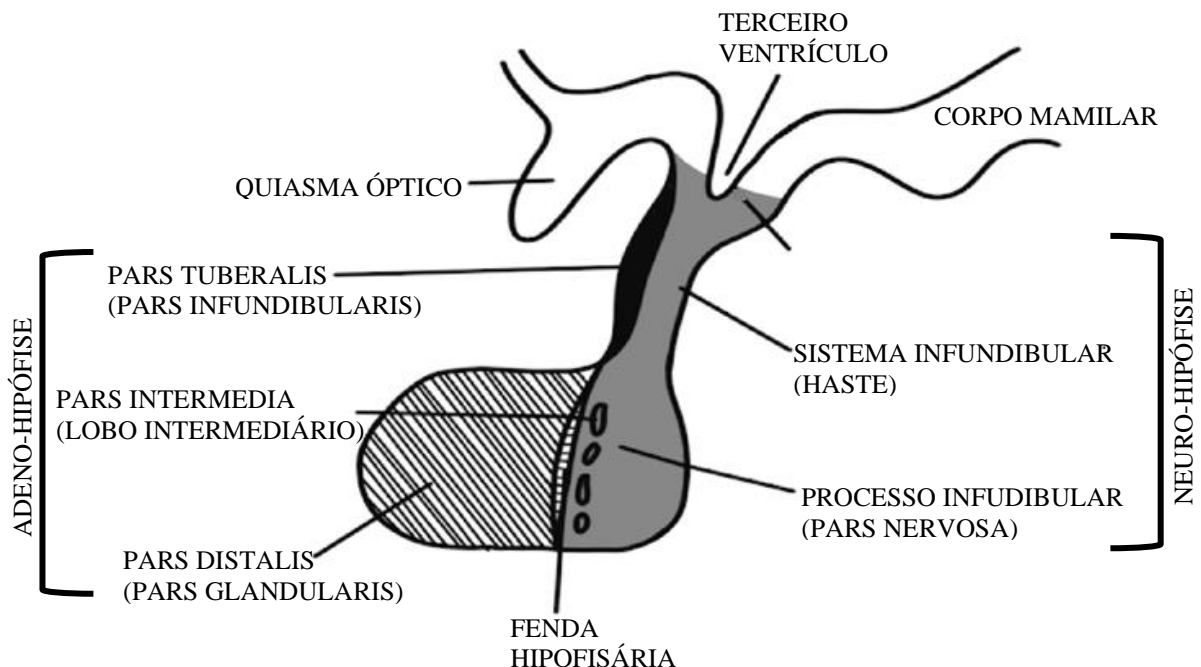
2.1.1 Anatomia da glândula hipófise

A glândula hipófise, também denominada pituitária, situa-se na base do cérebro, no interior de uma estrutura óssea chamada sela túrcica - depressão localizada na face superior do osso esfenoide - que a circunda e protege em suas margens anterior, posterior e inferiormente. A hipófise é revestida pela dura-máter e, em sua extremidade superior, é protegida da pressão exercida pelo líquido por uma reflexão dessa camada, o diafragma selar, que apresenta um pertuito central por onde transita a haste hipofisária. Lateralmente à sela túrcica estão os seios cavernosos, grande rede venosa de paredes finas, também constituídos por segmento da carótida interna e alguns pares de nervos cranianos. Anteroinferiormente, limita-se com o seio esfenoide e anterossuperiormente com o quiasma óptico. Mais superiormente, com o hipotálamo, ao qual se conecta por meio da já referida haste (ASA, 2011; BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

A hipófise de um adulto pesa cerca de 0,6 grama e apresenta dimensões aproximadas de 13 x 9 x 6 mm nos diâmetros transversal, anteroposterior e vertical, respectivamente (ELSTER, 1993). É composta por duas partes distintas anatômica, embriológica e funcionalmente, a adeno-hipófise e a neuro-hipófise (ASA, 2011). A adeno-hipófise, porção epitelial da glândula, tem sua origem em um espessamento do ectoderma oral, sendo embriologicamente derivada da bolsa de Rathke; constitui cerca de 80% do volume total da hipófise e se compõe de três partes: a *pars distalis*, sua maior porção também chamada de lobo anterior ou *pars glandularis*; a *pars intermedia* ou lobo intermediário, remanescente da bolsa de Rathke e rudimentar na hipófise humana, encontrada adjacente à fenda residual da hipófise; a *pars tuberalis* ou *pars infundibularis*, uma extensão ascendente das células da adeno-hipófise e que envolve a haste hipofisária em sua porção mais inferior (Figura 1) (ASA, 2011; ASA; KOVACS; BILBAO, 1982).

Histologicamente, a adeno-hipófise é composta por pequenos ácinos, ninhos e cordões que contêm tipos celulares especializados em secreção hormonal, circundados por uma rede de capilares entrelaçados, melhor identificada pela coloração de reticulina (Figura 2) (S LOPES, 2020). A identificação das fibras de reticulina nesse padrão acinar, próprio do tecido hipofisário normal, permite diferenciar esse tecido de processos patológicos hiperplásicos e tumorais, nos quais os ácinos se tornam expandidos ou há completa distorção e perda do padrão de distribuição da reticulina com confluência dos ácinos, respectivamente (THORNER et al., 1982).

Figura 1. Anatomia da glândula hipófise.



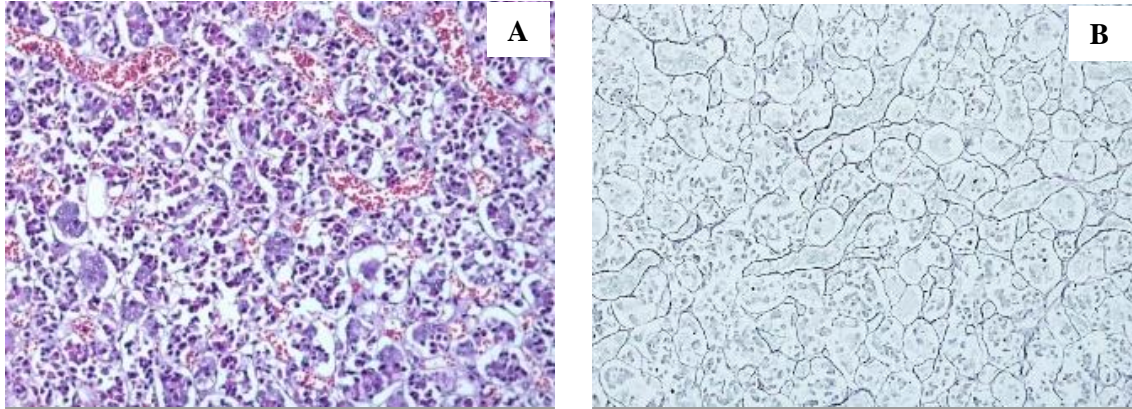
Fonte: Adaptado (ASA; PERRY, 2020).

A neuro-hipófise compreende a eminência mediana ou infundíbulo, a haste hipofisária e o processo infundibular ou *pars nervosa*. Apresenta origem neuroectodérmica e constitui-se de células gliais modificadas denominadas pituícitos e processos axonais de neurônios cujos corpos estão localizados no hipotálamo. Tem por função precípua armazenar e liberar os hormônios hipotalâmicos ocitocina e vasopressina (ASA, 2011).

O suprimento sanguíneo da glândula hipófise é fornecido por um complexo sistema porta-hipofisário originado no hipotálamo. A rede de capilares que irriga essa glândula desempenha um papel fundamental na regulação da função hormonal hipofisária, via transporte dos neuropeptídeos hipofisiotrópicos da eminência mediana até as células da adeno-hipófise,

onde exercem suas ações fisiológicas. O sangue dos lobos hipofisários drena para o seio cavernoso e deste para a veia jugular interna, quando então ganha a circulação venosa sistêmica (ASA, 2011; BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

Figura 2. Fotomicrografia da glândula hipófise normal.



Legenda: A: células epiteliais em arranjo acinar, representadas pelos tipos celulares especializados: acidófilas, basófilas e cromófobas, coloração HE (400X). B: coloração de reticulina demonstrando a rede reticulínica delimitando ácinos. Um padrão característico da adeno-hipófise (magnificação 400X). (NASCIMENTO, 2016).

2.1.2 Fisiologia da glândula hipófise

A hipófise é importante reguladora de uma gama de funções fisiológicas essenciais, tais como o crescimento e o desenvolvimento; a função sexual e a reprodução humana; a termogênese, fluidos e controle da energia e do apetite; a lactação; a manutenção da resposta ao estresse, entre outras (KAISER; HO, 2020). Para exercer sua função, a hipófise recebe e processa as informações originadas dos sinais centrais e periféricos e as transmite a vários órgãos-alvo endócrinos e não endócrinos. Assim, essas complexas redes de múltiplos sinais regulatórios devem ser integradas de forma a modular finamente a síntese e a liberação dos hormônios hipofisários, que, por sua vez, serão responsáveis pelo controle da função dos diversos órgãos envolvidos nos processos vitais acima mencionados (MUSUMECI et al., 2015).

2.1.2.1 Composição celular da hipófise anterior

As células adeno-hipofisárias são responsáveis pela produção e secreção hormonal. Somatotrofos produzem o GH, lactotrofos produzem prolactina (PRL), enquanto os corticotrofos respondem pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), gonadotrofos produzem as gonadotrofinas, hormônio folículoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) e, por fim, os tirotrofos são responsáveis pela produção do hormônio tireoestimulante (TSH) (BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

A diferenciação de células normais da adeno-hipófise durante o desenvolvimento embrionário e sua consequente produção hormonal estão na dependência de fatores de transcrição que respondem por três linhagens celulares hipofisárias (ASA; EZZAT, 1999). O fator de transcrição específico da hipófise 1 (PIT1) direciona a diferenciação de células somatotróficas, lactotróficas e tirotróficas (ASA et al., 1993); o PIT1 interage com os fatores de transcrição receptor de estrógeno alfa ($ER\alpha$) e GATA2 (caracterizado por sua capacidade de se ligar a sequência GATA do DNA) para a diferenciação de lactotrofos e tirotrofos, respectivamente (DASEN et al., 1999; FRIEND et al., 1994).

A diferenciação corticotrófica depende do fator de transcrição *T-box* restrito à célula hipofisária (TPIT), que interage com o fator de transcrição *Pituitary Homeobox 1* (PITX1) e com a proteína *Neurogenic Differentiation 1* (NeuroD1/beta 2) (LAMOLET et al., 2001; POULIN; TURGEON; DROUIN, 1997); a linhagem gonadotrófica tem sua diferenciação determinada pelo receptor nuclear fator esteroideogênico 1 (SF1) em interação com GATA2 (ASA et al., 1996; INGRAHAM et al., 1994).

Os corticotrofos são o primeiro tipo celular a sofrer diferenciação na hipófise fetal e respondem por 15% a 20% das células da adeno-hipófise (ASA et al., 1986); aproximadamente 50% das células da hipófise anterior são somatotrofos que apresentam uma incidência, morfologia e distribuição constantes na hipófise humana no período pós-natal, não sendo afetados por idade, sexo ou processos patológicos (HORVATH; KOVACS, 1988). Por outro lado, o número de células lactotróficas na adeno-hipófise sofre grande variação a depender da idade, sexo e paridade de mulheres, de forma que representam cerca de 9% das células

hipofisárias em homens e nulíparas e avançam para até 31% dessa população celular em multíparas (ASA et al., 1982).

Os gonadodotrofos representam por volta de 10% das células da hipófise anterior, enquanto os tirotrofos, tipo celular menos abundante nessa glândula, respondem por cerca de 5% dessas células. O número de tirotrófos não parece variar com a idade, mas alterações morfológicas ocorrem na dependência do ambiente hormonal (SCHEITHAUER et al., 1985).

2.1.2.2 Regulação hipotalâmica da função hipofisária

As relações morfofuncionais entre o sistema nervoso e o sistema endócrino estabeleceram o conceito de que a glândula hipófise é centralmente regulada pelo hipotálamo (SAWIN, 2003). Corpos neuronais que produzem fatores reguladores hipofisários estão agrupados em diferentes núcleos hipotalâmicos (BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

A eminência mediana, estrutura composta das zonas endimária, externa e interna, é o principal elo funcional entre o hipotálamo e a hipófise e apresenta um suprimento sanguíneo independente do restante do hipotálamo e amplamente compartilhado com a hipófise (KNIGGE; SCOTT, 1970; RODRÍGUEZ; BLÁZQUEZ; GUERRA, 2010).

A zona interna da eminência mediana consiste de axônios de neurônios que se originam de núcleos hipotalâmicos e se dirigem à hipófise posterior e de axônios que se originam de neurônios hipofisiotróficos direcionados à zona externa da eminência mediana. Essa última é fonte primária para a transferência de fatores hipotalâmicos na circulação porta-hipofisária, por meio da qual alcançam e exercem sua ação nas células secretoras dos hormônios da adeno-hipófise (KNIGGE; SCOTT, 1970). Axônios de neurônios peptidérgicos liberam o hormônio liberador de tirotrófina (TRH), hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio liberador de GH (GHRH) e somatostatina, enquanto axônios de neurônios secretores de monoamina liberam dopamina e serotonina.

Dessa forma, o hipotálamo e a hipófise funcionam como uma unidade que faz a mediação de sinais entre o cérebro e glândulas-alvo periféricas por meio de feedback positivo e negativo. Em resposta a estímulos cerebrais, os neurônios hipotalâmicos secretam neuropeptídeos hormonais estimuladores ou inibitórios na circulação porta-hipofisária, de forma a regular a síntese hormonal de hormônios hipofisários que, por sua vez, são liberados na circulação sistêmica onde alcançam suas glândulas-alvo e regulam a liberação de hormônios com ação na periferia. A regulação da secreção hormonal por feedback negativo ocorre em todos os níveis dessa unidade hipotalâmico-hipofisária, mas sobretudo pelos hormônios das glândulas-alvo suprimindo o hipotálamo e a hipófise (BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

2.1.2.3 Eixos hormonais hipotálamo-hipófise-periferia

O eixo tireotrófico é regulado por *inputs* neuronais que estimulam ou inibem neurônios hipofisiotróficos relacionados ao TRH, principal hormônio estimulador desse eixo. O TRH induz a síntese e secreção do TSH que, por sua vez, induz a secreção de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) pela glândula tireoide. Os hormônios tireoideanos agem nos tecidos periféricos exercendo suas funções fisiológicas. O T4 é o principal hormônio produzido na tireoide, sendo convertido para o hormônio mais ativo T3 (LECHAN; SEGERSON, 1989; WEEKE, 1975).

O CRH é o principal hormônio estimulador do eixo corticotrófico e atua na hipófise anterior induzindo a secreção de ACTH, que, por sua vez, estimula a secreção de cortisol pelo córtex adrenal. (BEN-SHLOMO; MELMED, 2016). O CRH determina um ritmo circadiano para o ACTH e o cortisol, condição essencial para a função normal do córtex adrenal (KLING et al., 1994). O cortisol, produto final do eixo corticotrófico, atravessa a barreira hematoencefálica e se liga diretamente aos seus receptores nucleares, de forma a suprimir a função do próprio eixo, inibindo a secreção do CRH (PLOTSKY; OTTO; SAPOLSKY, 1986).

O eixo somatotrófico é composto por hipotálamo, hipófise e órgãos-alvo periféricos. O controle hipotalâmico da secreção de GH ocorre por meio do GHRH, com uma ação

estimulatória sobre a secreção hormonal hipofisária, da somatostatina, neuropeptídeo com ação inibitória sobre o somatotrofo hipofisário e, mais recentemente, por um novo peptídeo derivado do trato gastrointestinal, a ghrelina, que apresenta uma potente ação na secreção do GH (KOJIMA et al., 1999).

O metabolismo intermediário e homeostase estão dentre as várias funções biológicas reguladas pelo GH, hormônio que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e crescimento após os primeiros anos de vida; suas ações podem ser exercidas diretamente, mas, em sua maior parte, são mediadas pelo IGF-1 em órgãos-alvo (ISAKSSON; JANSSEN; GAUSE, 1982; LE ROITH et al., 2001).

O IGF-1 é um polipeptídeo produzido principalmente pelo fígado em resposta ao GH e que circula ligado a proteínas de ligação aos IGFs (IGFBPs), que determinam sua disponibilidade aos tecidos, onde exerce múltiplas ações celulares acoplando-se aos receptores de IGF-1 (IGF-1R) (CLEMMONS, 2007, 2016). Para além de inúmeras outras ações biológicas, o IGF-1 apresenta um papel relevante na regulação do crescimento somático e garante o crescimento e o desenvolvimento apropriados frente à oferta nutricional adequada (BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

Responsável por regular funções fisiológicas essenciais como maturação sexual e reprodução, o eixo gonadotrófico é constituído pelo GnRH, que regula a secreção do FSH e do LH pelos gonadotrofos hipofisários que, por sua vez, agem nas gônadas promovendo a secreção de hormônios gonadais (BEN-SHLOMO; MELMED, 2016).

A prolactina, produzida pelas células lactotróficas da adeno-hipófise, é o hormônio responsável por iniciar e manter a lactação e apresenta seu controle fisiológico coordenado pelo eixo lactotrófico, que apresenta particularidades que o diferenciam dos demais eixos hipotalâmico-hipofisários; a prolactina é o único hormônio hipofisário sob um controle hipotalâmico negativo, visto que, a sua secreção pela hipófise está sob inibição tônica pela dopamina, neurotransmissor hipotalâmico, com aumento importante de sua produção quando da perda dessa inibição, como observado em condições de compressão da haste hipofisária (FREEMAN et al., 2000).

Diferentemente de outros hormônios e eixos hipofisários, um fator liberador de prolactina (PRF) fisiológico ainda não foi identificado. A secreção de prolactina aumenta quando os níveis de dopamina que alcançam a hipófise são reduzidos e um antagonismo

transitório à dopamina promove um efeito estimulatório do TRH sobre a prolactina (FREEMAN et al., 2000).

2.2 Tumores neuroendócrinos da hipófise (PitNETs)

Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) são proliferações neoplásicas monoclonais de células da adeno-hipófise originadas da expansão de células precursoras únicas que possuem uma vantagem proliferativa (ALEXANDER et al., 1990; HERMAN et al., 1990); respondem por 16,7% dos tumores intracranianos, sendo o segundo tipo mais comum após os meningiomas (OSTROM et al., 2019).

As diferentes linhagens celulares hipofisárias podem dar origem a tumores hipofisários que, na maioria das vezes, levam a um quadro de hipersecreção hormonal autônoma. As distintas síndromes hipersecretórias dependem da célula de origem e assim, PitNETs somatotróficos resultam em acromegalia, os corticotróficos levam a doença de Cushing e os lactotróficos promovem hiperprolactinemia, enquanto PitNETs tireotróficos geram hipertireoidismo central. PitNETs gonadotróficos ocasionalmente provocam um quadro clínico como a síndrome de hiperestimulação ovariana em mulheres e, mais comumente, manifestam-se como massas selares com diagnóstico incidental (MELMED, 2020; MOLITCH, 2017).

2.2.1 Epidemiologia dos tumores neuroendócrinos da hipófise

O diagnóstico dos PitNETs pode ocorrer de forma incidental, quando não suspeitados em uma investigação inicial por causas não relacionadas e, menos frequentemente, a partir de um quadro clínico decorrente da hipersecreção hormonal e/ou por uma ação direta de

compressão local, sendo considerados como PitNETs clinicamente evidentes (FREDA et al., 2011; MOLITCH, 2008).

A maior e mais atual base de dados envolvendo os PitNETs é o *Central Brain Tumor Registry of The United States* (CBTRUS). Em seu mais recente relatório, que se estende dos anos 2012 a 2016, lesões hipofisárias apresentaram uma incidência de 4,07 casos por 100.000 habitantes/ano e PitNETs histologicamente confirmados, uma incidência de 3,23 e 3,84 casos por 100.000 habitantes/ano nos sexos masculino e feminino, respectivamente (OSTROM et al., 2019).

Para além dos dados do CBTRUS, uma série de estudos de incidência referentes a populações da Europa e das Américas do Norte e do Sul evidenciam uma incidência média de PitNETs em torno de 5,1 casos por 100.000 habitantes/ano, variando de 3,9 a 7,4 casos por 100.000 habitantes/ano (AGUSTSSON et al., 2015; AL-DAHMANI et al., 2015; FAINSTEIN DAY et al., 2016; GRUPPETTA; MERCIECA; VASSALLO, 2013; RAAPPANA et al., 2010; TJÖRNSTRAND et al., 2014). Informações referentes ao período de 1935 até 1968 apontavam para uma incidência anual de 1,85 casos por 100.000 habitantes (PERCY et al., 1972). Os dados mais recentes sobre a incidência de PitNETs explicitam, portanto, uma ocorrência superior ao que era previamente considerado e tornam essa neoplasia uma condição comum (ASA; EZZAT, 2016).

Em PitNETs, estudos recentes demonstram uma prevalência média de 89,1 casos por 100.000 habitantes (variando de 75,7 a 115,6 casos por 100.000 habitantes) ou cerca de 1 caso por 1.106 habitantes. Os prolactinomas foram os subtipos predominantes em mais da metade dos casos, seguidos por PitNETs clinicamente não funcionantes e acromegalia (Quadro 1) (DALY; BECKERS, 2020).

A prevalência de incidentalomas hipofisários na população geral tem sido estimada por meio de estudos de necropsia em hipófise de indivíduos cuja causa de morte não foi relacionada a enfermidades hipofisárias, assim como por estudos de imagem neurorradiológica. Os dados de necropsia têm demonstrado que PitNETs assintomáticos ocorrem em torno de 10,7% to 14,4% de indivíduos (EZZAT et al., 2004; MOLITCH, 2012). Na compilação realizada por Molitch, PitNETs foram encontrados em 1,5% a 31% das hipófises de indivíduos insuspeitos para doenças hipofisárias em vida, com uma frequência média de 10,7%, em um total de 19.387 hipófises examinadas (MOLITCH, 2012); já as investigações por imagem realizadas em

indivíduos sem doença hipofisária conhecida demonstraram uma prevalência de PitNETs de 22.5% em uma revisão sistemática realizada por Ezzat e colaboradores (EZZAT et al., 2004).

Quadro 1: Estudos de prevalência de tumores neuroendócrinos hipofisários (PitNETs) clinicamente evidentes na população.

Referência, ano	Prevalência	Prevalência/100,000	F (%)	Macro (%)	PRL (%)	NF (%)	GH (%)	CD (%)	Outros (%)
Daly et al, 2006	1/1064	94.0	67.6	42.6	66.2	14.7	13.2	5.9	
Fontana e Gaillard, 2009	1/1241	80.6	73.0	ND	56.0	30.0	9.0	5.0	
Fernandez et al, 2010	1/1288	77.6	66.7	41.3	57.1	28.6	11.1	1.6	1.6
Gruppetta et al, 2013	1/1322	75.7	69.6	43,4	46.2	34.2	16.5	2.2	0.94
Agustsson et al, 2015	1/865	115.6	62.4	54.8	47.1	35.8	11.8	5.4	
Al-Dahmani et al, 2015	1/1128	82.2	62.2	56.9	41.0	48.0	6.5	4.5	
Fainstein-Day et al, 2016	1/1023	97.8	77.3	48.0	57.5	21.9	14.5	6.1	
	1/1106	89.1	68.4	47,8	53.0	30.5	11.8	4.4	1.3 ^a

Legenda: F: feminino; Macro: macrotumores; PRL: prolactinomas; NF: PitNETs não funcionantes; GH: acromegalia; CD: doença de Cushing; Outros: PitNETs secretores de TSH ou não classificados. ^a arredondamento pode elevar percentagem a mais de 100%. A última linha do quadro informa a média dos dados demonstrados. Dados obtidos das referências (AGUSTSSON *et al.*, 2015; AL-DAHMANI *et al.*, 2015; DALY *et al.*, 2006; FAINSTEIN DAY *et al.*, 2016; FERNANDEZ; KARAVITAKI; WASS, 2010; FONTANA; GAILLARD, 2009; GRUPPETTA; MERCIECA; VASSALLO, 2013). Adaptado de (DALY; BECKERS, 2020).

2.2.2 Patogênese dos tumores neuroendócrinos da hipófise

Frente à correlação inconsistente de classificações histopatológicas tradicionais com a história natural dos tumores hipofisários, esforços têm sido direcionados para o entendimento das origens celulares e genéticas dos PitNETs (BI; LARSEN; DUNN, 2018). Algumas síndromes hereditárias com tumores hipofisários isolados ou associados a outras neoplasias como a *familial isolated pituitary adenomas* (FIPA), neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (MEN1) e 4 (MEN4) e complexo de Carney estão bem definidas e têm sido associadas a

mutações germinativas nos genes AIP, MEN1, CDKN1B e PRKARIA, respectivamente (MARQUES; KORBONITS, 2017). A despeito da identificação das mesmas, a patogênese da vasta maioria dos PitNETS permanece desconhecida, visto que estas mutações germinativas respondem por cerca de apenas 5% dos PitNETs (BARRY; KORBONITS, 2020; MARQUES; KORBONITS, 2017).

Alterações genômicas somáticas têm sido associadas com subtipos tumorais hipofisários específicos. Assim, em torno de um terço de pacientes com PitNETs corticotróficos podem apresentar mutação ativadora no gene *ubiquitin-specific protease 8* (USP8), que ao inibir a degradação lisossomal do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), potente mitógeno envolvido na tumorigênese corticotrófica, promove proliferação celular e invasão tumoral e leva a um aumento da secreção do ACTH (MA et al., 2015; REINCKE et al., 2015; SESTA et al., 2020; WANICHI et al., 2019). Estudos clínicos demonstram que PitNETS com estas mutações apresentam-se menos invasivos e os pacientes apresentam melhores taxas de remissão após a ressecção cirúrgica (LOSA et al., 2019; NEOU et al., 2020; WANICHI et al., 2019).

Em PitNETs somatotróficos, mutações somáticas ativadoras no gene que codifica a subunidade- α da proteína-G estimulatória ($G\alpha$), *guanine nucleotide-activated α -subunit 1* (GNAS1), são identificadas em torno de 30-40% dos pacientes (LANDIS et al., 1989; RONCHI et al., 2016). Essa mutação leva a uma ativação constitutiva da adenilato ciclase e aumento da adenosina mono-fosfato cíclica (cAMP) desencadeando uma cascata de eventos intracelulares que culminam em estímulo à secreção de GH e aumento da proliferação em somatotrofos (RONCHI et al., 2016). A importância clínica desse evento não é clara, visto que alguns estudos não indicam diferenças em resposta à terapia medicamentosa ou recorrência após cirurgia nos acromegálicos com ou sem essa mutação, enquanto outros demonstram características clínicas menos agressivas e melhor resposta medicamentosa dentre os mutados (FREDA et al., 2007; GADELHA; KASUKI; KORBONITS, 2013; NEOU et al., 2020).

Adicionalmente, outra mutação somática recorrente no receptor acoplado a proteína-G (GPCR), a GPR101E308D, foi recentemente identificada e acomete cerca de 4% dos pacientes, sendo implicada como causa de uma nova síndrome de acroegantismo ligado ao X em crianças acromegálicas (TRIVELLIN et al., 2014).

Em geral, mutações recorrentes são incomuns na maioria dos PitNETs esporádicos, o que sugere mecanismos biológicos alternativos que contribuem para a tumorigênese hipofisária,

incluindo variações cromossômicas no número de cópias, rearranjos e alterações epigenéticas; por conseguinte, uma avaliação genética de PitNETs com apresentação não familiar é raramente útil para o manejo desses pacientes (BI et al., 2017).

2.2.3 Classificação dos tumores neuroendócrinos da hipófise

A relevância de uma classificação dos PitNETs reside no objetivo de determinar seu prognóstico e prever resposta às abordagens terapêuticas propostas. A categorização (status funcional) dos tumores hipofisários é comum a todos os tumores de origem neuroendócrina, ou seja, é determinada pelos aspectos clínicos dos pacientes acometidos e não por achados histopatológicos e imuno-histoquímicos pertinentes ao tumor (SCHEITHAUER et al., 2000). Dessa forma, esses tumores são classificados, a partir da sua atividade hormonal *in vivo*, como clinicamente funcionantes e não funcionantes (MELMED, 2020; MOLITCH, 2017).

Dentre os PitNETs clinicamente funcionantes temos os tumores lactotróficos secretores de prolactina que promovem hiperprolactinemia e consequente hipogonadismo; tumores somatotróficos secretores de GH que resultam em gigantismo e acromegalia; os corticotróficos secretores de ACTH levam a doença de Cushing, enquanto PitNETs tirotrófico secretores de TSH geram um quadro de hipertireoidismo de origem central; podemos identificar os raros PitNETs gonadotróficos produtores de FSH e LH que, ocasionalmente, provocam um quadro clínico associado como a síndrome de hiperestimulação ovariana em mulheres e ainda os tumores plurihormonais que podem levar a um quadro clínico resultante de mais de uma síndrome clínica (ASA; PERRY, 2020; MELMED, 2020; MOLITCH, 2017).

O restante dos PitNETs compreende um grande grupo clinicamente não funcionante que pode sintetizar e expressar ou não, hormônios diversos e subunidades de gonadotrofinas. Conquanto apresentem a capacidade para secretar alguns desses hormônios, as quantidades são insuficientes para gerar sinais e sintomas, quando são denominados PitNETs silenciosos, identificados por meio de estudo imuno-histoquímico adicional do produto de exérese hipofisária (DRUMMOND et al., 2019). Esses tumores respondem por cerca de um terço dos

PitNETs clinicamente evidentes; no entanto, mais comumente, manifestam-se como massas selares com diagnóstico incidental (MOLITCH, 2012, 2017).

A avaliação anatomorradiológica da hipófise enseja um método classificatório dos PitNETs baseado em suas dimensões e no grau de invasão local, dados essenciais para o planejamento cirúrgico dessas lesões, mas também com impacto marcante no prognóstico quanto às taxas de persistência e recorrência tumoral (ASIOLI et al., 2019; LELOTTE et al., 2018; RAVEROT et al., 2017).

O exame de imagem por ressonância magnética (RM) propicia uma classificação morfométrica dos tumores como macrotumores para aqueles ≥ 1 cm e como microtumores, quando <1 cm no seu maior diâmetro; quando apresentam dimensões superiores a 4 cm, são denominados gigantes (MELMED, 2020; MOLITCH, 2017; TROUILLAS et al., 2020).

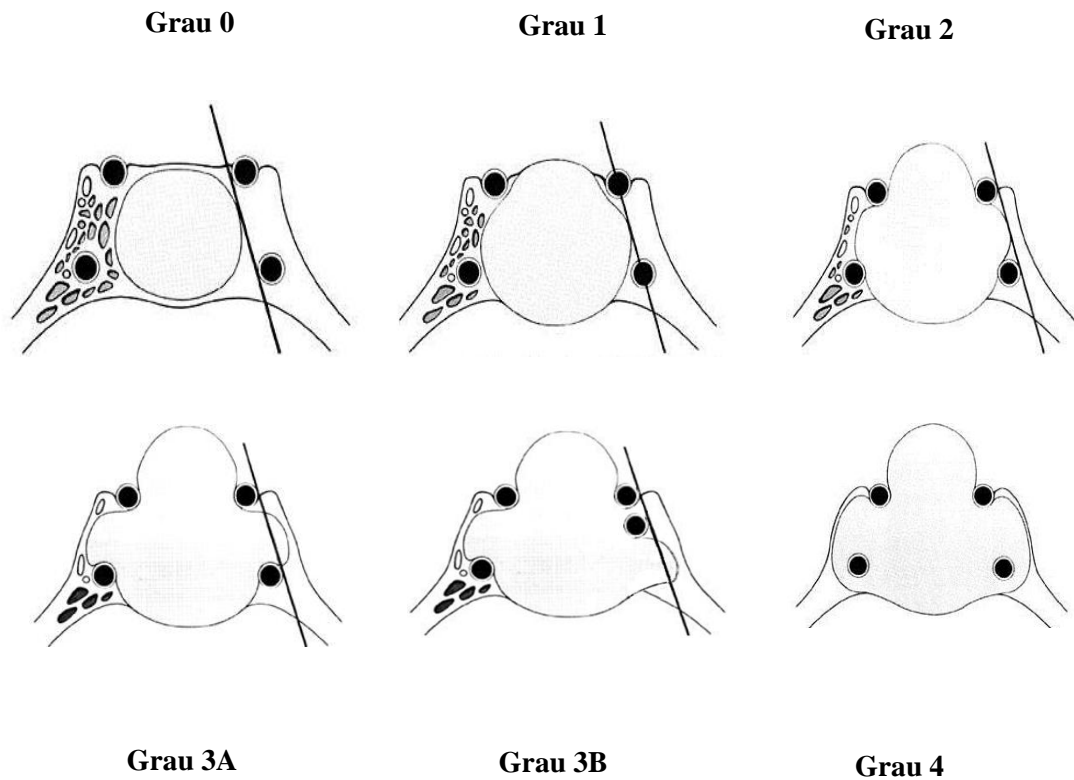
Adicionalmente, a RM aplicada à rotina diagnóstica possibilita o uso de uma classificação neurorradiológica de prognóstico, amplamente utilizada, conhecida como classificação de Knosp, a partir da avaliação da invasão dos seios cavernosos (KNOSP et al., 1993). Nessa classificação, recentemente modificada pelo mesmo grupo, em um corte coronal da região selar, utiliza-se a artéria carótida interna (ACI) como um marco radiológico do qual é traçada uma linha hipotética intercarotídea que se estende dos centros dos segmentos intra e supracavernosos dessa artéria e linhas tangentes às paredes medial e lateral desses segmentos (FIGURA 3) (MICKO et al., 2015).

Os tumores verdadeiramente invasivos, graus 3B e 4 da classificação de Knosp modificada, assim como os tumores gigantes, são claramente mais difíceis de ressecar completamente e a persistência ou recidiva tumoral constituem a regra (TROUILLAS et al., 2020).

Em um momento posterior à abordagem inicial dos PitNETs, em caso de terapia cirúrgica, os aspectos histopatológicos das lesões passam a desempenhar um papel relevante no direcionamento terapêutico adicional. O advento da investigação imuno-histoquímica propiciou um grande progresso na patologia hipofisária e, por meio de anticorpos altamente específicos, permitiu identificar a expressão hormonal por células de espécimes tumorais, de forma que a classificação dos tumores hipofisários é baseada, atualmente, no uso de características imunohistoquímicas de células tumorais; de uma perspectiva clínica, a atividade hormonal é a base para o diagnóstico e para a terapia e uma classificação pelo tipo celular é determinada por

uma combinação de fatores de transcrição, conteúdo hormonal e outros marcadores como a queratina (ASA; PERRY, 2020).

Figura 3. Classificação de Knosp modificada



Legenda: Grau 0 representa anatomia normal do seio cavernoso. No grau 1 o tumor comprime a parede medial do seio cavernoso, mas não ultrapassa o limite da linha intercarotídea. Grau 2: o tumor ultrapassa o limite da linha intercarotídea, mas não excede a margem lateral da artéria carótida interna. Grau 3A: o tumor se estende lateralmente à artéria carótida interna, no compartimento superior dos seios cavernosos. Grau 3B: o tumor se estende lateralmente à artéria carótida interna, no compartimento inferior dos seios cavernosos. Grau 4: o tumor envolve totalmente a artéria carótida intracavernosa. Adaptado de: KNOSP et al. (1993) e MICKO et al. (2015).

Uma classificação ideal para os PitNETs maximiza a capacidade de refletir características clínicas e morfológicas; as manifestações endócrinas e a agressividade desses tumores são comumente relacionadas com fenótipos morfológicos específicos. Dessa forma, as informações provenientes da avaliação imuno-histoquímica, assim como as características clínicas fundamentam uma classificação morfo-funcional dos PitNETs proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e por outros grupos (Quadro 2) (ASA; PERRY, 2020; OSAMURA et al., 2017; TROUILLAS et al., 2020).

Quadro 2: Classificação morfofuncional dos tumores neuroendócrinos hipofisários.

Tipo de tumores hipofisários	Variantes morfológicas	Hormônios hipofisários/outros imunomarcadores	Fatores de transcrição e outros cofatores
Lactotróficos	Esparsamente granulados ^a	PRL	PIT-1, ER- α
	Densamente granulados	PRL	PIT-1, ER- α
	Acidófilos stem cell	PRL, GH (focal e variável)	PIT-1, ER- α
Somatotróficos	Densamente granulados ^a	GH \pm PRL \pm SU- α CQ: difuso	PIT-1
	Esparsamente granulados	GH \pm PRL CQ: corpos fibrosos	PIT-1
	Mamossomatotróficos	GH + PRL (mesmas células) \pm SU- α	PIT-1, ER- α
	Somatotróficos-lactotróficos mistos	GH + PRL (células diferentes) \pm SU- α	PIT-1, ER- α
Tireotróficos		TSH- β , SU- α	PIT-1, GATA-2
Corticotróficos	Densamente granulados ^a	ACTH CQ: difuso	T-PIT
	Esparsamente granulados	ACTH CQ: difuso	T-PIT
	Células de Crooke	ACTH CQ: em anel	T-PIT
Gonadotróficos	Esparsamente granulados	FSH- β , LH- β , SU- α	SF-1, GATA2, ER- α
Imunonegativo (<i>null cell</i>)		Nenhum ou SU- α focal	Nenhum
Plurihormonais	PIT-1 positivo plurihormonal	GH, PRL, TSH- β \pm SU- α	PIT-1
	Combinações imuno-histoquímicas não usuais	Várias combinações GH \pm TSH \pm PRL	Variável
Tumores duplos	Tumores distintos	PRL/ACTH	PIT-1, TPIT

Legenda: ^a: variante clínica mais comum; PRL: prolactina; PIT-1: fator de transcrição específico da hipófise 1; ER- α : receptor de estrógeno alfa; GH: hormônio do crescimento;

SU- α : subunidade alfa; CQ: citoqueratina CAM5.2; TSH- β : fração beta do hormônio estimulador da tireoide subunidade beta; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; T-PIT: fator *T-box* restrito à célula hipofisária; FSH- β : hormônio folículoestimulante subunidade beta; LH- β : hormônio luteinizante subunidade beta; SF-1: fator esteroideogênico do tipo 1; adaptado de: (OSAMURA *et al.*, 2017; TROUILLAS *et al.*, 2020).

2.3 Carcinoma diferenciado da tireoide (CDT)

O câncer de tireoide compreende um amplo espectro de malignidades que variam de neoplasias de crescimento muito lento e raramente letais até aquelas extremamente agressivas com expectativa de vida muito reduzida; as taxas de mortalidade dessa neoplasia são, de uma forma geral, menores que 2%, mas variam significativamente na dependência dos seus vários tipos histológicos (MAXWELL; SIPOS, 2020). O CDT é derivado das células foliculares tireoideanas e compreende os tipos papilífero, folicular e de células de Hurthle que são geralmente associados a um prognóstico muito favorável com taxas de sobrevida muito elevadas (SEIB; SOSA, 2019) (Quadro 3). O carcinoma papilífero da tireoide (CPT), mais especificamente, responde por mais de 90% dos casos novos de câncer de tireoide com uma sobrevida estimada em 5 anos superior a 99% (SEIB; SOSA, 2019).

2.3.1 Epidemiologia do carcinoma diferenciado da tireoide

O câncer de tireoide, a neoplasia maligna endócrina mais comum e a quinta dentre todos os tipos de cânceres em mulheres, compreende cerca de 3,1% de todos os diagnósticos de câncer em todo o mundo (BRAY et al., 2018a). Essa neoplasia acomete três vezes mais mulheres que homens, sendo mais comumente diagnosticada em adultos de 45 a 54 anos (BRAY et al., 2018a; LI; MASO; VACCARELLA, 2020).

A incidência anual do câncer de tireoide varia por área geográfica, faixa etária e sexo; no entanto, uma taxa de incidência crescente nas últimas décadas é um achado comum a todas as regiões geográficas do globo, ainda que com padrões distintos (LA VECCHIA et al., 2015; LI; MASO; VACCARELLA, 2020; VACCARELLA et al., 2016).

Os dados do programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) do Instituto Nacional do Câncer nos EUA demonstram que a incidência do câncer de tireoide aumentou

progressivamente ao longo dos últimos cinquenta anos, com uma média de 3,6% ao ano, partindo de uma taxa de 4,6 casos por 100.000 mil habitantes em 1974-1977 para 14,4 casos por 100.000 habitantes em 2010-2013, embora mais recentemente tenha estabilizado ou apresentado uma leve queda variando de 14,9 para 13,7 casos por 100.000 habitantes no período 2009-2015 e 2015-2017, respectivamente (LEE et al., 2020; LIM et al., 2017). Essa incidência aumentada do câncer de tireoide ocorre às custas do CPT, visto que a incidência de outros tipos histológicos permanece estável ao longo das décadas (ASCHEBROOK-KILFOY et al., 2013; LIM et al., 2017).

O aumento de incidência do CPT é comumente atribuído ao fenômeno do excesso de diagnóstico que resulta da disponibilidade aumentada e melhoria técnica de exames diagnósticos de imagem em um contexto relacionado ou não à investigação de tireoidopatia, como a RM, tomografia computadorizada (TC) e doppler de carótidas, mas também por programas de rastreio utilizando ultrassonografia (US) de glândula tireoide. Todas essas práticas clínicas levam à descoberta de lesões incidentais na tireoide e consequente investigação por meio do procedimento de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (AHN; KIM; WELCH, 2014; DAVIES; WELCH, 2006; VACCARELLA et al., 2016).

Quadro 3: Classificação dos tumores malignos da tireoide de origem epitelial

CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE	
CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE	
Variante clássica	Variante de células claras
Variante folicular	Variante “ <i>spindle-cell</i> ”
Variante de células altas	Variante oncocítica
Variante de células colunares	Variante Warthin-símile
Variante esclerosante difusa	Variante cribriforme-morular
Variante sólida/trabecular	Variante estroma fasciíte-nodular símile
Variante encapsulada	Variante microcarcinoma papilífero
Variante “ <i>hobnail</i> ”	Variante macrofolicular
CARCINOMA FOLICULAR DA TIREOIDE	
Minimamente invasivo	Encapsulada angio-invasivo
Francamente invasivo	
CARCINOMA DE CÉLULAS DE HURTHLE	
CARCINOMA POUCO DIFERENCIADO	
CARCINOMA ANÁPLÁSICO DA TIREOIDE	
CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE	
OUTROS TUMORES MALIGNOS DA TIREOIDE	

Fonte: Adaptado (LIVOLSI; MONTONE; BALOCH, 2019; LLOYD et al., 2017).

Um estudo de meta-análise incluindo 12.834 necropsias demonstrou a presença de CDT incidental em 11,2% dos casos, prevalência cerca de 1.000 vezes maior do que o diagnosticado clinicamente (FURUYA-KANAMORI et al., 2016). Adicionalmente, a incidência aumentada do CDT ocorre, sobretudo, às custas de pequenos tumores, com 49% desses medindo ≤ 1 cm, com a mortalidade global por câncer de tireoide permanecendo estável nas últimas décadas (DAVIES; WELCH, 2006; LA VECCHIA et al., 2015; LI; BRITO; VACCARELLA, 2020). Todos esses dados corroboram a hipótese de um excesso de diagnóstico como implicado na elevada incidência do CDT ao longo do tempo.

Por outro lado, análises muito recentes do SEER, ao confirmar um aumento da incidência de pequenos tumores, identifica, da mesma forma, um aumento da incidência de CDT em tumores de todos os tamanhos, inclusive em carcinomas papilíferos em estágio avançado e ≥ 5 cm, com incremento de 3,5% ao ano; adicionalmente, um aumento de mortalidade por CDT foi observado no período 1994-2013, com dados que apontam como principais responsáveis por essa elevação tumores maiores e em estágios mais avançados (LIM et al., 2017). Portanto, evidências crescentes subsidiam um aumento real da incidência e mortalidade do câncer de tireoide, para além do excesso diagnóstico observado, levantando a hipótese que outras causas e/ou alterações na prevalência de fatores de risco modificáveis possam estar implicados nesses achados epidemiológicos (KIM; GOSNELL; ROMAN, 2020; KITAHARA; SOSA, 2020).

2.3.2 Tumorigênese do carcinoma diferenciado da tireoide

O CDT é uma doença de comportamento indolente e apenas eventualmente apresenta um curso agressivo. Pacientes com carcinomas tireoideanos poderiam se beneficiar de uma terapia mais adequada e assim, os marcadores moleculares podem desempenhar um papel prognóstico importante para o manejo terapêutico. Dessa forma, algumas abordagens auxiliares vêm sendo buscadas como o uso de *microRNAs* e detecção de mutações e rearranjos gênicos (HSIAO; NIKIFOROV, 2019; MAXWELL; SIPOS, 2020).

As alterações genômicas subjacentes à patogênese do CDT têm sido bem caracterizadas e mutações relacionadas a maior parte dos tumores tireoideanos foram identificadas, particularmente, com respeito ao CPT, em 96,5% dos casos em um estudo recente, no qual, esse subtipo apresentou uma baixa frequência de variações somáticas e grande parte das alterações foi relacionada a genes que atuam nas vias *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) e Fosfatidilinositol 3 Quinase (PI3K) (CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2014) (Quadro 4).

A via de sinalização intracelular MAPK leva a fosforilação de várias proteínas, desencadeando alterações na atividade celular que levam ao crescimento, proliferação e apoptose. Mutações oncogênicas em um desses componentes de sinalização podem levar a alterações constitutivas do crescimento e proliferação ou inibição de apoptose celular (Figura 4) (MAXWELL; SIPOS, 2020).

A via MAPK é ativada na maioria dos CDT por meio de uma mutação no gene RAS ou no gene da RAF quinase do tipo B (BRAF) ou por um rearranjo genético no RET/PTC ou NTRK. Tais mutações são mutuamente exclusivas, salvo exceções, sugerindo que a ativação de um componente dessa via é suficiente para desencadear transformação maligna (CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2014; FRATTINI et al., 2004). Interessantemente, drogas direcionadas a essa via MAPK desempenham um papel relevante na terapia do CDT refratário ao radioiodo.

BRAF é uma serina/treonina quinase com papel relevante na via de sinalização MAPK e, quando ativada, regula a diferenciação celular, proliferação e sobrevivência. A variante patogênica BRAFV600E é o oncogene mais comum no CPT esporádico em adultos com uma incidência que varia com a localização geográfica da população e ocorre em 36% a 69% dos casos (KIMURA et al., 2003; PUXEDDU et al., 2004). Esse oncogene tem sido associado com tumores com características mais agressivas e como um preditor de mortalidade em pacientes com CPT (SHEN et al., 2018; TUFANO et al., 2012; XING et al., 2013). Os achados descritos têm gerado crescente interesse na detecção dessa mutação como fator prognóstico com consequente impacto na terapia; todavia, estudos que avaliaram BRAF como preditor independente de risco de recorrência produziram resultados conflitantes (ELISEI et al., 2012; KIM et al., 2012; TUFANO et al., 2012).

Quadro 4: Frequência relativa das principais mutações e fusões gênicas nos tipos mais comuns de carcinoma diferenciado da tireoide.

Tipo de câncer	Mutação	Frequência relativa (%)
CPT	BRAF	35-70
	RET/PTC	10-20
	RAS	10-20
	TERT	10
	NTRK	≤5
CFT	RAS	45
	PAX 8/PPAR γ	25-35
	TERT	10-20
	PIK3CA	<10
	PTEN	<10

Legenda: CPT: carcinoma papilífero da tireoide; CFT: carcinoma folicular da tireoide; Fonte: Adaptado (HSIAO; NIKIFOROV, 2019; MAXWELL; SIPOS, 2020).

De fato, a alta prevalência da mutação BRAF no câncer de tireoide dificulta sua avaliação como um fator prognóstico isolado, visto ser frequentemente detectada em neoplasias com características muito agressivas, mas também em grande número de CPT que se manifestam atualmente como de baixo risco e com excelente prognóstico, de forma que, embora seja um marcador relativamente sensível de recorrência tumoral e mortalidade relacionada ao tumor, carece de especificidade (HAUGEN et al., 2016; PENNA et al., 2017; SEIB; SOSA, 2019).

Mutações recorrentes no promotor do gene *telomerase reverse transcriptase* (TERT) foram descritas nos últimos anos no câncer de tireoide (HUANG et al., 2013; VINAGRE et al., 2014). A função normal da enzima TERT é manter a integridade do cromossomo e a estabilidade genômica, sendo altamente expressa em células germinativas e células tronco, mas não em células somáticas; a perda de telômeros em células somáticas durante a divisão celular resulta em senescência celular, enquanto a reativação da telomerase leva à imortalização da célula por meio de proliferação irrestrita e inativação da senescência (BLASCO, 2005; MOYZIS et al., 1988; PESTANA et al., 2017).

As mutações no promotor do gene TERT são identificadas em carcinomas papilíferos e foliculares da tireoide bem diferenciados, mas apresentam frequência significativamente maior em tumores tireoideanos agressivos como os carcinomas pouco diferenciado e anaplásico (LANDA et al., 2013; LIU et al., 2013; MELO et al., 2014). A presença dessa mutação confere aos CDT um curso clínico mais agressivo, no entanto, estudos realizados a partir de 2014

apresentaram resultados divergentes (DE BIASE et al., 2015; JIN et al., 2016; MELO et al., 2014; NASIRDEN et al., 2016).

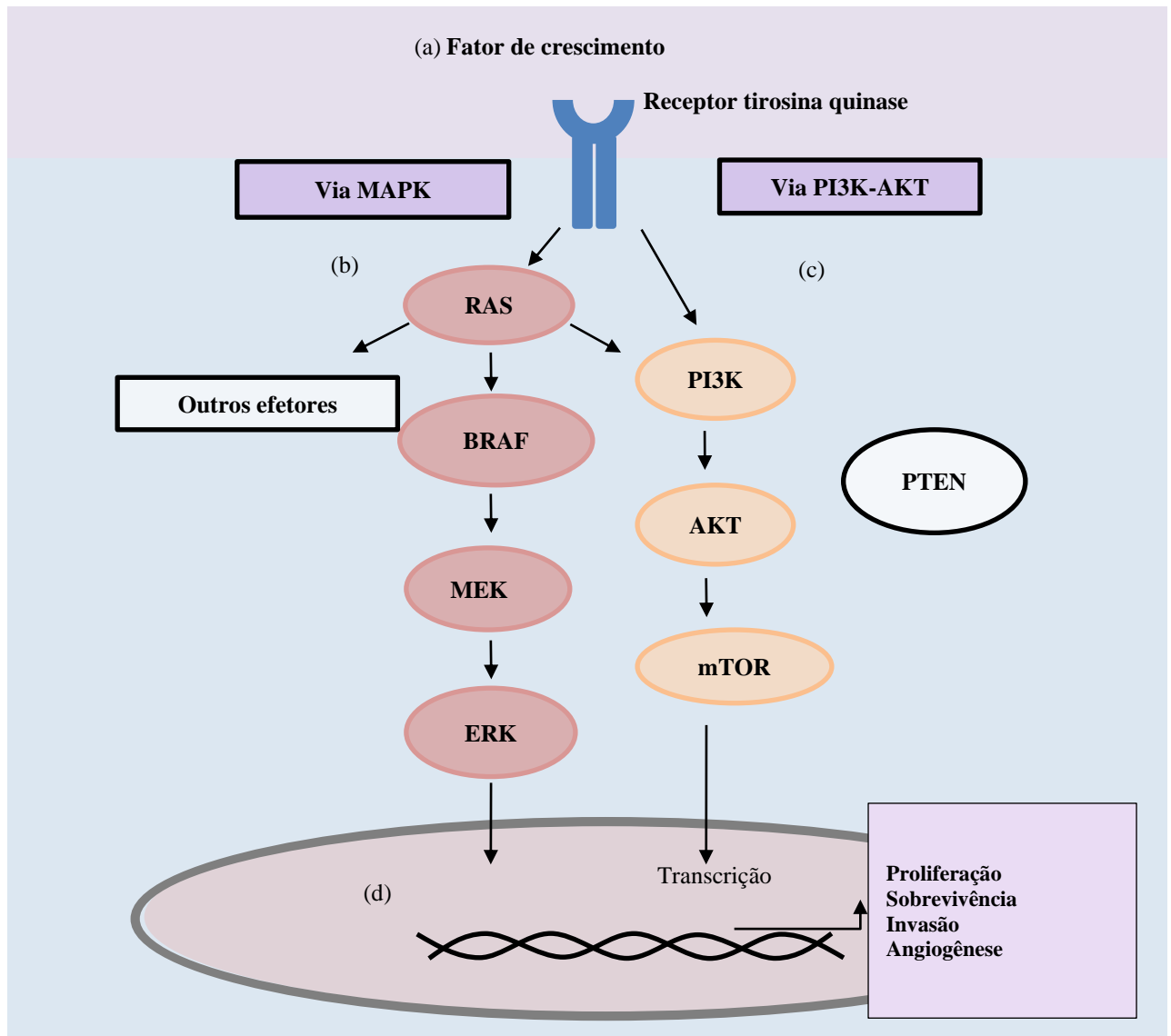
Uma meta-análise recente demonstrou que mutações no promotor do gene TERT raramente ocorrem de forma isolada, sendo frequentemente acompanhadas por mutações BRAF, sugerindo uma possível interação entre a via MAPK e a ativação da telomerase em tumores agressivos (VUONG et al., 2017). De fato, a presença de ambas as mutações confere uma evolução mais agressiva e está associada a taxas mais altas de recorrência e mortalidade no CDT (SONG et al., 2016; VUONG et al., 2017).

O oncogene RAS regula duas vias sinalizadoras implicadas no desenvolvimento do câncer de tireoide, MAPK e PI3K/Akt (Figura 4) (PENNA et al., 2017). Mutações ativadoras nos seus três proto-oncogenes HRAS, NRAS e KRAS podem ser identificadas tanto em adenomas foliculares, quanto em carcinomas da tireoide, predominando em carcinomas papilíferos variante folicular e carcinomas foliculares da tireoide (CFT), conferindo um excelente prognóstico aos mesmos (MEDICI et al., 2015; XING, 2016; ZHU et al., 2003).

Os carcinomas tireoideanos agressivos pouco diferenciado e anaplásico frequentemente apresentam múltiplas mutações, no que diferem dos CDTs, e apresentam mutações adicionais em genes TP53, PIK3CA, dentre outros, além das mutações BRAF e RAS; a presença da mutação TP53 é associada com um comportamento agressivo e, ocasionalmente, acomete pacientes com tumores tireoideanos bem diferenciados, apontando para um curso clínico desfavorável (HSIAO; NIKIFOROV, 2019).

Os rearranjos gênicos também podem ser importantes na patogênese do CPT. Os mais comuns são o RET/PTC1, RET/PTC3, NTRK1 e NTRK3 (HSIAO; NIKIFOROV, 2019; JUNG et al., 2014). O rearranjo gênico PAX8/PPAR γ é visto em uma frequência significativa no CFT, mas também nos adenomas foliculares e variante folicular do CPT (DWIGHT et al., 2003; MARQUES et al., 2002; NIKIFOROVA et al., 2003).

Figura 4: Vias de sinalização intracelular MAPK e PI3K.



Legenda: (a): fatores de crescimento se acoplam ao receptor tirosina quinase e desencadeiam a ativação de (b): MAPK e/ou (c): PI3K-AKT. (d): a sinalização mediada por essas vias promove a transcrição de genes associados a diferentes processos celulares, tais como: proliferação e sobrevivência. Adaptado de: (SOUZA PEREIRA SOBRAL; MAGALHÃES; DOS SANTOS FARIA, 2019).

2.4 Obesidade

A prevalência da obesidade, mensurada pelo índice de massa corporal (IMC), vem aumentando em todo o globo a níveis alarmantes com implicações negativas na saúde humana; a obesidade é associada com e contribui para uma expectativa de vida reduzida, pois aumenta substancialmente o risco para doenças metabólicas como o *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença cardiovascular (DCV) em geral, doença renal, apneia obstrutiva do sono, doenças músculo-esqueléticas, depressão, assim como um grande número de malignidades, dentre outros distúrbios (BRAY et al., 2018b).

2.4.1 Definição de obesidade

A OMS define obesidade como um acúmulo excessivo de gordura que prejudica a saúde e tem adotado o IMC como critério para o seu diagnóstico, propiciando, assim, uma mensuração adequadamente correlacionada com outras medidas de adiposidade e amplamente utilizada em inúmeros estudos ao longo das décadas (PISCHON et al., 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A mensuração do IMC é baseada na observação que o peso corporal é proporcional ao quadrado da altura em adultos com estrutura corporal normal. A OMS e diretrizes médicas nacional e internacional classificam o peso corporal normal e saudável com um IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m², sobrepeso com o IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m² e obesidade é definida com o IMC a partir de 30 kg/m² (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO), 2016; JENSEN et al., 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

2.4.2 Epidemiologia da obesidade

O excesso de peso (obesidade e sobrepeso) é um problema global, afetando países de todas as faixas de renda, crescendo de forma significativa entre aqueles de renda média ou baixa como o Brasil, onde o excesso de peso aflige 60,3% da população adulta, e com maior impacto na população americana, acometendo 71,2% dos adultos com 20 ou mais anos de idade (FRYAR; CARROLL; OGDEN, 2018; IBGE, 2020; NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC), 2017).

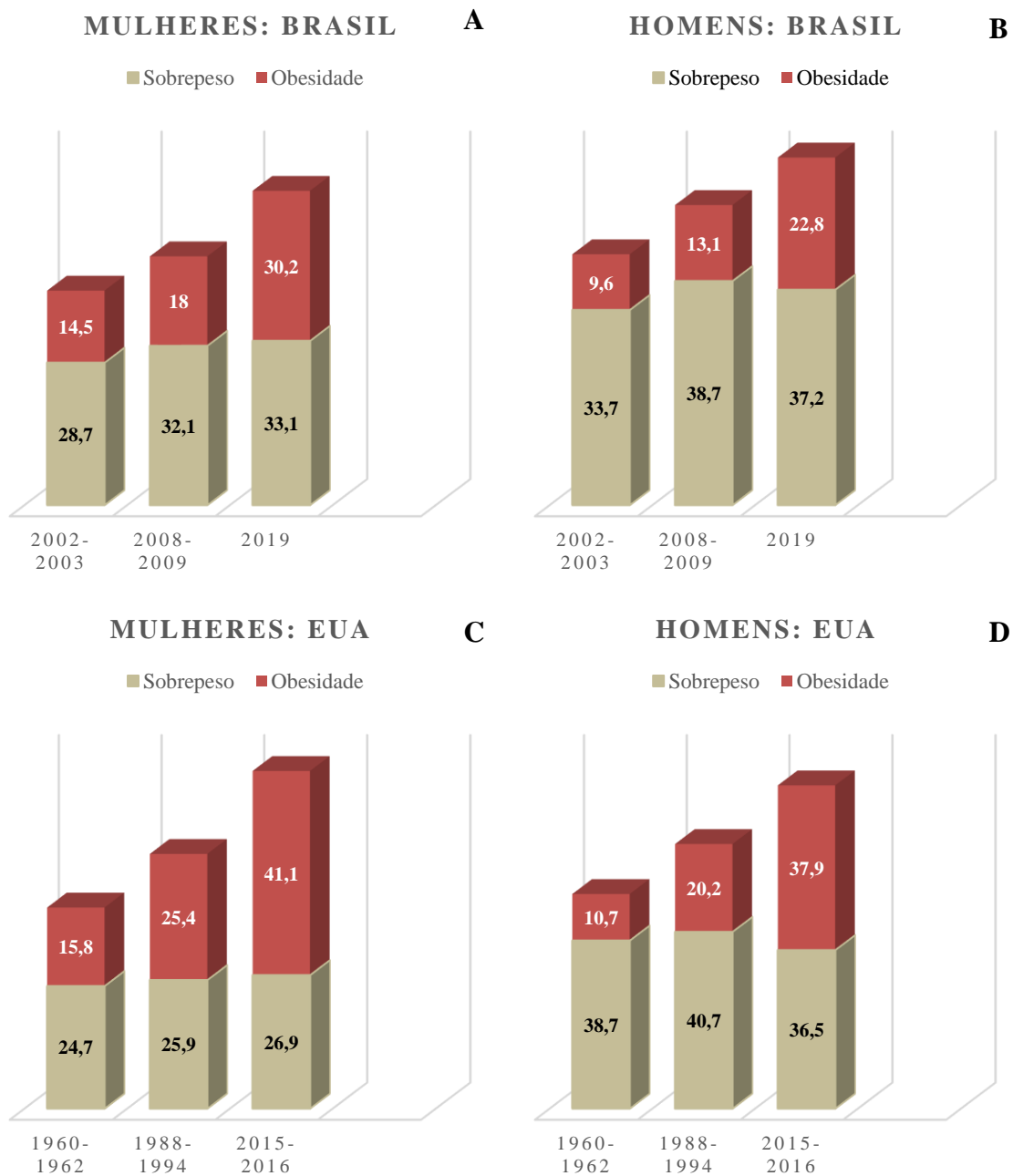
Os dados nacionais mais recentes apontam para um aumento progressivo da obesidade em nosso meio. De acordo com o segundo volume da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019 realizada pelo Instituto Brasileiro em Estatística e Geografia (IBGE), em conjunto com o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, houve um incremento da obesidade de forma marcante no país no período 2003-2019 de 12,2% para 26,8% da população adulta, atingindo 30,2% das mulheres (IBGE, 2020) (Figura 5).

A evolução do perfil antropométrico da população brasileira adulta de 20 anos ou mais de idade é ilustrada na figura 5A e B, que apresenta as estimativas de prevalência de sobrepeso e obesidade calculadas a partir da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), também realizada pelo IBGE, em suas edições de 2002-2003 e 2008-2009, e da PNS, em sua edição de 2019 (IBGE, 2020).

Para levar em conta modificações temporais na estrutura etária da população brasileira e variações na estrutura etária dos estratos populacionais, todas as estimativas calculadas para a POF 2002-2003 e POF 2008-2009 foram padronizadas para a distribuição etária, em cada sexo, para a população em 2019, empregando-se o Método de Padronização Direta (IBGE, 2020).

Na figura 5C e D, os dados de prevalência de sobrepeso e obesidade da população americana adulta de 20 anos ou mais de idade são demonstrados no período de 1960-1962 a 2015-2016 (FRYAR; CARROLL; OGDEN, 2018).

Figura 5. Prevalência* de sobrepeso e obesidade na população adulta com 20 anos ou mais de idade no período de 2003 a 2019 no Brasil e no período de 1960-1962 a 2015-2016 nos EUA.



Legenda: A: Mulheres brasileiras; B: Homens brasileiros; C: Mulheres americanas; D: homens americanos. *Os números demonstrados sobre prevalência são percentuais; EUA: Estados Unidos da América; Fonte: (FRYAR; CARROLL; OGDEN, 2018; IBGE, 2020). Nota: prevalência padronizada segundo a distribuição etária, em cada sexo, da população adulta brasileira em 2019.

2.4.3 Dados antropométricos no diagnóstico da obesidade

O IMC é a medida de adiposidade mais utilizada ao longo do tempo em inúmeros estudos epidemiológicos e reconhecidamente eficaz, por diversas sociedades médicas e pela OMS, em estimar a morbidade relacionada à obesidade e o risco de morte na população (BRAY et al., 2018b; JENSEN et al., 2014). No entanto, é uma medida com reconhecidas limitações para a avaliação de adiposidade em determinados grupos étnicos, extremos das faixas etárias da população e por características fisiológicas em um dado indivíduo (ROSS et al., 2020).

Uma primeira limitação do IMC é a incapacidade para distinguir o peso associado com a massa magra daquele associado com gordura; estudos populacionais demonstram uma alta especificidade do IMC para o diagnóstico da obesidade, às custas de uma baixa sensibilidade para identificar adiposidade, deixando até 50% das pessoas com excesso de gordura sem um diagnóstico adequado (OKORODUDU et al., 2010). Essa limitação é particularmente relacionada aos idosos que, por apresentarem uma massa magra reduzida – sarcopenia – podem ser considerados como de peso adequado e IMC saudável, ainda que com excesso de adiposidade (ROMERO-CORRAL et al., 2008).

Embora métodos eficazes para distinguir massa magra de gordura corporal estejam disponíveis, como a absorciometria com raios-X de dupla energia, são onerosos e, portanto, com pouca aplicabilidade na rotina clínica; outros, de baixo custo, como a bioimpedância, apresentam grande variabilidade interindividual, o que restringe seu uso (BERSTAD et al., 2012; BRAY et al., 2018b).

Um problema adicional do IMC é sua limitação em avaliar a distribuição da gordura corporal, variável que pode apresentar grande impacto no risco metabólico, visto que prediz o desenvolvimento da síndrome metabólica, do DM2 e o risco de mortalidade cardiovascular e total (DESPRÉS, 2012; SAHAKYAN et al., 2015). Assim, a falha do IMC em capturar o risco cardiometabólico em sua totalidade está relacionada ao fato de ser um marcador insuficiente da adiposidade abdominal (ROSS et al., 2020).

Outras técnicas antropométricas estão disponíveis para estimar a distribuição da gordura corporal com destaque para a medida isolada da circunferência abdominal (CA), fortemente

associada com mortalidade cardiovascular e por todas as causas; no entanto, a força dessa associação é melhor demonstrada somente após ajuste para o IMC (JACOBS et al., 2010; PISCHON et al., 2008; SEIDELL, 2010; ZHANG et al., 2008). Assim, o uso da CA enseja um refinamento adicional do risco à saúde caracterizado pelo IMC por incorporar a distribuição do peso na determinação da obesidade, de forma que os estudos vêm demonstrado uma associação muito forte do IMC e da CA para predizer o DM2, a DCV e mortalidade (BALKAU et al., 2007; CERHAN et al., 2014; ROSS et al., 2020).

A OMS e outras instituições recomendam que em indivíduos com IMC entre 25 kg/m^2 e $\leq 35 \text{ kg/m}^2$, mensurações adicionais sejam realizadas para avaliar o diagnóstico de obesidade abdominal, definida por $CA \geq 88 \text{ cm}$ e $\geq 102 \text{ cm}$ em homens e mulheres, respectivamente (JENSEN et al., 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Mais recentemente, tem sido demonstrada a adequabilidade de mensurar a CA com valores de IMC ainda mais baixos, visto que o risco de morbimortalidade parece ser substancialmente aumentado em indivíduos com IMC normal e CA aumentada (PISCHON et al., 2008).

2.4.4 Obesidade e câncer

Um grande volume de dados epidemiológicos tem estabelecido que o excesso de peso, definido, sobretudo, por meio do IMC, é um fator de risco para neoplasias malignas comuns. As evidências epidemiológicas que dão suporte à associação entre o sobrepeso e obesidade e o câncer vêm sendo sistematicamente revisadas por meta-análises de centenas de estudos conduzidos globalmente (LAUBY-SECRETAN et al., 2016; RENEHAN et al., 2008; WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2018). Visto que a prevalência da obesidade cresce a níveis alarmantes em todo o planeta e também em nosso país, o câncer atribuído à obesidade torna-se um problema global de saúde pública (IBGE, 2020; NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC), 2017; SUNG et al., 2019a).

O excesso de peso no indivíduo adulto, de acordo com as revisões mais atuais, aumenta o risco do câncer de mama na pós-menopausa, câncer colorretal, de endométrio, ovário, rim, fígado, vesícula biliar, cárdia gástrico, esôfago e pâncreas (LAUBY-SECRETAN et al., 2016; WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2018). A Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) considera, ainda, haver evidências suficientes para uma associação entre obesidade e meningioma, mieloma múltiplo e câncer de tireoide (Quadro 5) (LAUBY-SECRETAN et al., 2016).

Conquanto fortes evidências de estudos epidemiológicos demonstram um claro efeito prejudicial do excesso de peso sobre a saúde dos indivíduos, os mecanismos biológicos subjacentes são menos compreendidos e diversos são os candidatos a mediadores da associação entre a adiposidade e o risco elevado de câncer. Os mecanismos principais são relacionados ao metabolismo dos hormônios sexuais, à insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) e suas vias de sinalização, às adipocinas e inflamação subclínica sistêmica (CALLE; KAAKS, 2004; RENEHAN; ZWAHLEN; EGGER, 2015).

2.4.4.1 Hipótese dos hormônios sexuais

Essa hipótese envolve mecanismos biológicos que são relacionados principalmente, mas não exclusivamente, a neoplasias do sistema reprodutivo como o câncer de mama no período da pós-menopausa, o câncer de ovário e de endométrio. Em um contexto de excesso de peso, uma conversão aumentada de andrógenos para o estradiol pode ser observada e decorre da atividade aumentada da enzima aromatase no tecido adiposo periférico (CALLE; KAAKS, 2004; PAPPA; ALEVIZAKI, 2014).

Evidências de estudos experimentais são abundantes em demonstrar as ações mitogênicas e mesmo mutagênicas dos estrógenos em células de tecido mamário normal e neoplásico (TRAVIS; KEY, 2003). Adicionalmente, dois grandes estudos clínicos relataram resultados em que o risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa é aumentado naquelas com concentrações sanguíneas mais altas de hormônios sexuais e concentrações

reduzidas de globulina ligada aos hormônios sexuais (SHBG) (KAAKS et al., 2005; KEY et al., 2003).

Quadro 5: Diferentes neoplasias malignas associadas com o excesso de peso e os níveis correspondentes de evidência, de acordo com a IARC e WCRF.

	IARC	WCRF/AICR
Boca, faringe e laringe	Limitada	Provável ^d
Adenocarcinoma do esôfago	Suficiente ^a	Convincente ^c
Cárdia gástrico	Suficiente	Provável
Colorretal	Suficiente	Convincente
Fígado	Suficiente	Convincente
Vesícula biliar	Suficiente	Provável
Pâncreas	Suficiente	Convincente
Mama (pós-menopausa)	Suficiente	Convincente
Endométrio	Suficiente	Convincente
Ovários	Suficiente	Provável
Colo uterino	Limitada ^b	Limitada ^e
Próstata (avançado)	Limitada	Provável
Rim	Suficiente	Convincente
Tireoide	Suficiente	Não avaliado
Mieloma múltiplo	Suficiente	Não avaliado
Meningioma	Suficiente	Não avaliado
Linfoma B (difuso, grandes células)	Limitada	Não avaliado
Mama (homens)	Limitada	Não avaliado

Legenda: IARC: Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer; WCRF/AICR: Fundo Mundial para pesquisa sobre o câncer/Instituto Americano para Pesquisa sobre o Câncer. ^a: evidência suficiente indica que a IARC considera que uma relação preventiva foi estabelecida entre a intervenção (nesse caso, a ausência de excesso de gordura corporal) e o risco de câncer em humanos. ^b: evidência limitada indica que um risco reduzido de câncer está associado à intervenção para a qual um efeito preventivo é considerado confiável pelo IARC, mas o acaso, o viés ou a confusão não podem ser descartados com confiança. ^c: convincente: a evidência é forte o suficiente para o WCRF e subsidia a avaliação de uma relação causal, o que justifica fazer recomendações destinadas a reduzir o risco de câncer. ^d: provável: a evidência é forte o suficiente e subsidia a avaliação de uma relação causal provável, que geralmente justifica objetivos e recomendações destinadas a reduzir o risco de câncer. ^e: limitada: a evidência é inadequada para subsidiar uma relação causal provável ou convincente, sendo limitada para justificar fazer recomendações específicas de saúde pública.

Fonte: (FRIEDENREICH *et al.*, 2020; LAUBY-SECRETAN *et al.*, 2016; WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2018).

Estudos experimentais demonstram a presença de receptores de estrógeno em células tireoideanas malignas e dão suporte ao efeito mitogênico desse hormônio no câncer de tireoide;

adicionalmente, uma análise agrupada de estudos clínicos sugere um risco discretamente elevado dessa neoplasia em mulheres recebendo contraceptivos orais, que decresce após descontinuação (LA VECCHIA et al., 1999; MANOLE et al., 2001).

2.4.4.2 Hipótese da resistência à insulina e IGFs

Níveis circulantes de insulina são positivamente correlacionados com o IMC e, via de regra, indivíduos obesos apresentam RI (REAVEN, 2011). A RI e hiperinsulinemia podem contribuir para o desenvolvimento do câncer por uma ação direta, em decorrência de suas propriedades mitogênicas e antiapoptóticas e por meio do IGF-1, onde a hiperinsulinemia prolongada reduz a produção das IGFBP1 e IGFBP2, resultando em níveis elevados de IGF-1 livre (GIOVANNUCCI, 1995).

A ativação dos receptores de insulina (IR) e de IGF-1 (IGF-1R) desencadeia cascatas de sinalização intracelular relacionadas ao câncer, PI3K/AKT e MAPK, requeridas para mitogênese, antiapoptose e angiogênese, que favorecem o desenvolvimento e disseminação tumoral (FRASCA et al., 2008; POLLAK, 2012). Assim, a RI/hiperinsulinemia e o sistema IGF têm sido propostos como partes de um mecanismo biológico subjacente ao risco de câncer na obesidade (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010).

Alguns dados disponíveis demonstram que níveis elevados de insulina foram associados com um aumento do risco de câncer endometrial, o que torna possível uma ação indireta adicional desse hormônio, pois ao suprimir a expressão da SHBG, aumenta os níveis plasmáticos do estrogênio biodisponível (GUNTER et al., 2008; KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002). Recentemente, um grande estudo de randomização mendeliana, com população de ancestralidade europeia, forneceu evidências que reforçam os dados epidemiológicos de uma associação causal entre os níveis elevados de insulina e risco aumentado para câncer endometrial (NEAD et al., 2015).

Os sistemas relacionados à insulina e IGF-1R são complexos, com receptores híbridos para insulina e IGF-1 que se ligam a estas moléculas, enquanto o IR apresenta duas isoformas IR-A e IR-B; a isoforma IR-A tende a ser exclusiva para a maior parte das neoplasias comuns em adultos e apresenta maior afinidade com o IGF-1. Dessa forma, muitas das ações que promovem o crescimento tumoral via IR-A podem ser mediadas por IGF-1 em detrimento da insulina (RENEHAN; ZWAHLEN; EGGER, 2015).

2.4.4.3 Hipótese das adipocinas e inflamação subclínica sistêmica

Está bem estabelecido que o tecido adiposo produz um grande número de hormônios, denominados adipocinas, que fazem a mediação das consequências metabólicas e inflamatórias da obesidade (TILG; MOSCHEN, 2006). Adiponectina e leptina são as mais abundantes e mais estudadas no contexto do risco de câncer e são relacionadas com o sistema inflamatório, com a leptina apresentando potente ação inflamatória, enquanto a adiponectina apresenta uma atividade antagonista à leptina (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010).

A leptina atua suprimindo o apetite e apresenta concentrações sistêmicas proporcionais à quantidade de gordura corporal; desempenha um papel potencialmente relevante para o desenvolvimento do câncer, com uma ação mitogênica em linhagens de células malignas mamárias, colônicas e de próstata, e ações antiapoptótica e pró-angiogênica adicionais (BRAY, 2002; GAROFALO; SURMACZ, 2006; ROSE; KOMNINO; STEPHENSON, 2004). O receptor de leptina (LR) ativa vias de sinalização intracelular como a PI3K, a MAPK e a via *signal transducer and activator of transcription* (STAT), todas envolvidas criticamente em processos de proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010).

Estudos epidemiológicos que avaliaram a associação entre as concentrações séricas de leptina e o risco de câncer apresentaram resultados inconsistentes (RENEHAN; ROBERTS; DIVE, 2008). Recentemente, uma meta-análise de seis estudos prospectivos apontou altas

concentrações circulantes de leptina como associadas a um risco mais alto de câncer colorretal (JOSHI; KIM; LEE, 2014).

A adiponectina apresenta concentrações séricas negativamente correlacionadas com o IMC e pode ser suprimida por insulina e estrógenos, comumente elevados em indivíduos com excesso de peso (FASSHAEUER et al., 2002). Pode apresentar efeitos indiretos, sensibilizando as células à insulina por meio de sua ação anti-inflamatória, e agir diretamente, sequestrando fatores de crescimento em nível pré-receptor ou acoplando-se aos receptores de adiponectina 1 e 2 (ADIPOR1 e 2) (DALAMAGA; DIAKOPOULOS; MANTZOROS, 2012).

O excesso de peso é associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau (subclínico), visto que a expansão do tecido adiposo e consequente infiltração macrofágica induz a produção de citocinas, com aumento das concentrações circulantes do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas -1 β (IL-1 β), -6 (IL-6) e -8 (IL8), com estímulo à produção hepática de proteínas de fase aguda, tais como a proteína C reativa (PCR) (TILG; MOSCHEN, 2006; WEISBERG et al., 2003).

A PCR é, em decorrência da disponibilidade de ensaios padronizados e de sua estabilidade temporal, o mais estudado dentre os marcadores inflamatórios (NIMPTSCH; KONIGORSKI; PISCHON, 2019). Dados epidemiológicos evidenciam uma associação de níveis elevados de PCR com o câncer de endométrio e de ovário, com resultados mais heterogêneos observados com o câncer de mama (CHAN et al., 2015; DOSSUS et al., 2010; OSE et al., 2015).

Mais especificamente com respeito ao câncer colorretal, meta-análises com um número expressivo de estudos prospectivos demonstraram que concentrações mais altas de PCR foram associadas com risco moderadamente mais alto dessa neoplasia (TSILIDIS et al., 2008; ZHOU et al., 2014). Em um estudo de randomização mendeliana no *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), indivíduos portadores de variantes genéticas PCR associadas com concentrações mais elevadas de PCR ao longo da vida apresentaram risco mais alto de câncer colorretal, reforçando a hipótese de que uma PCR elevada apresenta envolvimento direto na carcinogênese colorretal (NIMPTSCH et al., 2015).

2.4.5 Obesidade e carcinoma diferenciado da tireoide

O excesso de peso é um fator de risco estabelecido para a carcinogênese humana, sendo associado a um número importante de doenças malignas como o câncer de tireoide (LAUBY-SECRETAN et al., 2016) (Quadro 5). É visível o incremento global da obesidade nas últimas décadas, concomitante ao aumento da incidência do CDT igualmente observado no mesmo período (FRYAR; CARROLL; OGDEN, 2018; LI; MASO; VACCARELLA, 2020; NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC), 2017).

É importante destacar que o aumento observado da incidência do CDT não decorre somente de um excesso diagnóstico, mas também de um aumento real, visto que ocorre com nódulos de todos os tamanhos e em estágios avançados da doença, como mais amplamente discutido em “Epidemiologia do Carcinoma diferenciado da tireoide” (KITAHARA et al., 2020; LIM et al., 2017; ZHAO et al., 2019).

Estudos observacionais caso-controle e de coorte das últimas décadas, compilados em meta-análises, vêm demonstrando uma associação positiva entre adiposidade e o câncer de tireoide (KITAHARA et al., 2016; SCHMID et al., 2015); uma meta-análise publicada em 2015 avaliou 21 estudos identificados até outubro de 2014, com dados sobre 12.199 casos de câncer de tireoide, e demonstrou um aumento significativo do risco desse câncer, da ordem de 25% e de 55% em indivíduos com sobrepeso e obesos, respectivamente, quando comparados com aqueles apresentando peso normal (SCHMID et al., 2015).

Posteriormente, em uma análise agrupada de 22 estudos de coorte prospectivos e que envolveu uma população de mais de dois milhões de indivíduos dos EUA, Europa e Ásia, a incidência do câncer de tireoide foi relacionada ao IMC, dentre outros parâmetros; em seguimento médio de mais de 10 anos, 2.996 casos de câncer de tireoide foram diagnosticados, dentre os quais, 73% eram CPT. O IMC foi positivamente associado com a incidência do câncer de tireoide, com uma razão de riscos (intervalo de confiança a 95% [IC 95%]) para o IMC (por incremento de 5 kg/m²) de 1,06 (1,02-1,10) (KITAHARA et al., 2016).

O grande volume de dados epidemiológicos derivados das meta-análises publicadas nos anos 2015-2016, entre outros achados na literatura, subsidiaram a IARC a declarar, no ano de

2016, haver evidências suficientes para um papel patogênico da obesidade no risco de câncer de tireoide (LAUBY-SECRETAN et al., 2016).

Estudos subsequentes envolvendo, da mesma forma, grande número de participantes têm investigado essa relação entre o excesso de peso e o câncer de tireoide, evidenciando uma crescente associação positiva entre essas variáveis (HE et al., 2019; KIM et al., 2020; KITAHARA et al., 2020; KWON; HAN; PARK, 2019; SON et al., 2018).

Dados do Serviço Nacional de Seguro Saúde da Coreia (NHIS) com mais de 350 mil indivíduos adultos demonstraram um aumento significativo do risco do câncer de tireoide, com o incremento do IMC em homens e mulheres, de forma que a razão de riscos (IC 95%) para obesos foi de 1,23 (1,13-1,34) em comparação com o grupo de peso normal (SON et al., 2018). Um outro estudo, utilizando a mesma base de dados de forma retrospectiva e analisando mais de 11 milhões de adultos, identificou uma associação do IMC e da alteração do peso com o câncer de tireoide incidente, que acometeu mais de 50 mil indivíduos; aqueles que eram magros e se tornaram obesos apresentaram uma incidência significativamente mais alta do câncer de tireoide com uma razão de riscos (IC 95%) de 1,17 (1,13–1,22) em mulheres (KWON; HAN; PARK, 2019).

Em um estudo caso-controle em grande escala com cerca de 1.500 casos e mais de 15 mil controles adultos, também realizado na República da Coreia, foi demonstrado que indivíduos com um IMC ≥ 25 kg/m² na idade de 18 anos apresentaram um risco mais alto de desenvolver CPT quando comparado com aqueles com IMC < 23 kg/m², com uma *odds ratio* (OR) (IC 95%) de 4,31 (3,57-5,22) (KIM et al., 2020). Outra investigação com o mesmo desenho e envolvendo 10.688 pacientes com CDT e com 11.858 controles demonstrou um aumento significativo no risco de CDT a cada incremento de 5 kg/m² no IMC em ambos os sexos, excetuando homens com mais de 50 anos de idade. Mulheres apresentaram uma OR (IC 95%) de 1,15 (1,03-1,27) e 1,29 (1,09-1,52) para CDT em caso de sobrepeso e obesidade, respectivamente (HE et al., 2019).

Mais recentemente, Kitahara e colaboradores avaliaram a relação entre o excesso de peso e a incidência do CPT, durante o período de 1995 a 2015, em uma grande base de dados dos EUA, envolvendo cerca de 450.000 indivíduos, com 604 casos dessa neoplasia observados. O risco para o CPT foi aumentado para os participantes com sobrepeso e obesidade, com uma razão de riscos (IC 95%) de 1,26 (1,05-1,52) e 1,30 (1,05-1,62), respectivamente, quando comparados com aqueles de peso normal; quando os obesos graves foram analisados

separadamente, a razão de riscos foi muito elevada, de 1,93 (1,15-3,22). Os autores desse estudo estimaram que cerca de 16% de todos os CPTs (63% de grandes CPTs), no período, decorreram do excesso de peso (KITAHARA et al., 2020).

Quando os mediadores carcinogênicos do estado de excesso de peso são avaliados em relação ao CDT, nos deparamos com informações limitadas. As evidências relacionadas à RI/hiperinsulinemia são majoritariamente indiretas e derivam de estudos que avaliam medidas de adiposidade visceral como a CA e a relação circunferência abdominal-quadril (RCQ), indicadores consistentes de RI (PISCHON et al., 2008; ROSS et al., 2020). A meta-análise de Schmid e colaboradores demonstrou que cada 5 cm de aumento na CA e 0,1 unidade de aumento na RCQ foram associados com um aumento de 5% e 14% de risco de câncer de tireoide, respectivamente (SCHMID et al., 2015); em análise agrupada, já citada, de Kitahara e colaboradores, a CA (por incremento de 5 cm) foi positivamente associada com risco aumentado de câncer de tireoide com uma razão de riscos de 1,03 (1,01-1,05) (KITAHARA et al., 2016).

Estudos que avaliaram diretamente a relação entre RI/hiperinsulinemia e câncer de tireoide são incomuns; um pequeno estudo envolvendo 20 casos de CDT e 20 indivíduos controle demonstrou uma prevalência significativamente aumentada de RI em pacientes com CDT (REZZÓNICO et al., 2009); em outra investigação semelhante, envolvendo um grande número de participantes, 735 pacientes do sexo feminino com CPT e 537 controles foram avaliados e a prevalência de CPT foi significativamente correlacionada com hiperinsulinemia e RI, com OR de 2,88 e 4,07, respectivamente (BAE et al., 2016).

Em revisão sistemática e meta-análise da literatura envolvendo seis estudos com 16.958 pacientes e 1.397 casos de câncer de tireoide (1069 CPT e 228 CDT), os resultados indicaram uma associação significativa de RI com incidência aumentada de CPT com risco relativo (RR) de 2,55 (IC 95% 1,96-3,31) (YIN et al., 2018).

As evidências disponíveis para leptina e PCR são escassas e provém, essencialmente, de estudos de caso-controle, com resultados algo divergentes. Em investigação do tipo caso-controle aninhada no estudo EPIC, que incluiu 475 casos incidentes de câncer de tireoide e 1016 controles, leptina e PCR não foram associadas ao risco dessa neoplasia (DOSSUS et al., 2018); por outro lado, uma meta-análise recentemente publicada de estudos caso-controle evidenciou uma forte associação somente entre níveis teciduais elevados de leptina e câncer de tireoide com uma OR de 12,21 (IC 95%: 3,36-44,40) (ZHAO et al., 2020).

2.4.6 Tumores neuroendócrinos da hipófise e carcinoma diferenciado da tireoide

Os PitNETs compõem um grupo de tumores pouco estudados em relação a uma associação com outras neoplasias nos diferentes órgãos do corpo humano. Exceção a essa regra, a acromegalia, embora intensamente investigada, continua envolta em um debate aparentemente interminável sobre uma relação causal com uma gama de neoplasias malignas (JENKINS; BESSER, 2001; MELMED, 2001).

Estudos observacionais que apontam um risco maior para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama, cólon e tireoide, em acromegálicos, datam de várias décadas (NABARRO, 1987; RUCHALA; WOLINSKI, 2019). Essas investigações encontram plausibilidade biológica em dados experimentais que demonstram que o excesso de GH circulante pode promover proliferação e suprimir apoptose celular em muitos tecidos e que níveis elevados de IGF-1 podem influenciar a expressão de IGF-1-R em células colorretais epiteliais normais e malignas (GIOVANNUCCI, 2001; LOEPER; EZZAT, 2008); ademais, grandes estudos populacionais evidenciam uma associação positiva entre níveis circulantes de IGF-1 na faixa superior da normalidade e risco elevado para câncer de mama, próstata e colorretal (CLAYTON et al., 2011; RENEHAN et al., 2004).

Autores críticos à hipótese de hiperativação do eixo somatotrófico como implicada em um aumento da incidência de neoplasias malignas em acromegálicos apontam para outros fenômenos genéticos e epigenéticos que seriam comuns a todos os PitNETs e outras neoplasias desenvolvidas em um indivíduo em particular (LOEPER; EZZAT, 2008); críticas adicionais levantam a possibilidade de alguns vieses como responsáveis por esses achados, dentre os quais, destaca-se o viés de verificação, no qual pacientes acromegálicos seriam mais investigados em decorrência da gravidade dessa doença (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; GADELHA et al., 2018).

Trabalhos experimentais têm relatado que a prolactina induz a proliferação de células mamárias malignas *in vitro* e promove a progressão do carcinoma de mama em roedores (LIBY et al., 2003; WELSCH et al., 1975).

2.4.6.1 Acromegalia e carcinoma diferenciado da tireoide

Numerosos dados pré-clínicos fundamentam a hipótese que o eixo GH-IGF-1 desempenha um papel relevante no desenvolvimento e progressão do câncer (LOEPER; EZZAT, 2008; WEROHA; HALUSKA, 2012). Estudos *in vitro* demonstram que o IGF-1 promove diretamente e por meio do TSH a proliferação de células tireoideanas, assim como demonstram uma expressão aumentada de IGF-1R em células foliculares tireoideanas e do CPT (TRAMONTANO et al., 1986; VELLA et al., 2001; YASHIRO et al., 1989). Dessa forma, o mecanismo de carcinogênese tireoideana na acromegalia pode ser atribuído a uma alça autócrina para o GH/IGF-1 no tecido tumoral, mas a exposição dos tireócitos a níveis persistentemente elevados de IGF-1 pode também contribuir para o desenvolvimento de bócio e levar à transformação maligna (LOEPER; EZZAT, 2008; SOUZA PEREIRA SOBRAL; MAGALHÃES; DOS SANTOS FARIA, 2019).

Um volume significativo de estudos clínicos nas últimas décadas vem demonstrando aumento do risco de CDT em acromegálicos; no entanto, algumas investigações de base populacional não confirmaram esses achados, suscitando críticas sobre a acurácia dos dados que apontam para essa associação (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; DAL et al., 2018; WOLIŃSKI et al., 2017).

Especificamente em relação ao CDT, as críticas são relacionadas aos estudos per se, muitos originados de centros de referência únicos e que poderiam, portanto, receber casos de maior gravidade para manejo clínico, mas também pertinentes a um excesso de diagnóstico, em decorrência da alta prevalência de bócio nodular em acromegálicos demandando investigação adicional (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016; GADELHA et al., 2018).

Em nosso meio, um estudo caso-controle de três centros do nordeste do Brasil, publicado em 2013, avaliou 124 acromegálicos e 263 indivíduos do grupo controle, demonstrando uma frequência elevada do CDT em acromegálicos com uma OR de 10,2 (IC 95%: 2,2-48,0). Nessa avaliação, os critérios para PAAF foram muito claros e somente nódulos de tireoide acima de 1 cm no maior diâmetro foram investigados nos casos e controles, afastando o viés de verificação e conseqüente excesso de diagnóstico (DOS SANTOS et al., 2013).

Em 2014, Wolinski e colaboradores avaliaram trabalhos que comparavam a frequência do câncer de tireoide em acromegálicos a controles pareados por sexo e idade e atualizaram sua meta-análise em 2017 com a análise de sete estudos caso-controle, demonstrando frequência aumentada desse câncer em acromegálicos com uma OR de 4,1 (IC 95%: 2,0-8,3) (WOLIŃSKI et al., 2017; WOLINSKI; CZARNYWOJTEK; RUCHALA, 2014).

Dal e colaboradores, em outra meta-análise metodologicamente diferente de 23 publicações, compararam a incidência do câncer de tireoide em acromegálicos com aquela esperada na população local; dessa forma, avaliaram a razão padronizada de incidência (SIR) dos estudos disponíveis e demonstraram o aumento do risco do câncer de tireoide em acromegálicos (SIR agrupada igual a 9,2; IC 95%: 4,2-19,9). Importante frisar que o risco de câncer de tireoide persistiu elevado quando os estudos multicêntricos (SIR agrupada de 7,6; IC 95%: 2,4-24,5) e estudos de base populacional (SIR agrupada de 8,2; IC 95%: 3,6-18,7) foram analisados isoladamente, sem a influência de estudos realizados em centros de referência (DAL et al., 2018).

Assim, meta-análises analisando um número relevante de estudos com diferentes desenhos e origens (caso-controle de centro único ou multicêntrico e de base populacional) corroboram os achados de risco aumentado de câncer de tireoide associado à acromegalia (DAL et al., 2018; WOLIŃSKI et al., 2017).

2.4.6.2 Outros tumores neuroendócrinos da hipófise e carcinoma diferenciado da tireoide

As investigações relacionadas aos PitNETs não somatotróficos são escassas na literatura. Muitos dados advêm de estudos caso-controle que avaliaram acromegálicos, nos quais, prolactinomas e PitNETs clinicamente não-funcionantes formaram o grupo-controle comparativo (BARZILAY; HEATLEY; CUSHING, 1991; POPOVIC et al., 1998; WOLINSKI et al., 2017). Adicionalmente, estudos de coorte retrospectiva com dados das décadas de 70 e 80 do século anterior, nos quais o câncer de tireoide foi investigado no contexto de neoplasias em geral, também estão disponíveis, mas com informações pouco confiáveis sobre os

diagnósticos firmados, além da presença de acromegálicos na amostra (MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; SATTLER et al., 2012). Ressalte-se que em nenhum desses estudos caso-controle ou de coorte retrospectivos foi detectado um risco elevado para CDT em pacientes não acromegálicos.

Em um estudo caso-controle com 114 pacientes com o diagnóstico de prolactinoma (90,3% do sexo feminino) e 113 controles não houve uma associação significativa de prolactinomas com CDT, embora uma alta prevalência, de 5,3%, desse câncer tenha sido demonstrada nos pacientes (TAM et al., 2016); em adição, uma coorte de 969 pacientes com hiperprolactinemia/prolactinoma foi investigada na Suécia em um estudo de base populacional e, mais uma vez, não foi demonstrada uma associação dessa enfermidade com o CDT (BERINDER et al., 2011).

Em um registro nacional com 2.795 pacientes com PitNETs não-funcionantes, um risco aumentado de câncer em geral foi detectado às custas de neoplasias cerebrais e de pele, no entanto, não foi demonstrado excesso de risco para o CDT (OLSSON et al., 2017).

Estudos avaliando o risco para o CDT não foram identificados na doença de Cushing, mais provavelmente, em decorrência da raridade da doença aliada a sua letalidade por causas vasculares, aspectos esses que dificultam a obtenção e agrupamento de informações (DALY; BECKERS, 2020; RAGNARSSON et al., 2019).

3 METODOLOGIA

3.1 Aspectos Éticos

Esse estudo faz parte de um projeto maior denominado “PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIROIDE EM PACIENTES NÃO ACROMEGÁLICOS PORTADORES DE ADENOMAS DE HIPÓFISE” apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, sob Parecer Consubstanciado n. 1.258.417 (Anexo A). Em atendimento à Resolução CNS/MS 466/12 e suas complementares, todos os participantes do estudo consentiram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice).

3.2 Desenho e amostra do estudo

Esse é um estudo transversal, prospectivo, com uma avaliação consecutiva de pacientes com PitNETs não acromegálicos e grupos controle comparativos compreendendo pacientes acromegálicos e indivíduos da população em geral. O estudo foi realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUPD-UFMA) e no Centro de Pesquisas Clínicas (CEPEC) da UFMA, no período de outubro de 2015 a março de 2019.

Três grupos foram formados: o primeiro grupo compreendeu 149 pacientes com PitNETs não acromegálicos (grupo ativo [GA]); o segundo grupo foi composto por 71 pacientes acromegálicos (grupo ACRO); o terceiro grupo foi formado por 156 indivíduos da população geral (grupo controle [GC]). Os pacientes dos grupos GA e ACRO estavam em acompanhamento ou iniciando avaliação no Serviço. Os indivíduos do grupo GC eram acompanhantes saudáveis, sem relação de parentesco com os pacientes em questão ou que buscavam avaliação no ambulatório de obesidade do Serviço de Endocrinologia.

O diagnóstico de PitNET foi estabelecido com base em quadro clínico correspondente e exame de RM de hipófise compatível com o diagnóstico, além de exame histopatológico e do painel hormonal do tumor hipofisário avaliado por imunohistoquímica, quando apropriado. PitNETs clinicamente não funcionantes, bem como prolactinomas, doença de Cushing e acromegalia, foram definidos de acordo com diretrizes publicadas (CHANSON et al., 2015; KATZNELSON et al., 2014; MELMED et al., 2011; NIEMAN et al., 2008).

Os critérios de exclusão foram gravidez; uso de estrogênios orais (por participantes não acromegálicos); desnutrição; diabetes mellitus (DM) descompensado, definido como hemoglobina glicada $\geq 8,5\%$; e doenças sistêmicas agudas e crônicas, a saber: doença renal crônica, determinada por uma taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI ≤ 60 ml/minuto/1,73 m² em adultos, e disfunção hepática, caracterizada por transaminases hepáticas $\geq 3X$ o limite superior do normal. Além disso, distúrbios primários da função tireoidiana, hipotireoidismo e hipocortisolismo secundários que não estavam controlados ao longo dos últimos três meses foram motivo de exclusão.

3.3 Avaliação clínica e laboratorial

Todos os participantes do estudo foram submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais e US da tireoide. Na avaliação clínica, realizada por um único investigador, foram obtidas medidas antropométricas como o peso e a altura, utilizadas para calcular o IMC; a CA também foi mensurada. Obesidade foi definida como IMC ≥ 30 kg/m² e sobrepeso como IMC ≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m². Obesidade abdominal foi definida como CA ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres. A pressão arterial (PA) foi medida e os níveis de PA sistólica e/ou diastólica $\geq 140/90$ mmHg em mais de uma ocasião ou o uso de medicação anti-hipertensiva foram critérios diagnósticos para HAS.

Na avaliação laboratorial, as amostras de sangue foram coletadas após jejum noturno e, após centrifugação, armazenadas a -70° C para dosagem posterior de leptina, insulina, IGF-1 e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). Os valores de glicemia e insulina, em jejum, foram medidos e usados para determinar o índice *homeostatic model assessment - insulin resistance* (HOMA-IR). Os níveis de insulina não foram medidos em pacientes que faziam uso de insulina

exógena. A resistência à insulina foi estabelecida usando um ponto de corte do HOMA-IR de 2,71 (GELONEZE et al., 2006). A presença de DM2 ou pré-diabetes foi definida de acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA) ou o uso atual de terapia específica (CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETES: STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2019). Os níveis de PCR-us acima de 0,3 mg/dL foram considerados indicativos de inflamação subclínica (KUSHNER; ANTONELLI, 2015).

A insulina foi medida usando um ensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA) (Roche Diagnostics, Indianapolis, EUA). A leptina foi medida usando o ensaio ELISA em sanduíche (DRG Instruments GmbH, Marburg, Alemanha) com um coeficiente de variação (CV) interensaio de 6,8% e CV intraensaio de 5,5%. A PCR-us foi medida usando um ensaio imunoturbidimétrico (Roche Diagnostics, Indianapolis, EUA) com um CV intraensaio variando de 0,4% a 1,6% e CV interensaio variando de 1,3% a 8,4%.

O IGF-1 plasmático foi medido usando o imunoensaio em sanduíche quimioluminescente (CLIA) Liaison® XL (DiaSorin S.p. A, Sallugia, Itália) com um CV intraensaio variando de 3,0% a 5,1% e um CV interensaio variando de 5,6% a 9,6%. O ensaio utilizado como referência foi o 1º Padrão Internacional da OMS para IGF-1, código NIBSC 02/254.

A função hipofisária e os órgãos-alvo foram avaliados pela determinação dos níveis basais de GH, prolactina, ACTH, cortisol, TSH, T4 livre, gonadotrofinas e testosterona/estradiol. Os pacientes que usavam hormônio da tireoide ou terapia de reposição de cortisol deveriam estar tomando doses estáveis por pelo menos três meses antes da entrada no estudo e todos os pacientes do grupo GA foram investigados para deficiência de GH e foram submetidos ao teste de estímulo com glucagon, quando indicado, de acordo com diretrizes (FLESERIU et al., 2016).

A avaliação morfológica da glândula tireoide foi realizada por um único examinador com um aparelho de US, da GE, modelo LOGIC P6, transdutor linear multifrequencial de alta resolução de 12 MHz, em todos os participantes do estudo. O volume da tireoide foi calculado usando o modelo elipsoide: diâmetro longitudinal X diâmetro transversal X diâmetro anteroposterior X 0,52 para cada lobo (BROWN; SPENCER, 1978).

Os participantes do estudo apresentando nódulos de tireoide foram submetidos à PAAF guiada por US, de acordo com diretrizes internacionais (HAUGEN et al., 2016). No entanto, os

resultados citopatológicos de nódulos previamente puncionados que não necessitaram de nova investigação, de acordo com suas características ao US, foram considerados para análise. O aspirado de tireoide foi submetido à avaliação citológica; em caso de citologia suspeita ou diagnóstica de malignidade ou a critério médico, o participante foi submetido à tireoidectomia com posterior análise histológica. Um único patologista foi responsável pelos exames citopatológicos da PAAF e histopatologia da peça cirúrgica utilizando o sistema Bethesda e os critérios da OMS para as respectivas classificações citopatológicas e histopatológicas (CIBAS; ALI, 2018; LLOYD et al., 2017).

3.4 Análise Estatística

Os dados foram processados utilizando os recursos do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). A estatística descritiva foi realizada inicialmente através do cálculo de medidas de frequência, tendência central e dispersão. A distribuição das variáveis categóricas foi analisada por meio dos testes qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher. A normalidade das variáveis quantitativas foi aferida através do teste Lilliefors. Após este procedimento, o teste Kruskal-Wallis com comparação múltipla de Dunn foi usado para avaliar as diferenças significativas entre os grupos.

Além disso, a análise de regressão logística multivariada foi utilizada para estimar a medida odds ratio ajustada e seu intervalo de confiança a 95%, considerando o desfecho presença de bócio nodular ou CDT. As seguintes variáveis foram incluídas nos modelos de regressão logística multivariada: idade, sexo, obesidade, resistência à insulina, inflamação subclínica, hiperleptinemia e acromegalia. Para todas as análises, foi considerado o nível de confiança de 5%.

4 RESULTADOS

No presente estudo, foram avaliados 376 participantes com média de idade de 42,1 (\pm 13,02) anos, dos quais 78,2% eram do sexo feminino. O grupo GA consistiu de 149 (39,6%) participantes com os seguintes diagnósticos: prolactinomas (93), PitNET clinicamente não funcionante (47) e doença de Cushing (9). As características clínicas e abordagem terapêutica dos grupos GA e ACRO estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes do estudo. São Luís – MA, 2020.

Características	Prolactinoma n (%)	PitNET NF n (%)	Cushing n (%)	Acromegalia n (%)
Tempo de doença^a				
≤ 1 ano	10 (10,75)	12 (25,53)	1 (11,12)	5 (7,04)
>1 ≤ 5 anos	32 (34,41)	25 (53,19)	-	18 (25,35)
> 5 ≤ 10 anos	22 (23,66)	9 (19,15)	3 (33,33)	14 (19,72)
> 10 anos	29 (31,18)	1 (2,13)	5 (55,55)	34(47,89)
Tamanho do tumor				
Micro	37 (39,78)	15 (31,91)	4 (44,44) ^d	12 (16,90)
Macro	50 (53,77)	27 (57,45)	5 (55,56)	53 (74,66)
Macro gigante	4 (4,30)	5 (10,64)	-	3 (4,22)
ND	2 (2,15)	-	-	3 (4,22)
Hipopituitarismo				
Nenhum	82 (88,17)	38 (80,85)	2 (22,22)	50 (70,42)
1 eixo	6 (6,45)	5 (10,64)	5 (55,56)	14 (19,72)
≥ 2 eixos	5 (5,38)	4 (8,51)	2 (22,22)	7 (9,86)
Tratamento				
Cirurgia	1 (1,08)	11 (23,40)	4 (44,44)	19 (26,77)
SSA	-	-	-	10 (14,08)
CAB	68 (73,12)	4 (8,51)	1 (11,12) ^e	3 (4,22)
Combinado^b	-	5 (10,64)	4 (44,44)	17 (23,94)
Nenhum	24 (25,80)	27 (57,45)	-	22 (30,99)
Controle de doença^c				
Sim	61 (65,59)	-	8 (88,88)	26 (36,62)
Não	32 (34,41)	-	1 (11,12)	45 (63,38)

Legenda: PitNET NF = PitNET não funcionante; Cushing = Doença de Cushing; n = frequência absoluta; % = frequência relativa; ^aBaseado na história clínica e/ou achados clínicos durante a consulta médica ou achados na imagem (e fotografias anteriores de pacientes acromegálicos); Micro = tumor < 10 mm; Macro = tumor \geq 10 mm; Macro gigante = tumor \geq 40 mm. ND = não disponível. SSA = análogo de somatostatina; CAB = cabergolina; ^bTratamento combinado: cirurgia + CAB = 5, para PitNET NF; cirurgia + CAB + cetoconazol + radioterapia = 1, cirurgia + CAB + cetoconazol = 1, cirurgia + CAB + adrenalectomia = 1, cirurgia + cetoconazol + radioterapia = 1, para doença de Cushing; cirurgia + SSA = 7, cirurgia + CAB = 4, SSA + CAB = 3, cirurgia + SSA + CAB =

2, cirurgia + radioterapia + CAB = 1, para acromegalia. ^cControle de doença: pelo menos seis meses com IGF-1 no alvo ou até 20% acima do limite superior da variação do normal na acromegalia; pelo menos três meses com prolactina no alvo e/ou eugonadismo em pacientes com prolactinoma; controle da hipersecreção do cortisol e remissão clínica na doença de Cushing. ^dDois pacientes apresentaram tumor diagnosticado por exame histopatológico. ^eEm uma paciente que apresentou apoplexia tumoral hipofisária. Fonte: Autoria própria.

As características demográficas por grupo estão apresentadas na Tabela 2. Houve predomínio absoluto do sexo feminino em todos os grupos estudados; o número de mulheres no grupo GA não foi significativamente diferente dos grupos ACRO e GC ($p = 0,172$; $p = 0,527$, respectivamente). Diferenças significativas foram observadas para a idade entre os três grupos estudados. Embora o grupo GC fosse significativamente mais jovem, com 91,7% dos participantes com menos de 50 anos, 68,4% do grupo GA encontrava-se na mesma faixa etária. Houve maior concentração de pacientes na faixa etária mais avançada no grupo ACRO, com 59,2% dos pacientes com mais de 50 anos.

O grupo ACRO apresentou comprometimento metabólico mais pronunciado (DM2 e HAS) do que os outros grupos ($p < 0,001$). No entanto, 29% dos pacientes do grupo GA apresentaram disglícemia, 13,5% tinham DM2 e 29,7%, HAS, com diferenças significativas em relação ao grupo GC. Aproximadamente metade dos pacientes do grupo GA eram resistentes à insulina e a RI nesse grupo não foi significativamente diferente daquela do grupo ACRO ($p = 0,252$); o grupo GC foi mais resistente à insulina do que o grupo GA, mas não quando comparado ao grupo ACRO ($p = 0,037$; $p = 0,823$, respectivamente) (Tabela 2).

A hiperleptinemia esteve presente em 67,8%, 36,2% e 77,4% dos participantes dos grupos GA, ACRO e GC, respectivamente. Esse parâmetro não diferiu significativamente entre os grupos GA e GC ($p = 0,079$). O grupo ACRO apresentou frequência significativamente menor de hiperleptinemia do que os demais grupos ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Inflamação subclínica ocorreu em 26,2%, 13,0% e 50,0% dos participantes nos grupos GA, ACRO e GC, respectivamente. Houve diferenças significativas entre todos os grupos. Notavelmente, o grupo ACRO apresentou uma frequência significativamente menor de inflamação subclínica do que os outros grupos (GA \times ACRO: $p = 0,045$; GA \times GC: $p < 0,001$; ACRO \times GC: $p < 0,001$) (Tabela 2).

Os dados antropométricos dos participantes do estudo não indicaram diferenças entre os pacientes do grupo GA e do grupo ACRO em relação à obesidade e obesidade abdominal ($p =$

0,603 e $p = 0,680$, respectivamente). O grupo GC foi significativamente mais obeso que os outros grupos e exibiu mais obesidade abdominal. Notadamente, no grupo GA, 73,1% apresentaram excesso de peso e 33,8%, obesidade abdominal (Tabela 2).

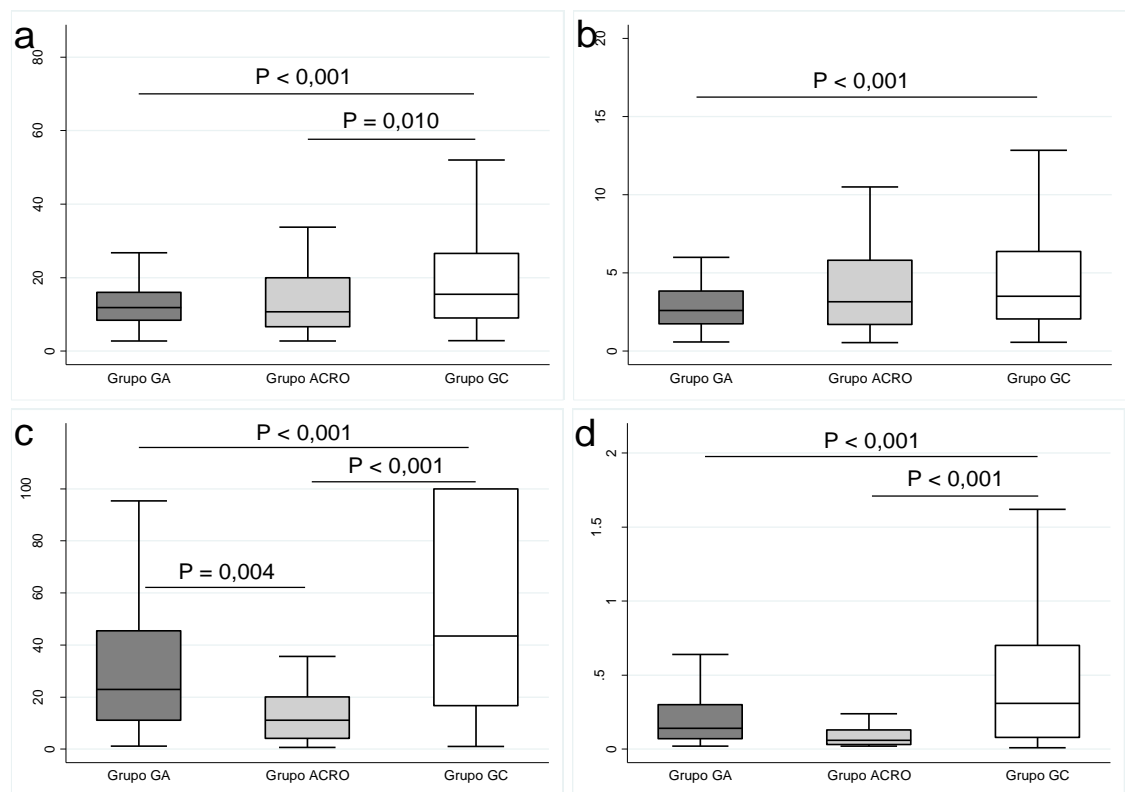
A análise das variáveis contínuas mostrou que a insulinemia e o índice HOMA-IR não foram significativamente diferentes entre os grupos GA e ACRO (fig. 6a e b). Além disso, os níveis de leptina no grupo ACRO foram significativamente mais baixos do que nos outros grupos, enquanto os níveis de PCR-us foram significativamente mais baixos do que os do grupo GC (Fig. 6c e d).

Tabela 2: Análise comparativa das variáveis demográficas e clínicas entre os grupos do estudo. São Luís - MA, 2020.

Variáveis	Grupos			P valor		
	Ativo (GA)	Acromegalia (ACRO)	Controle (GC)	GA versus ACRO	GA versus GC	ACRO versus GC
	n (%)	n (%)	n (%)			
Sexo				0,172	0,527	0,042*
Feminino	117 (78,5)	49 (69,0)	128 (82,1)			
Faixa etária				0,003*	<0,001*	<0,001*
Até 29 anos	20 (13,4)	4 (5,6)	37 (23,7)			
30 a 39 anos	35 (23,5)	11 (15,5)	71 (45,5)			
40 a 49 anos	47 (31,5)	14 (19,7)	35 (22,5)			
50 a 59 anos	27 (18,2)	22 (31,0)	10 (6,4)			
60 anos ou mais	20 (13,4)	20 (28,2)	3 (1,9)			
HAS				<0,001*	0,023*	<0,001*
Presente	44 (29,7)	39 (55,7)	27 (17,9)			
Metabolismo da glicose				<0,001*	0,040*	<0,001*
DM2	20 (13,5)	30 (42,2)	8 (5,2)			
Intolerância à glicose	23 (15,5)	21 (29,6)	30 (19,6)			
Resistência à insulina				0,252	0,037*	0,823
Presente	71 (49,0)	37 (58,7)	96 (61,5)			
Hiperleptinemia				<0,001*	0,079	<0,001*
Presente	101 (67,8)	25 (36,2)	120 (77,4)			
Inflamação subclínica				0,045*	<0,001*	<0,001*
Presente	39(26,2)	9 (13,0)	78 (50,0)			
IMC				0,603	<0,001*	<0,001*
Sobrepeso	62 (41,6)	28 (39,4)	16 (10,3)			
Obesidade	47 (31,5)	27 (38,0)	83 (53,5)			
CA				0,680	<0,001*	0,023*
Obesidade abdominal	50 (33,8)	26 (37,7)	86 (55,1)			

Legenda: n = frequência absoluta. % = frequência relativa. * diferenças significantes pelo teste do qui-quadrado ($p < 0,05$). HAS = hipertensão arterial sistêmica. DM2 = diabetes mellitus tipo 2. IMC = índice de massa corporal. CA = circunferência abdominal. Fonte: Autoria própria.

Figura 6: Concentração dos marcadores séricos metabólicos, inflamatórios e do HOMA-IR e análise comparativa entre os grupos do estudo. São Luís - MA, 2020.



Legenda: Grupo GA: grupo ativo; Grupo ACRO: grupo acromegalia; Grupo GC: grupo controle; HOMA-IR: índice *homeostatic model assessment - insulin resistance*; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível. Fonte: autoria própria.

A Tabela 3 resume os resultados da avaliação da tireoide para os grupos de estudo. Bócio nodular, assim como nódulos clinicamente significativos, foram estatisticamente mais frequentes no grupo ACRO do que nos outros grupos.

Assim, foram realizadas 47 PAAFs com 10 resultados citopatológicos suspeitos ou diagnósticos de malignidade. Dois participantes dos grupos ACRO e GC não foram submetidos à tireoidectomia por motivos diversos. Oito pacientes foram submetidos à tireoidectomia e, dentre esses, três pacientes com acromegalia e dois do grupo GC foram diagnosticados com CPT. Um único paciente do grupo GC apresentou um achado incidental de microcarcinoma papilífero de tireoide (MCPT) e foi excluído da análise. Nesse caso, a cirurgia foi indicada devido à presença de nódulo de maior volume com citologia suspeita. Não houve casos de CDT no grupo GA. A análise comparativa mostrou maior frequência de CDT no grupo ACRO do que no grupo GA ($p = 0,032$) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3: Distribuição dos achados ultrassonográficos de tireoide e resultados citopatológicos (Sistema Bethesda) e histopatológicos de nódulos de tireoide entre os grupos do estudo. São Luís - MA, 2020.

Variáveis	Grupos			P valor		
	Ativo (GA)	Acromegalia (ACRO)	Controle (GC)	GA versus ACRO	GA versus GC	ACRO versus GC
	n (%)	n (%)	n (%)			
Morfologia da tireoide				<0,001*	0,310	<0,001*
Normal/Bócio difuso	97 (65,1)	27 (38,0)	118 (75,6)			
Bócio uninodular	24 (16,1)	16 (22,5)	21 (13,5)			
Bócio multinodular	28 (18,8)	28 (39,5)	17 (10,9)			
Resultado Citopatológico				0,087	0,298	0,743
Categoria 1	3 (23,1)	0 (0)	1 (6,7)			
Categoria 2	8 (61,5)	14 (73,6)	11 (73,3)			
Categoria 3	0 (0)	1 (5,3)	2 (13,3)			
Categoria 4	2 (15,4)	1 (5,3)	1 (6,7)			
Categoria 5	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)			
Categoria 6	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)			
Resultado Histopatológico				0,032*	1,000	0,091
CPT	0 (0)	3 (4,2)	1 (0,6)**			
Adenoma folicular	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)			
Nódulo hiperplásico	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)			

Legenda: n = frequência absoluta. % = frequência relativa. * Diferenças significativas pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher (p <0,05). CPT = carcinoma

papilífero de tireoide. ** Um caso de microcarcinoma papilífero de tireoide foi excluído da análise. Fonte: Autoria própria.

Tabela 4: Características dos participantes do estudo ao diagnóstico do carcinoma diferenciado de tireoide (n=5). São Luis - MA, 2020.

Paciente nº	Idade (anos)	Sexo	Grupo	Histopatologia
1	67	M	ACRO	CPT
2	35	F	ACRO	CPT
3	49	F	GC	CPT*
4	45	F	GC	CPT
5	39	M	ACRO	CPT

Legenda: F = feminino. M = masculino. ACRO = grupo acromegalia. GC = grupo controle. CPT = carcinoma papilífero da tireoide. *microcarcinoma papilífero da tireoide. Fonte: Autoria própria.

Tabela 5: Análise de regressão logística multivariada para a associação entre os fatores de exposição e os desfechos relacionados à tireoide. São Luís - MA, 2020.

Fatores	Bócio nodular		CDT	
	OR ajustada (IC 95%)	P	OR ajustada (IC 95%)	P
Idade	1,06 (1,04-1,08)	<0,001*	0,80 (0,32-2,00)	0,637
Sexo feminino	1,95 (1,01-3,77)	0,045*	0,29 (0,02-3,14)	0,310
Obesidade	0,91 (0,50-1,62)	0,751	1,42 (0,15-12,90)	0,754
Resistência à insulina	1,75 (1,01-3,05)	0,046*	2,64 (0,31-22,10)	0,370
Inflamação subclínica	0,94 (0,52-1,70)	0,847	0,81 (0,05-12,75)	0,883
Hiperleptinemia	1,03 (0,55-1,93)	0,906	2,04 (0,14-29,86)	0,600
Acromegalia	2,75 (1,45-5,23)	0,002*	16,21 (1,13-229,1)	0,040*

Legenda: OR = odds ratio. IC 95% = intervalo de confiança 95%. *associação significativa (p <0,05). CDT = carcinoma diferenciado da tireoide.

A Tabela 5 mostra os fatores associados aos desfechos da tireoide por meio de regressão logística multivariada. Na análise multivariada, idade (OR = 1,06, IC 95% = 1,04-1,08, p <0,001), sexo feminino (OR = 1,95, IC 95% = 1,01-3,77, p = 0,045), RI (OR = 1,75, IC 95% = 1,01-3,05, p = 0,046) e acromegalia (OR = 2,75, IC 95% = 1,45-5,23, p = 0,002) foram associadas ao bócio nodular. Apenas acromegalia foi associada com CDT na análise multivariada (OR = 16,21, IC 95% = 1,13-229,1, p = 0,040).

5 DISCUSSÃO

A relação entre PitNETs e câncer ainda é um tema controverso (BOGUSZEWSKI; AYUK, 2016). A acromegalia, mais especificamente, parece promover um aumento leve/moderado do risco, com dados mais consistentes obtidos para o carcinoma de cólon e CDT (DAL et al., 2018; ROKKAS et al., 2008; WOLIŃSKI et al., 2017).

Os dados disponíveis na literatura são esparsos em relação à investigação específica de CDT em pacientes com PitNETs não acromegálicos. Mais comumente, o câncer de tireoide é avaliado no contexto de neoplasias em geral em pacientes com esses tumores hipofisários (BERINDER et al., 2011; MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; OLSSON et al., 2017; POPOVIC et al., 1998; SATTLER et al., 2012; WOLINSKI et al., 2017).

Esse estudo demonstra a ausência de casos de CDT em 149 pacientes com PitNETs não acromegálicos, principalmente pacientes com prolactinomas e PitNETs clinicamente não funcionantes, apesar da elevada frequência de fatores de risco para câncer, a saber, resistência à insulina, hiperleptinemia e inflamação crônica subclínica.

A maioria dos estudos com dados sobre CDT em pacientes com PitNETs não acromegálicos, especialmente PitNETs clinicamente não funcionantes, foram coortes retrospectivas com um pequeno número de pacientes (MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; SATTLER et al., 2012). Ademais, em alguns desses estudos, pacientes acromegálicos foram também incluídos nas amostras, não obstante, um aumento da incidência de CDT não foi observado (MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; SATTLER et al., 2012). Recentemente, um grande registro nacional de 2.795 pacientes com PitNETs clinicamente não funcionantes, embora consistindo de indivíduos mais velhos, não mostrou uma incidência maior de CDT em comparação com a população em geral (OLSSON et al., 2017).

Outros estudos, ao avaliar pacientes com tumores hipofisários, mostraram um risco aumentado de CDT apenas em pacientes com acromegalia (POPOVIC et al., 1998; WOLINSKI

et al., 2017). No entanto, essas análises foram retrospectivas; além disso, os critérios para investigação dos nódulos tireoideanos não foram claros, com a possibilidade de um maior número de biópsias de nódulos e uma maior chance de detectar câncer de tireoide (POPOVIC et al., 1998; WOLINSKI et al., 2017). Apesar dessas limitações, nenhum aumento na frequência de CDT foi observado em pacientes não acromegálicos.

Pacientes com prolactinomas foram, via de regra, pouco representados em estudos anteriores sobre a incidência de câncer em pacientes com PitNETs não acromegálicos (MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; SATTTLER et al., 2012). Berinder et al. (BERINDER et al., 2011), em um raro estudo de base populacional, avaliaram o risco de câncer em geral em 969 pacientes com prolactinomas e não mostraram aumento no número de casos de CDT.

Em um estudo caso-controle recente, 114 pacientes com prolactinoma foram avaliados quanto ao risco de CDT; seis pacientes apresentaram citologia inconclusiva ou suspeita; no entanto, dez pacientes foram operados e, ao exame histopatológico, dois dos seis casos de CDT eram MCPT, sugerindo um excesso de diagnóstico. Ainda assim, não houve um aumento significativo na frequência desse câncer (TAM et al., 2016).

Em nosso trabalho, todos os pacientes com PitNETs não acromegálicos foram investigados e operados de acordo. Os casos de CDT foram detectados apenas nos grupos acromegálico e controle, assim como os não operados eram desses grupos. Nossos resultados, portanto, corroboram dados de estudos anteriores que não mostraram um excesso de CDT em pacientes com PitNETs não acromegálicos (BERINDER et al., 2011; MINNITI et al., 2005; NORBERG; JOHANSSON; RASMUSON, 2008; POPOVIC et al., 1998; SATTTLER et al., 2012; TAM et al., 2016; WOLINSKI et al., 2017).

Assim como temos dados limitados resultantes da avaliação da incidência de CDT em pacientes com PitNETs não acromegálicos, as observações do risco de neoplasias malignas nessa subpopulação são menos comuns com uma avaliação simultânea de fatores relacionados à obesidade e concorrentes para carcinogênese.

O excesso de peso é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de câncer (LAUBY-SECRETAN et al., 2016; RENEHAN et al., 2008); os mecanismos

subjacentes parecem ser multifatoriais, envolvendo resistência à insulina, hiperleptinemia e inflamação crônica subclínica, entre outros (PAPPA; ALEVIZAKI, 2014; ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010). Muitas revisões corroboram esta afirmação a respeito do câncer de tireoide (PAPPA; ALEVIZAKI, 2014; SCHMID et al., 2015; YIN et al., 2018). O risco de CDT é 27% e 57% maior entre mulheres com sobrepeso e obesas, respectivamente (SCHMID et al., 2015). Quando as mulheres com excesso de peso são estratificadas por faixa etária, o risco é maior ou está presente apenas no período da pré-menopausa (HE et al., 2019; SHIN; JEE; CHO, 2017). De fato, trabalhos anteriores já identificaram o estrogênio como apresentando um papel na patogênese do CDT relacionado à obesidade (MANOLE et al., 2001).

Em nosso estudo, do grupo de pacientes com PitNETs não acromegálicos, constituído em sua maioria por mulheres, com mais de dois terços abaixo de 50 anos de idade, 73,1% apresentavam sobrepeso e 31,5% eram obesos. Todas essas características foram ainda mais pronunciadas no grupo controle. Assim, esses grupos, embora mais jovens que o grupo acromegálico, podem ser considerados de alto risco para o desenvolvimento de CDT relacionado à obesidade, sobretudo quando dados consistentes da literatura mostram a obesidade como fator que promove o desenvolvimento de câncer em faixa etária mais jovem (BERGER, 2018; KOROUKIAN; DONG; BERGER, 2019; SUNG et al., 2019b).

Os achados clínico-epidemiológicos relacionando a resistência à insulina ao câncer de tireoide na população em geral demonstram evidências de uma associação entre RI e CDT (SCHMID et al., 2015). A medida da CA, que está mais relacionada à RI, foi avaliada e associada a um risco aumentado de CDT apenas em mulheres, com RR de 1,05 (SCHMID et al., 2015). Uma compilação de estudos clínicos que avaliaram diretamente a RI, em uma avaliação meta-analítica sem estratificação por sexo, mostrou um RR significativamente aumentado de 2,55 para CDT (YIN et al., 2018).

Assim, em nossa pesquisa, 13,5% dos pacientes com PitNETs não acromegálicos tinham diabetes; mais de um terço apresentava obesidade abdominal e metade desses pacientes eram resistentes à insulina, de acordo com os critérios adotados em estudo brasileiro mais representativo de nossa população (GELONEZE et al., 2006).

O tecido adiposo em expansão secreta quantidades excessivas de algumas adipoquinas, particularmente leptina, e citocinas inflamatórias que são responsáveis pela produção aumentada de proteínas de fase aguda, como a PCR-us (NYASANI et al., 2019).

As investigações relacionadas à leptina e aos marcadores inflamatórios que avaliam diretamente o CDT são escassas e com resultados conflitantes. Alguns estudos mostraram níveis mais elevados de leptina em pacientes com CDT do que em controles saudáveis, com redução significativa desses níveis após tireoidectomia (NYASANI et al., 2019; PAPPAS; ALEVIZAKI, 2014). Estudos *in vitro* demonstraram elevada expressão da leptina e de seu receptor em células do PTC, bem como sua ação proliferativa e antiapoptótica com importante papel na patogênese desse câncer (NYASANI et al., 2019; PAPPAS; ALEVIZAKI, 2014). Por outro lado, nenhuma associação foi observada entre os valores séricos de leptina e PCR-us e o CDT no recente estudo EPIC (DOSSUS et al., 2018).

Nesse estudo, a hiperleptinemia e a inflamação subclínica ocorreram em uma frequência significativamente maior em pacientes não acromegálicos e indivíduos do grupo controle do que naqueles com acromegalia; no entanto, o grupo de acromegálicos apresentou maior número de bócio uni e multinodular, bem como mais nódulos com indicação para investigação adicional e, em última instância, aumento significativo na frequência de casos de CDT.

Nossos resultados corroboram achados em que o eixo somatotrófico desempenha papel essencial como mecanismo fisiopatológico subjacente ao excesso de câncer na acromegalia, principalmente com a observação de hiperleptinemia e inflamação subclínica em um pequeno número de pacientes acromegálicos. Buscando confirmar esses dados, realizamos uma análise de regressão logística multivariada para avaliar a relação entre as diversas variáveis estudadas e o CDT, bem como o bócio nodular, considerado por vários autores um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de câncer de tireoide (KITAHARA et al., 2018). Dentre todas as variáveis, o diagnóstico de acromegalia apresentou o maior risco para bócio nodular e, mais importante, foi o único fator significativamente associado ao risco aumentado de CDT.

Algumas críticas aos nossos resultados podem decorrer do fato de o grupo acromegálico pertencer a uma faixa etária mais elevada do que os outros grupos, resultando em mais casos de CDT em pacientes acromegálicos. No entanto, a idade não foi associada com CDT na análise

multivariada realizada e, igualmente importante, 2 de 3 casos de CDT em indivíduos com acromegalia ocorreram em pacientes com menos de 40 anos de idade. Além disso, embora a idade seja um fator de risco bem estabelecido para neoplasias malignas, o câncer de tireoide afeta uma população mais jovem do que a grande maioria dos outros tipos de câncer, com uma incidência mais acentuada entre mulheres de meia-idade (aquelas com idade entre 35 e 64 anos) em vários países de renda alta e média e com mediana de idade, ao diagnóstico, de 49 anos para mulheres nos EUA (KITAHARA; SOSA, 2016; LI; MASO; VACCARELLA, 2020).

A resistência à insulina tem sido implicada na fisiopatologia do câncer de tireoide em pacientes com acromegalia. Em uma avaliação robusta de eventos neoplásicos envolvendo 408 pacientes acromegálicos de centros canadenses, a RI pareceu atuar como um potencializador do efeito carcinogênico resultante da hiperativação do eixo somatotrópico (CHENG et al., 2015). Em nosso estudo, a RI foi associada a risco de bócio nodular. Por outro lado, nenhuma associação entre RI e CDT foi demonstrada. Portanto, nossos resultados reforçam o papel do eixo GH-IGF-1 como um ator principal no processo de carcinogênese em indivíduos com acromegalia.

A limitação desse estudo é o seu desenho, que não permitiu estabelecer uma relação de causa e efeito, mas somente uma associação entre CDT e acromegalia na amostra estudada. Além disso, um pequeno número de eventos (CDT) foi observado nos grupos, comprometendo uma estimativa de risco precisa, o que foi traduzido por um amplo intervalo de confiança, apesar da significância estatística alcançada no grupo de acromegálicos.

Como força do estudo, uma amostra de maior risco de indivíduos não acromegálicos foi avaliada, apresentando alto percentual de participantes com obesidade e resistência à insulina, além de hiperleptinemia e inflamação subclínica. Ainda assim, o grupo de pacientes com PitNETs não acromegálicos não apresentou casos de CDT. Além disso, todos os participantes desse estudo foram submetidos a uma investigação mais rigorosa de nódulos de tireoide, quando indicada por diretrizes médicas e excluímos da análise o achado incidental de MCPT. Assim, afastado o viés de verificação, ao qual é atribuído o achado de maior frequência de câncer de tireoide na acromegalia, um número significativo de casos de CDT ocorreu apenas no grupo acromegálico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância dessa pesquisa decorre do fato que, até onde temos conhecimento, não existem estudos que avaliam a frequência de CDT em pacientes com PitNETs no contexto de uma análise conjunta dos fatores de risco subjacentes à adiposidade. Por conseguinte, é demonstrado o risco elevado de CDT em acromegálicos, no entanto, com a evidência concomitante do eixo somatotrófico como mecanismo biológico preponderante.

Em conclusão, esses achados sugerem que os pacientes com PitNETs não acromegálicos, apesar da elevada frequência de fatores de risco metabólicos e inflamatórios, não parecem apresentar um risco maior para o desenvolvimento do CDT. Por outro lado, a acromegalia, per se, parece ser um fator de risco para o câncer diferenciado de tireoide, não estando associada aos fatores de risco tradicionais.

REFERÊNCIAS

2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 42, p. S13–S28, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- AGUSTSSON, Tomas Thor *et al.* The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: A nationwide population-based study. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 173, n. 5, p. 655–664, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0189>
- AHN, Hyeong Sik; KIM, Hyun Jung; WELCH, H. Gilbert. Korea's thyroid-cancer “epidemic” - Screening and overdiagnosis. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 371, n. 19, p. 1765–1767, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1409841>
- AL-DAHMANI, Khaled *et al.* Sellar Masses: An Epidemiological Study. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, [S. l.], v. 43, n. 2, p. 291–297, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.301>
- ALEXANDER, Joseph M. *et al.* Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. **J Clin Invest**. Jul; v. 86, n. 1, p. 336-340, 1990. doi: 10.1172/JCI114705. PMID: 1973174; PMCID: PMC296726.
- ASA, Sylvia L. *et al.* Prolactin cells in the human pituitary. A quantitative immunocytochemical analysis. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, [S. l.], v. 106, n. 7, 1982.
- ASA, Sylvia L. *et al.* Human fetal adenohipophysis. Histologic and immunocytochemical analysis. **Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 308–316, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000124545>
- ASA, Sylvia L. *et al.* Cell type-specific expression of the pituitary transcription activator pit-1 in the human pituitary and pituitary adenomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 77, n. 5, p. 1275–1280, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.5.8077321>
- ASA, Sylvia L. *et al.* The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 81, n. 6, p. 2165–2170, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.81.6.2165>
- ASA, Sylvia L. **Tumors of the pituitary gland**. 15. ed. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2011. 283 p.
- ASA, Sylvia L.; EZZAT, Shereen. Molecular Determinants of Pituitary Cytodifferentiation. **Pituitary**, [S. l.], v. 1, n. 3–4, p. 159–168, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/a:1009948813587>

ASA, Sylvia L.; EZZAT, Shereen. Aggressive Pituitary Tumors or Localized Pituitary Carcinomas: Defining Pituitary Tumors. **Expert Review of Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 149–162, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/17446651.2016.1153422>

ASA, Sylvia L.; KOVACS, Kalman; BILBAO, Juan M. The pars tuberalis of the human pituitary - A histologic, immunohistochemical, ultrastructural and immunoelectron microscopic analysis. **Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology**, [S. l.], v. 399, n. 1, p. 49–59, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00666218>

ASA, Sylvia L.; PERRY, Arie. **Tumors of the pituitary gland**. Fifth Seri ed. Arlington: American Registry of Pathology, 2020. 277 p.

ASCHEBROOK-KILFOY, Briseis *et al.* The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], v. 22, n. 7, p. 1252–1259, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0242>

ASIOLI, S. *et al.* Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: Retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 180, n. 2, p. 127–134, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0749>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. [S. l.: s. n.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732000000100003>.

BAE, Min Jung *et al.* High prevalence of papillary thyroid cancer in Korean women with insulin resistance. **Head and Neck**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 66–71, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.23848>

BALKAU, Beverley *et al.* International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA): A study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. **Circulation**, [S. l.], v. 116, n. 17, p. 1942–1951, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676379>

BARRY, Sayka; KORBONITS, Márta. **Update on the Genetics of Pituitary Tumors**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.005>

BARZILAY, Joshua; HEATLEY, Gerald J.; CUSHING, Gary W. Benign and Malignant Tumors in Patients With Acromegaly. **Archives of Internal Medicine**, [S. l.], 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400080113022>

BEN-SHLOMO, Anat; MELMED, Shlomo. Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function. In: MELMED, Shlomo (org.). **The pituitary**. Fourth ed. London: Academic Press, 2016. p. 23–46. *E-book*.

BERGER, Nathan A. **Young Adult Cancer: Influence of the Obesity Pandemic**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.22137>

BERINDER, Katarina *et al.* Cancer risk in hyperprolactinemia patients: A population-based cohort study. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 165, n. 2, p. 209–215, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0076>

BERSTAD, Paula *et al.* Body fat and fat-free mass measured by bioelectric impedance spectroscopy and dual-energy X-ray absorptiometry in obese and non-obese adults. **The British journal of nutrition**, [S. l.], v. 107, n. 8, p. 1192–1200, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S000711451100417X>

BI, Wenya Linda *et al.* Landscape of Genomic Alterations in Pituitary Adenomas. [S. l.], p. 1841–1852, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0790>

BI, Wenya Linda; LARSEN, Alexandra Giantini; DUNN, Ian F. Genomic Alterations in Sporadic Pituitary Tumors. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [S. l.], v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0811-0>

BLASCO, Maria A. **Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg1656>

BOGUSZEWSKI, Cesar Luiz; AYUK, John. Acromegaly and cancer: An old debate revisited. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 175, n. 4, p. R147–R156, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0178>

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018 a. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

BRAY, George A. The underlying basis for obesity: Relationship to cancer. *In*: 2002, **Journal of Nutrition**. [S. l.: s. n.] p. 3451S–3455S. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3451s>

BRAY, George A. *et al.* The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 79–132, 2018 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>

BROWN, Malcolm C.; SPENCER, Ralph. Thyroid gland estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. **Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol**; v. 17, n. 4, p. 337–341, 1978. doi: 10.3109/02841867809127937.

CALLE, Eugenia E. *et al.* Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. **The new england journal of medicine**, [S. l.], v. 348, n. 17, p. 1625–1638, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>

CALLE, Eugenia E.; KAAKS, Rudolf. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 579–591, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc1408>

CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. **Cell**, [S. l.], v. 159, n. 3, p. 676–690, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>

CERHAN, James R. *et al.* A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 335–345, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.011.A>

CHAN, Doris S. M. *et al.* **Circulating C-reactive protein and breast cancer risk-systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0324>

CHANSON, Philippe *et al.* Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. **Annales d'Endocrinologie**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. 239–247, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.002>

CHENG, Sonia *et al.* The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 1–9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127276>

CIBAS, Edmund S.; ALI, Syed Z. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria and Explanatory Notes**. [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.12.024>

CLAYTON, Peter E. *et al.* Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 11–24, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.171>

CLEMMONS, David R. **Value of Insulin-like Growth Factor System Markers in the Assessment of Growth Hormone Status**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2006.11.008>

CLEMMONS, David R. **Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.019>

DAL, Jakob *et al.* Cancer Incidence in Patients with Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 103, n. 6, p. 2182–2188, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>

DALAMAGA, Maria; DIAKOPOULOS, Kalliope N.; MANTZOROS, Christos S. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. **Endocrine Reviews**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 547–594, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1015>

DALY, Adrian F. *et al.* High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 91, n. 12, p. 4769–4775, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>

DALY, Adrian F.; BECKERS, Albert. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>

DASEN, Jeremy S. *et al.* Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. **Cell**, [S. l.], v. 97, n. 5, p. 587–598, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80770-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80770-9)

DAVIES, Louise; WELCH, H. Gilbert. Increasing incidence of Thyroid cancer in the United States, 1973-2002. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 295, n. 18, p. 2164–2167, 2006.

DE BIASE, Dario *et al.* TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Microcarcinomas. **Thyroid**, [S. l.], v. 25, n. 9, p. 1013–1019, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0101>

DESPRÉS, Jean Pierre. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. **Circulation**, [S. l.], v. 126, n. 10, p. 1301–1313, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>

DOS SANTOS, Maíra Cristina Carvalho *et al.* Thyroid cancer in patients with acromegaly: A case-control study. **Pituitary**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 109–114, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0383-y>

DOSSUS, Laure *et al.* Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: A prospective case - control study. **Endocrine-Related Cancer**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 1007–1019, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0053>

DOSSUS, Laure *et al.* Adipokines and inflammation markers and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 142, n. 7, p. 1332–1342, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.31172>

DRUMMOND, Juliana *et al.* **Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00688>

DWIGHT, Trisha *et al.* Involvement of the PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor γ rearrangement in follicular thyroid tumors. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 88, n. 9, p. 4440–4445, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021690>

ELISEI, Rossella *et al.* The BRAFV600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: Single-institution results from a large cohort study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 97, n. 12, p. 4390–4398, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1775>

ELSTER, Allen D. **Modern imaging of the pituitary**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451394>

EZZAT, Shereen *et al.* **The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>

FAINSTEIN DAY, Patricia *et al.* Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: Retrospective cohort study in a health management organization in Buenos Aires, Argentina. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 60, n. 6, p. 554–561, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000195>

FASSHAUER, Mathias *et al.* Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1

adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 290, n. 3, p. 1084–1089, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6307>

FERNANDEZ, Alberto; KARAVITAKI, Niki; WASS, John A. H. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 72, n. 3, p. 377–382, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>

FLESERIU, Maria *et al.* **Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An endocrine society clinical practice guideline**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>

FONTANA, Enzo; GAILLARD, Rolf. [Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. **Revue medicale suisse**, [S. l.], v. 5, n. 223, p. 2172–2174, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19968031>

FRASCA, Francesco *et al.* **The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13813450801969715>

FRATTINI, Milo *et al.* Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. **Oncogene**, [S. l.], v. 23, n. 44, p. 7436–7440, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207980>

FREDA, Pamela U. *et al.* Analysis of GNAS mutations in 60 growth hormone secreting pituitary tumors: Correlation with clinical and pathological characteristics and surgical outcome based on highly sensitive GH and IGF-I criteria for remission. **Pituitary**, [S. l.], v. 10, n. 3, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0058-2>

FREDA, Pamela U. *et al.* Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 96, n. 4, p. 894–904, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1048>

FREEMAN, Marc E. *et al.* Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 80, n. 4, p. 1523–1631, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50037-3>

FRIEDENREICH, Christine M. *et al.* Physical activity, sedentary behaviour, and obesity. Established and emerging modifiable risk factors. *In*: WILD, CHRISTOPHER P.; WEIDERPASS, ELISABETE; STEWART, BERNARD W. (org.). **World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention**. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020. p. 101–108. *E-book*. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>

FRIEND, Keith E. *et al.* Estrogen receptor expression in human pituitary: correlation with immunohistochemistry in normal tissue, and immunohistochemistry and morphology in macroadenomas. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], v. 78, n. 6, p. 1497–1504, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.6.7515390>

FRYAR, Cheryl D.; CARROLL, Margaret D.; OGDEN, Cynthia L. **Prevalence of Overweight, Obesity, and Severe Obesity Among Adults Aged 20 and Over: United States, 1960–1962 Through 2015–2016**. [S. l.], 2018. Disponível em:

https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_15_16/obesity_adult_15_16.htm. Acesso em: 5 nov. 2020.

FURUYA-KANAMORI, Luis *et al.* Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: A meta-analysis. *In:* 2016, **Journal of Clinical Oncology**. [S. l.: s. n.] p. 3672–3679. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.7419>

GADELHA, Mônica R. *et al.* Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: An update. **Endocrine Reviews**, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 268–332, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>

GADELHA, Mônica R.; KASUKI, Leandro; KORBONITS, Márta. **Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.11.007>

GAROFALO, Cecilia; SURMACZ, Eva. **Leptin and cancer**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.20472>

GELONEZE, Bruno *et al.* **The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.017>

GIOVANNUCCI, Edward. **Insulin and colon cancer**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00052777>

GIOVANNUCCI, Edward. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: A review of the evidence. **Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 131, n. 11 SUPPL., p. 3109S, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/131.11.3109s>

GRUPPETTA, Mark; MERCIECA, Cecilia; VASSALLO, Josanne. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: A population based study in Malta. **Pituitary**, [S. l.], v. 16, n. 4, p. 545–553, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0454-0>

GUNTER, Marc J. *et al.* A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 921–929, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2686>

HAUGEN, Bryan R. *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 1–133, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

HE, Qiao *et al.* Obesity and risk of differentiated thyroid cancer: A large-scale case-control study. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 91, n. 6, p. 869–878, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.14091>

HERMAN, Vivien *et al.* Clonal origin of pituitary adenomas. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 71, n. 6, p. 1427-1433, 1990. doi: 10.1210/jcem-71-6-1427. PMID: 1977759.

HORVATH, Eva; KOVACS, Kalman. Fine structural cytology of the adenohipophysis in rat and man. **Journal of Electron Microscopy Technique**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 401–432, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jemt.1060080410>

HSIAO, Susan J.; NIKIFOROV, Yuri E. Molecular Genetics and Diagnostics of Thyroid Cancer. In: LUSTER, Markus; DUNTAS, Leonidas H.; WARTOFSKY, Leonard (org.). **The Thyroid and Its Diseases**. 1st. ed. cham: Springer International Publishing, 2019. p. 549–561. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6>

HUANG, Franklin W. *et al.* Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. **Science**, [S. l.], v. 339, n. 6122, p. 957–959, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1229259>

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas**. segundo vol. ed. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. *E-book*.

INGRAHAM, Holly A. *et al.* The nuclear receptor steroidogenic factor 1 acts at multiple levels of the reproductive axis. **Genes and Development**, [S. l.], v. 8, n. 19, p. 2302–2312, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gad.8.19.2302>

ISAKSSON, Olle G. P.; JANSSON, John Olov; GAUSE, Ingrid A. M. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. **Science**, [S. l.], v. 216, n. 4551, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.7079756>

JACOBS, Eric J. *et al.* Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. **Archives of Internal Medicine**, [S. l.], v. 170, n. 15, p. 1293–1301, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.201>

JENKINS, Paul J.; BESSER, Michael. Acromegaly and cancer: a problem? **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, [S. l.], v. 86, n. 7, p. 2935–2941, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7634>

JENSEN, Michael D. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 63, n. 25 PART B, p. 2985–3023, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>

JIN, Langping *et al.* BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: A study of 653 patients. **Oncotarget**, [S. l.], v. 7, n. 14, p. 18346–18355, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7811>

JOSHI, Rakhi Kumari; KIM, Woo Jin; LEE, Sang Ah. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: A case-control study and meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 20, n. 24, p. 7941–7949, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7941>

JUNG, Chan Kwon *et al.* 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. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 99, n. 2, p. E276–

285, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2503>

KAAKS, Rudolf *et al.* Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. **Endocrine-Related Cancer**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 1071–1082, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1677/erc.1.01038>

KAAKS, Rudolf; LUKANOVA, Annekatrin; KURZER, Mindy S. **Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review.** [S. l.: s. n.]

KAISER, Ursula; HO, Ken. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. *In*: MELMED, Shlomo *et al.* (org.). **WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY**. 14th Edition ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. *E-book*.

KATZNELSON, Laurence *et al.* **Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>

KEY, Timothy J. *et al.* Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 95, n. 16, p. 1218–1226, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djg022>

KIM, Jina; GOSNELL, Jessica E.; ROMAN, Sanziana A. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 17–29, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x>

KIM, Kyoung Nam *et al.* Adolescent overweight and obesity and the risk of papillary thyroid cancer in adulthood: a large-scale case-control study. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59245-3>

KIM, Tae Hyuk *et al.* The association of the BRAFV600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. **Cancer**, [S. l.], v. 118, n. 7, p. 1764–1773, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.26500>

KIMURA, Edna T. *et al.* High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. **Cancer Research**, [S. l.], v. 63, n. 7, p. 1454–1457, 2003.

KITAHARA, Cari M. *et al.* Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: Pooled analysis of 22 prospective studies. **Thyroid**, [S. l.], v. 26, n. 2, p. 306–318, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0319>

KITAHARA, Cari M. *et al.* Benign Thyroid Diseases and Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Cohort Study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 103, n. 6, p. 2216–2224, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02599>

KITAHARA, Cari M. *et al.* Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). **Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 112, n. 8, p. 810–817, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djz202>

KITAHARA, Cari M.; SOSA, Julie A. **The changing incidence of thyroid cancer.** [S. l.]:

Nature Publishing Group, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>

KITAHARA, Cari M.; SOSA, Julie A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. 617–618, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00414-9>

KLING, Mitchel A. *et al.* Diurnal variation of cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone levels in healthy volunteers. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 79, n. 1, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027234>

KNIGGE, Karl M.; SCOTT, David E. Structure and function of the median eminence. **American Journal of Anatomy**, [S. l.], v. 129, n. 2, p. 223–243, 1970. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aja.1001290211>

KNOSP, Engelbert *et al.* Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. **Neurosurgery**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 610–618, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>

KOJIMA, Masayasu *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, [S. l.], v. 402, n. 6762, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/45230>

KOROUKIAN, Siran M.; DONG, Weichuan; BERGER, Nathan A. Changes in Age Distribution of Obesity-Associated Cancers. **JAMA network open**, [S. l.], v. 2, n. 8, p. e199261, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9261>

KUSHNER, Irving; ANTONELLI, Maria J. **What should we regard as an elevated c-reactive protein level?** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.7326/L15-5126>

KWON, Hyemi; HAN, Kyung Do; PARK, Cheol Young. Weight change is significantly associated with risk of thyroid cancer: A nationwide population-based cohort study. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38203-0>

LA VECCHIA, Carlo *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**, [S. l.], v. 10, n. 2, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1008832513932>

LA VECCHIA, Carlo *et al.* Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 136, n. 9, p. 2187–2195, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>

LAMOLET, Bruno *et al.* A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. **Cell**, [S. l.], v. 104, n. 6, p. 849–859, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00282-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00282-3)

LANDA, Iñigo *et al.* Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: Higher prevalence in advanced forms of the disease. **Journal of Clinical Endocrinology and**

Metabolism, [*S. l.*], v. 98, n. 9, p. E1562-1566, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2383>

LANDIS, Claudia A. *et al.* GTPase inhibiting mutations activate the α chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. **Nature**, [*S. l.*], v. 340, n. 6236, p. 692–696, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/340692a0>

LAUBY-SECRETAN, Béatrice *et al.* Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. **New England Journal of Medicine**, [*S. l.*], v. 375, n. 8, p. 794–798, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>

LE ROITH, Derek *et al.* The somatomedin hypothesis: 2001. **Endocrine Reviews**, [*S. l.*], v. 22, n. 1, p. 53–74, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0419>

LECHAN, Ronald M.; SEGERSON, Thomas P. Pro-TRH Gene Expression and Precursor Peptides in Rat Brain: Observations by Hybridization Analysis and Immunocytochemistry. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [*S. l.*], v. 553, n. 1, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb54476.x>

LEE, Mark *et al.* Reversal in thyroid cancer incidence trends in the United States, 2000-2017. **Thyroid**, [*S. l.*], v. 30, n. 8, p. 1226–1227, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0321>

LELOTTE, Julie *et al.* Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: A retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. **European Journal of Endocrinology**, [*S. l.*], v. 178, n. 3, p. 237–246, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0965>

LI, Mengmeng; BRITO, Juan P.; VACCARELLA, Salvatore. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. **Thyroid**, [*S. l.*], v. 30, n. 6, p. 838–846, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0684>

LI, Mengmeng; MASO, Luigino Dal; VACCARELLA, Salvatore. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [*S. l.*], v. 8, n. 6, p. 468–470, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30115-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30115-7)

LIBY, Karen *et al.* Prolactin overexpression by MDA-MB-435 human breast cancer cells accelerates tumor growth. **Breast Cancer Research and Treatment**, [*S. l.*], v. 79, n. 2, p. 241–252, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1023956223037>

LIM, Hyeyeun *et al.* Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [*S. l.*], v. 317, n. 13, p. 1338–1348, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>

LIU, Xiaoli *et al.* Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. **Endocrine-Related Cancer**, [*S. l.*], v. 20, n. 4, p. 603–610, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0210>

LIVOLSI, Virginia A.; MONTONE, Kathleen T.; BALOCH, Zubair W. Pathology of the

Thyroid: A review. *In*: LUSTER, Markus; DUNTAS, Leonidas, H.; WARTOFSKY, Leonard (org.). **The Thyroid and Its Diseases**. 1st edition ed. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 455–492. *E-book*.

LLOYD, Ricardo V. *et al.* tumours of the thyroid gland. *In*: LLOYD, Ricardo V *et al.* (org.). **WHO Classification of tumours of endocrine organs**. 4th. ed. Lyon: IARC, 2017. p. 65–143.

LOEPER, Siobhan; EZZAT, Shereen. Acromegaly: Re-thinking the cancer risk. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, [*S. l.*], v. 9, n. 1, p. 41–58, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9063-z>

LOPES, M. Beatriz S. Pituitary and Sellar Region. *In*: MILLS, Stacey (org.). **Histology for pathologists**. fifth edit ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2020. p. 270–299. *E-book*.

LOSA, Marco *et al.* Clinical characteristics and surgical outcome in USP8-mutated human adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas. **Endocrine**, [*S. l.*], v. 63, n. 2, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1776-0>

MA, Zeng Yi *et al.* Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing’s disease. **Cell Research**, [*S. l.*], v. 25, n. 3, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cr.2015.20>

MANOLE, Diana *et al.* Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [*S. l.*], v. 86, n. 3, p. 1072–1077, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.86.3.1072>

MARQUES, Ana Rita *et al.* Expression of PAX8-PPAR γ 1 Rearrangements in Both Follicular Thyroid Carcinomas and Adenomas. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [*S. l.*], v. 87, n. 8, p. 3947–3952, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8756>

MARQUES, Pedro; KORBONITS, Márta. Genetic Aspects of Pituitary Adenomas. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [*S. l.*], v. 46, n. 2, p. 335–374, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.004>

MAXWELL, Carolyn; SIPOS, Jennifer A. Differentiated Thyroid Carcinoma. *In*: COOPER, David S.; SIPOS, Jennifer A. (org.). **Medical Management of Thyroid Disease**. Third ed. Boca Raton: CRC Press, 2020. p. 181–224.

MEDICI, Marco *et al.* The variable phenotype and low-risk nature of RAS-positive thyroid nodules. **BMC Medicine**, [*S. l.*], v. 13, n. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0419-z>

MELMED, Shlomo. Acromegaly and cancer: not a problem? **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, [*S. l.*], v. 86, n. 7, p. 2929–2934, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7635>

MELMED, Shlomo *et al.* **Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline**. [*S. l.: s. n.*] Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

MELMED, Shlomo. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. **The New England journal of medicine**, [S. l.], v. 382, n. 10, p. 937–950, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810772>

MELO, Miguel *et al.* TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 99, n. 5, p. E754-765, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3734>

MICKO, Alexander S. G. *et al.* Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: Endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. **Journal of Neurosurgery**, [S. l.], v. 122, n. 4, p. 803–811, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083>

MINNITI, G. *et al.* Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 90, n. 2, p. 800–804, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1152>

MOLITCH, Mark E. **Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary Incidentalomas**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.011>

MOLITCH, Mark E. Management of Incidentally Found Nonfunctional Pituitary Tumors. **Neurosurgery Clinics of North America**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 543–553, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.06.003>

MOLITCH, Mark E. **Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>

MOYZIS, Robert K. *et al.* A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)(n), present at the telomeres of human chromosomes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 85, n. 18, p. 6622–6626, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.18.6622>

MUSUMECI, Giuseppe *et al.* A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development. **Acta Histochemica**, [S. l.], v. 117, n. 4–5, p. 355–366, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.02.008>

NABARRO, J. D. N. ACROMEGALY. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 481–512, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x>

NASCIMENTO, Ana Giselia P. A. C. **Relevância prognóstica da expressão imuno-histoquímica dos receptores KI-67 em adenomas hipofisários**. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança) - Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Maranhão. 65 p. 2016.

NASIRDEN, Almira *et al.* In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma, TERT promoter mutation is associated with poor prognosis, in contrast to BRAF V600E mutation. **Virchows Archiv**, [S. l.], v. 469, n. 6, p. 687–696, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2027-5>

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, [S. l.], v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)

NEAD, Kevin T. *et al.* Evidence of a Causal Association between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 107, n. 9, p. djv178, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv178>

NEOU, Mario *et al.* Pangenomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors. **Cancer Cell**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 123–134.e5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.11.002>

NIEMAN, Lynnette K. *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>

NIKIFOROVA, Marina N. *et al.* RAS point mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: Evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 88, n. 5, p. 2318–2326, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021907>

NIMPTSCH, Katharina *et al.* Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 136, n. 5, p. 1181–1192, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29086>

NIMPTSCH, Katharina; KONIGORSKI, Stefan; PISCHON, Tobias. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [S. l.], v. 92, p. 61–70, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.006>

NORBERG, Lars; JOHANSSON, Robert; RASMUSON, Torgny. Pituitary adenomas in northern Sweden: A study on therapy choices and the risk of second primary tumours. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03118.x>

NYASANI, Eunice *et al.* Linking obesity-induced leptin-signaling pathways to common endocrine-related cancers in women. **Endocrine**, [S. l.], v. 63, n. 1, p. 3–17, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1748-4>

OKORODUDU, Dale O. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 791–799, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>

OLSSON, Daniel S. *et al.* Incidence of malignant tumours in patients with a non-functioning pituitary adenoma. **Endocrine-Related Cancer**, [S. l.], v. 24, n. 5, p. 227–235, 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0518>

OSAMURA, Robert Y. *et al.* Pituitary adenoma. In: LLOID, Ricardo V. *et al.* (org.). **WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs**. 4th Editio ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017. p. 14–18.

OSE, Jennifer *et al.* Inflammatory markers and risk of epithelial ovarian cancer by tumor subtypes: The EPIC cohort. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 951–961, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1279-T>

OSTROM, Quinn T. *et al.* Neuro-Oncology CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the. [S. l.], v. 21, p. 1–100, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>

PAPPA, Theodora; ALEVIZAKI, Maria. Obesity and Thyroid Cancer: A Clinical Update. **Thyroid**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 190–199, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0232>

PEKIC, Sandra; POPOVIC, Vera. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 169, n. 5, p. R89–R97, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-13-0389>

PENNA, Gustavo C. *et al.* **Molecular Markers Involved in Tumorigenesis of Thyroid Carcinoma: Focus on Aggressive Histotypes**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000456576>

PERCY, Alan K. *et al.* Neoplasms of the central nervous system: Epidemiologic considerations. **Neurology**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 40–48, 1972. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.22.1.40>

PESTANA, Ana *et al.* **TERT biology and function in cancer: Beyond immortalisation**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JME-16-0195>

PISCHON, Tobias *et al.* General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 359, n. 20, p. 2105–2120, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0801891>

PLOTSKY, Paul M.; OTTO, Stefan; SAPOLSKY, Robert M. Inhibition of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion into the hypophysial-portal circulation by delayed glucocorticoid feedback. **Endocrinology**, [S. l.], v. 119, n. 3, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endo-119-3-1126>

POLLAK, Michael. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 159–169, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc3215>

POPOVIC, Vera *et al.* Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 49, n. 4, p. 441–445, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x>

POULIN, Gino; TURGEON, Benjamin; DROUIN, Jacques. NeuroD1/beta2 contributes to cell-specific transcription of the proopiomelanocortin gene. **Molecular and Cellular Biology**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 6673–6682, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mcb.17.11.6673>

PUXEDDU, Efisio *et al.* BRAFV599E Mutation Is the Leading Genetic Event in Adult Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 89, n. 5, p. 2414–2420, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031425>

RAAPPANA, Antti *et al.* Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 95, n. 9, p. 4268–4275, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0537>

RAGNARSSON, Oskar *et al.* Overall and disease-specific mortality in patients with cushing disease: A Swedish nationwide study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 104, n. 6, p. 2375–2384, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02524>

RAVEROT, Gerald *et al.* Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: A prospective study using a five-tiered classification. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 102, n. 9, p. 3368–3374, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00773>

REAVEN, Gerald M. **Insulin Resistance: The Link Between Obesity and Cardiovascular Disease**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.002>

REINCKE, Martin *et al.* Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. **Nature genetics**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 31–38, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng.3166>

RENEHAN, Andrew G. *et al.* Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. **Lancet**, [S. l.], v. 363, n. 9418, p. 1346–1353, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3)

RENEHAN, Andrew G. *et al.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet**, [S. l.], 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)

RENEHAN, Andrew G.; ROBERTS, Darren L.; DIVE, Caroline. **Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13813450801954303>

RENEHAN, Andrew G.; ZWAHLEN, Marcel; EGGER, Matthias. Adiposity and cancer risk: New mechanistic insights from epidemiology. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 15, n. 8, p. 484–498, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc3967>

REZZÓNICO, Jorge N. *et al.* Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 375–380, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/met.2008.0062>

ROBERTS, Darren L.; DIVE, Caroline; RENEHAN, Andrew G. Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives. **Annual Review of Medicine**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 301–316, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.080708.082713>

RODRÍGUEZ, Esteban M.; BLÁZQUEZ, Juan L.; GUERRA, Montserrat. **The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: The former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.01.003>

ROKKAS, Theodoros *et al.* Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 14, n. 22, p. 3484–3489, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3484>

ROMERO-CORRAL, Abel *et al.* Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **International Journal of Obesity**, [S. l.], v. 32, n. 6, p. 959–966, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.11>

RONCHI, Cristina L. *et al.* Landscape of somatic mutations in sporadic GH-secreting pituitary adenomas. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 174, n. 3, p. 363–372, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1064>

ROSE, David P.; KOMNINO, Despina; STEPHENSON, Gina Day. **Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00142.x>

ROSS, Robert *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 177–189, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>

RUCHALA, Marek; WOLINSKI, Kosma. **Health-related complications of acromegaly—risk of malignant neoplasms.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00268>

SAHAKYAN, Karine R. *et al.* Normal-weight central obesity: Implications for total and cardiovascular mortality. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 163, n. 11, p. 827–835, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M14-2525>

SATTLER, Margriet G. A. *et al.* The incidence of second tumours and mortality in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiotherapy versus surgery alone. **Radiotherapy and Oncology**, [S. l.], v. 104, n. 1, p. 125–130, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.024>

SAWIN, Clark T. Berta and ernst scharrer and the concept of neurosecretion. **Endocrinologist**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 73–76, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.ten.0000076205.95014.f9>

SCHEITHAUER, Bernd W. *et al.* Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and

immunocytologic study. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, [S. l.], v. 109, n. 6, 1985.

SCHEITHAUER, Bernd W. *et al.* Tumours of the Adenohypophysis. In: SOLCIA, E.; KLOPPEL, G.; SOBIN, L. R. (org.). **Histological Typing of Endocrine Tumours**. Second Edi ed. Berlin: Springer, 2000. p. 15–28. *E-book*.

SCHMID, Daniela *et al.* **Adiposity and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1111/obr.12321>

SEIB, Carolyn Dacey; SOSA, Julie Ann. **Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>

SEIDELL, Jacob C. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 64, n. 1, p. 35–41, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.71>

SESTA, Antonella *et al.* Ubiquitin-Specific Protease 8 Mutant Corticotrope Adenomas Present Unique Secretory and Molecular Features and Shed Light on the Role of Ubiquitylation on ACTH Processing. **Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 110, n. 1–2, p. 119–129, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000500688>

SHEN, Xiaopei *et al.* Patient age-associated mortality risk is differentiated by BRAF V600E status in papillary thyroid cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 36, n. 5, p. 438–445, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5497>

SHIN, Hyun Young; JEE, Yong Ho; CHO, Eo Rin. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean Cancer Prevention Study-II. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [S. l.], v. 143, n. 1, p. 143–149, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2261-x>

SOBRAL, Carla Souza Pereira; MAGALHÃES, Marcelo; FARIA, Manuel dos Santos. Thyroid Cancer and Acromegaly. In: ENGIN, Omer (org.). **Knowledges on Thyroid Cancer**. [S. l.]: IntechOpen, 2019. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/intechopen.84541>.

SON, Haiyoung *et al.* The risk of thyroid cancer and obesity: A nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database. **Surgical Oncology**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 166–171, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.03.001>

SONG, Young Shin *et al.* Prognostic effects of TERT promoter mutations are enhanced by coexistence with BRAF or RAS mutations and strengthen the risk prediction by the ATA or TNM staging system in differentiated thyroid cancer patients. **Cancer**, [S. l.], v. 122, n. 9, p. 1370–1379, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.29934>

SUNG, Hyuna *et al.* Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 69, n. 2, p. 88–112, 2019 a. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21499>

SUNG, Hyuna *et al.* Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a

population-based cancer registry. **The Lancet Public Health**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. e137–e147, 2019 b. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30267-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30267-6)

TAM, Abbas Ali *et al.* Differentiated thyroid cancer in patients with prolactinoma. **Turkish Journal of Medical Sciences**, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 1360–1365, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-1501-58>

TERZOLO, Massimo *et al.* Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? **Eur J Endocrinol**. 2020 Oct;183(4):D1-D13. doi: 10.1530/EJE-19-1009. PMID: 32698136.

TERZOLO, Massimo *et al.* **Acromegaly is associated with increased cancer risk: A survey in Italy**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0553>

THORNER, Michael O. *et al.* Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 70, n. 5, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI110708>

TILG, Herbert; MOSCHEN, Alexander R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 772–783, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri1937>

TJÖRNSTRAND, Axel *et al.* The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 171, n. 4, p. 519–526, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0144>

TRAMONTANO, Donatella *et al.* Insulin-like growth factor-i stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of dna synthesis induced by tsh and graves' IgG. **Endocrinology**, [S. l.], v. 119, n. 2, p. 940–942, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endo-119-2-940>

TRAVIS, Ruth C.; KEY, Timothy J. **Oestrogen exposure and breast cancer risk**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/bcr628>

TRIVELLIN, Giampaolo *et al.* Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 371, n. 25, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408028>

TROUILLAS, Jacqueline *et al.* **How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12020514>

TSILIDIS, Konstantinos K. *et al.* **C-reactive protein and colorectal cancer risk: A systematic review of prospective studies**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.23606>

TUFANO, Ralph P. *et al.* **BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: A systematic review and meta-analysis**. [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31826a9c71>

VACCARELLA, Salvatore *et al.* **Worldwide thyroid-cancer epidemic? the increasing impact of overdiagnosis.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412>

VELLA, Veronica *et al.* **The IGF system in thyroid cancer: New concepts.** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1136/mp.54.3.121>

VINAGRE, João *et al.* **Telomerase promoter mutations in cancer: An emerging molecular biomarker?** [S. l.: s. n.] Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1608-4>

VUONG, Huy Gia *et al.* A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. **Endocrine Connections**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. R8–R17, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ec-17-0010>

WANICHI, Ingrid Quevedo *et al.* Cushing's disease due to somatic USP8 mutations: a systematic review and meta-analysis. **Pituitary**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 435–442, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00973-9>

WEEKE, Jorgen. The Response of Thyrotropin and Triiodothyronine to Various Doses of Thyrotropin Releasing Hormone in Normal Man. **European Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 5, n. 1, 1975. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1975.tb00476.x>

WEISBERG, Stuart P. *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>

WELSCH, Clifford W. *et al.* Enhancement by prolactin of carcinogen induced mammary cancerigenesis in the male rat. **British Journal of Cancer**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 427–431, 1975. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.1975.243>

WEROHA, S. John; HALUSKA, Paul. The Insulin-Like Growth Factor System in Cancer. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 335–350, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.014>

WOLINSKI, Kosma *et al.* Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case–control study. **Journal of Endocrinological Investigation**, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 319–322, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0565-y>

WOLIŃSKI, Kosma *et al.* Thyroid lesions in patients with acromegaly - Case-control study and update to the meta-Analysis. **Endokrynologia Polska**, [S. l.], v. 68, n. 1, p. 2–6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0001>

WOLINSKI, Kosma; CZARNYWOJTEK, Agata; RUCHALA, Marek. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly - Meta-analysis and systematic review. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 2, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787>

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER

RESEARCH. **Body fatness and weight gain and the risk of cancer.** [*S. l.*], 2018. Disponível em: dietandcancerreport.org. Acesso em: 5 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization - Technical Report Series.** [*S. l.: s. n.*]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>.

XING, Michael Mingzhao *et al.* Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [*S. l.*], v. 309, n. 14, p. 1493–1501, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.3190>

XING, Mingzhao. **Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: A blurred picture now emerging clearer.** [*S. l.: s. n.*] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0559-9>

YASHIRO, Tohru *et al.* Expression of insulin-like growth factor receptors in primary human thyroid neoplasms. **Acta Endocrinologica**, [*S. l.*], v. 121, n. 1, p. 112–120, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1210112>

YIN, De tao *et al.* The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, [*S. l.*], v. 57, n. March, p. 66–75, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.07.013>

ZHANG, Cuilin *et al.* Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: Sixteen years of follow-up in US women. **Circulation**, [*S. l.*], v. 117, n. 13, p. 1658–1667, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714>

ZHAO, Junyu *et al.* Association between adipokines and thyroid carcinoma: A meta-analysis of case-control studies. **BMC Cancer**, [*S. l.*], v. 20, n. 1, p. 1–13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07299-x>

ZHAO, Sitong *et al.* Association of obesity with the clinicopathological features of thyroid cancer in a large, operative population: A retrospective case-control study. **Medicine (United States)**, [*S. l.*], v. 98, n. 50, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018213>

ZHOU, Bo *et al.* C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. **Cancer Causes and Control**, [*S. l.*], v. 25, n. 10, p. 1397–1405, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0445-8>

ZHU, Zhaowen *et al.* Molecular Profile and Clinical-Pathologic Features of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: An Unusually High Prevalence of ras Mutations. **American Journal of Clinical Pathology**, [*S. l.*], v. 120, n. 1, p. 71–77, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1309/nd8d-9laj-trct-g6qd>

APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: Prevalência e Fatores de Risco do Carcinoma Diferenciado da Tireoide em Pacientes não Acromegálicos Portadores de Adenomas de Hipófise.

ORIENTADOR: Manuel dos Santos Faria

DOUTORANDO: Gilvan Cortês Nascimento

O Senhor (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como nome “Prevalência e Fatores de Risco do Carcinoma Diferenciado da Tireoide em Pacientes não Acromegálicos Portadores de Adenomas de Hipófise”. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar se pacientes que apresentam um tumor na glândula hipófise que não secrete quantidades excessivas do hormônio do crescimento, ou seja, não apresentem acromegalia, têm maior risco para apresentar câncer de tireoide. Para confirmar esse risco, torna-se necessário comparar esse grupo de pacientes a um grupo de pessoas que não apresentam tumor de hipófise ou que tenham o tumor do tipo acromegalia e que serão chamados grupo controle.

Abaixo está descrito o procedimento a ser seguido para aqueles que concordarem em participar:

Se o Senhor (a) for um participante dessa pesquisa, seus dados serão coletados através da consulta de seu prontuário e/ou de sua avaliação clínica, assim como da avaliação dos resultados dos exames de ultrassonografia de tireoide e laboratoriais que serão solicitados para o Senhor (a).

Os exames de laboratório serão realizados por meio de sua doação de sangue. Nós faremos a limpeza de seu braço com álcool e puncionaremos uma veia para coletar o sangue de seu braço utilizando uma técnica estéril e sempre com material descartável.

Em caso de o seu exame de ultrassonografia demonstrar um nódulo na tireoide que exija investigação adicional, será realizada uma punção do nódulo por meio de uma agulha fina guiada pelo ultrassom. Faremos a limpeza da região do seu pescoço com álcool antes da realização da punção, quando uma agulha fina será introduzida através da sua pele até atingir o nódulo que fica logo abaixo da pele. Também utilizaremos material descartável. É possível que o material retirado da sua tireoide seja insuficiente para análise e, nesse caso, será necessário repetir o procedimento. Você não deverá pagar por qualquer procedimento e não terá nenhum

ganho ou prejuízo financeiro. Você apenas receberá um reembolso pelas suas despesas com transporte para cada dia de exame do estudo.

RISCOS

Os riscos mínimos associados à participação neste estudo são os seguintes: os riscos relacionados à coleta de sangue e à punção de nódulos de tireoide são sangramentos no local da punção, manchas roxas e infecção no local do orifício da agulha que podem ocorrer em um pequeno número de pessoas que realizam esses procedimentos. Um incômodo discreto normalmente ocorre quando da punção de nódulo da tireoide. A realização de ultrassonografia não acarreta riscos ou desconforto.

Para minimizar esses riscos e para assegurar maior proteção aos participantes da pesquisa, a punção de nódulo de tireoide será realizada por profissional médico habilitado e a coleta de sangue por técnicos de enfermagem treinados e capacitados para realizar a punção venosa de forma asséptica e adequada, além de fornecerem orientações quanto aos cuidados necessários para evitar sangramento e infecção.

Ainda, se for necessário, o pesquisador responsável dará assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

BENEFÍCIOS

Os benefícios em participar deste estudo é que o Sr (a). será avaliado para a presença de nódulos em sua tireoide por meio da realização de ultrassonografia de tireoide e ainda realizará exames de laboratório que possibilitarão saber sobre outros riscos a sua saúde, como o diabetes. Em caso de alterações nos seus exames, o Sr (a). será encaminhado para tratamento com os médicos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Espera-se, também, que o resultado desse estudo traga mais benefícios no cuidado de pacientes com tumores de hipófise.

INDENIZAÇÃO

A participação nesta pesquisa não gera ganhos ou prejuízos financeiros aos participantes da pesquisa. Não gera nenhuma espécie de indenização. Todo atendimento ao paciente terá seguimento em seu retorno às consultas ambulatoriais com assistência integral e gratuita para quaisquer necessidades advindas.

CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO

O Registro da participação neste estudo será mantido confidencial, até o limite permitido pela lei. No entanto, agências regulamentadoras Federais no Brasil e o Comitê de Ética podem inspecionar e copiar registros pertinentes à pesquisa e estes podem conter informações identificadoras.

Os registros de cada indivíduo serão guardados e somente os pesquisadores membros da equipe terão acesso a estas informações. Cada indivíduo receberá um número para ser utilizado no laboratório. Se qualquer relatório ou publicação resultar deste trabalho, a identificação do paciente será preservada. Os resultados serão relatados de forma sumarizada e o indivíduo não será identificado.

Os dados coletados nesta pesquisa só serão utilizados para o proposto neste estudo sendo, portanto, garantido a não utilização para outro fim sem a autorização do indivíduo doador ou do seu representante legal, mediante a elaboração de um novo protocolo de pesquisa, com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

O TCLE será impresso em duas vias e terá obrigatoriedade de rubrica em todas as páginas e assinada no término pelo participante da pesquisa ou responsável e pelo pesquisador na mesma folha.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Toda participação é voluntária. O Senhor (a) tem o direito de se recusar a participar e de desistir de participar dessa pesquisa a qualquer momento, mesmo que ela já tenha sido iniciada. Se isso acontecer e o Senhor (a) for um paciente com um tumor na glândula hipófise, garantimos que não terá qualquer prejuízo no seu tratamento e que esse tratamento não será diferente caso participe ou não dessa pesquisa. Caso decida participar, garantimos que não terá qualquer gasto financeiro.

É importante que o Senhor (a) saiba que, mesmo que aceite participar desse estudo, precisará fazer alguns exames para saber se poderá participar do estudo. Além disso, o Senhor (a) poderá ser retirado do estudo a qualquer momento, se: o médico do estudo acreditar que é melhor para você; você não seguir as orientações do estudo ou o estudo for cancelado.

Li este documento/ alguém explicou seu conteúdo para mim. Compreendi a finalidade deste estudo e o que acontecerá comigo neste estudo. Concordo livremente em participar deste estudo, conforme foi descrito para mim neste documento.

Entendo que receberei uma cópia deste documento conforme assinado abaixo e a outra cópia ficará com o pesquisador responsável. Entendo também, que todas as páginas deverão ser rubricadas por mim e pelo pesquisador responsável.

Ao assinar este termo não desisti de qualquer direito que eu terei como participante de um estudo de pesquisa.

ESCLARECIMENTOS

Estamos dispostos a dar todo e qualquer esclarecimento sobre esta pesquisa e tirar qualquer dúvida, a qualquer momento. Caso tenha interesse em ser informado dos resultados desta pesquisa, este é um direito seu e temos o dever de lhe informar. Para isso, basta entrar em contato com o número telefônico do pesquisador responsável presente nesta folha.

Data _____/_____/_____

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do participante da pesquisa

Pesquisador responsável:

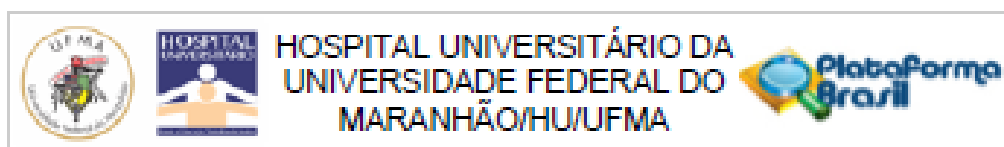
Nome da pessoa (*letra de forma*):

Manuel dos Santos Faria

Rua Barão de Itapary, 227 – Centro

Fone: 98802-4476

ANEXO A – Parecer Consubstanciado



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIROIDE EM PACIENTES NÃO ACROMEGÁLICOS PORTADORES DE ADENOMAS

Pesquisador: Manuel dos Santos Faria

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48259115.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

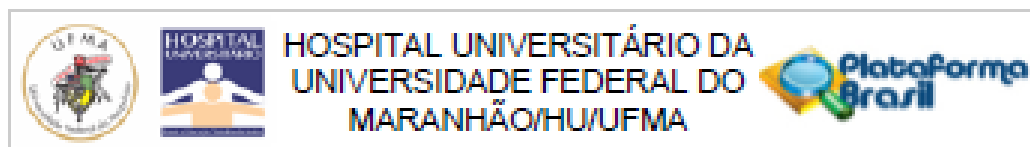
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.258.417

Apresentação do Projeto:

Adenomas hipofisários são tumores intracranianos que apresentam uma prevalência mais comum do que previamente reconhecido e ocorrem em até 20% dos indivíduos da população geral. Os dados emergentes na literatura apontam para um excesso de neoplasias malignas, tais como os carcinomas de cólon e de tireoide, notadamente em pacientes com adenomas hipofisários que apresentam uma hiperativação do eixo GH/IGF-1 (Acromegalia). Paralelamente, os estudos realizados nas últimas décadas demonstram um claro aumento da prevalência dos cânceres em geral, dentre os quais, o câncer de tireoide, cujo aumento coincide com a epidemia de obesidade observada nesse período. A resistência à insulina secundária ao excesso de peso, com consequente hiperinsulinemia, pode provocar um aumento dos níveis plasmáticos do IGF-1 e de citocinas inflamatórias. Essa sequência de alterações metabólicas concorre para um incremento das neoplasias malignas na população. Adicionalmente, outros autores especulam - a partir da de uma associação observada em grandes estudos populacionais entre adenomas de hipófise e neoplasias malignas - que tais condições seriam decorrentes de uma instabilidade epigenética, a saber, processos de hipermetilação da região promotora do DNA. Assim, diversas hipóteses confrontam a evidência da hiperativação do eixo somatotrófico como mecanismo essencial ao desencadeamento do câncer nos adenomas hipofisários. Frente a tais considerações, este estudo

Endereço: Rua Barão de Irapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@hu.ufma.br



Continuação do Parecer: 1.258-417

pretende determinar a prevalência do carcinoma diferenciado de tireoide em indivíduos que apresentem adenomas de hipófise não secretores de quantidades excessivas de GH, ou seja, não acromegálicos e avaliar diversos fatores carcinogênicos nesses indivíduos como a obesidade, o hiperinsulinismo e citocinas inflamatórias, assim como o eixo somatotrófico, comparando-os a um grupo controle de indivíduos acromegálicos e da população geral. Financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estabelecer a prevalência e identificar os fatores de risco para o Carcinoma Diferenciado de Tireoide em pacientes portadores de adenomas hipofisários não secretores de hormônio de crescimento.

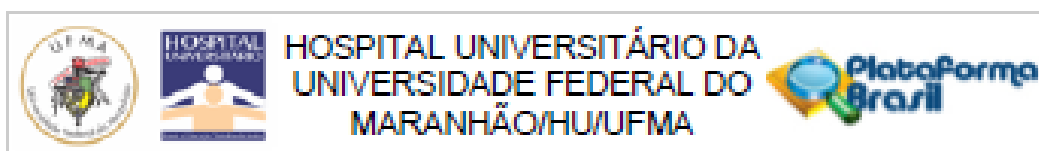
Objetivo Secundário: Avaliar o eixo GH/IGF-1 para determinação do seu status nos participantes do estudo; Identificar os níveis de resistência à insulina nos diferentes participantes do estudo; Analisar os níveis de citocinas inflamatórias para determinação de um estado inflamatório subclínico nos diferentes participantes do estudo; Relacionar o status do eixo somatotrófico àqueles participantes do estudo com e sem carcinoma diferenciado de tireoide; Relacionar a presença de resistência à insulina àqueles participantes do estudo com e sem carcinoma diferenciado de tireoide; Relacionar o estado inflamatório subclínico àqueles participantes do estudo com e sem carcinoma diferenciado de tireoide.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos mínimos associados à participação neste estudo são os seguintes: os riscos relacionados à coleta de sangue e à punção de nódulos de tireoide são sangramentos no local da punção, manchas roxas e infecção no local do orifício da agulha que podem ocorrer em um pequeno número de pessoas que realizam esses procedimentos. Um incômodo discreto normalmente ocorre quando da punção de nódulo da tireoide. A realização de ultrassonografia não acarreta riscos ou desconforto. Para minimizar esses riscos e para assegurar maior proteção aos participantes da pesquisa, a punção de nódulo de tireoide será realizada por profissional médico habilitado e a coleta de sangue por técnicos de enfermagem treinados e capacitados para realizar a punção venosa de forma asséptica e adequada, além de fornecerem orientações quanto aos cuidados necessários para evitar sangramento e infecção. Ainda, se for necessário, o pesquisador responsável dará assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

Benefícios: Os benefícios em participar deste estudo é que o Sr (a) será avaliado para a presença de nódulos em sua tireoide por meio da realização de ultrassonografia de tireoide e ainda realizará exames de laboratório que possibilitarão saber sobre outros riscos à sua saúde, como o diabetes.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.258.417

Em caso de alterações nos seus exames, o Sr (a) será encaminhado para tratamento com os médicos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Espera-se, também, que o resultado desse estudo traga mais benefícios no cuidado de pacientes com tumores de hipófise.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É crescente na literatura médica estudos demonstrando de forma muito clara uma maior prevalência do carcinoma diferenciado da tireóide em acromegalia, mas com críticas igualmente consistentes a uma relação causal entre estas condições, sobretudo em decorrência da crescente epidemia de obesidade observada na população e de uma plausível instabilidade epigenética que seria comum aos cânceres em geral e aos adenomas hipofisários.

Os estudos que buscam avaliar a prevalência de câncer de tireóide em pacientes com adenomas hipofisários não secretores de GH são escassos na literatura e têm desenho inadequado, pois são retrospectivos e muitos com número limitado de participantes, logo, com menor poder estatístico. Adicionalmente, os pacientes não foram avaliados de forma sistemática e sim, de acordo com a rotina dos diferentes serviços envolvidos.

A metodologia está de acordo a que se propõe a pesquisa. O cronograma da pesquisa está sendo seguido, respeitando as etapas necessárias para avaliação e aprovação do projeto pelo CEP/HUUFMA. Na apresentação dos Riscos e Benefícios, os pesquisadores citam os possíveis riscos e como minimizá-los.

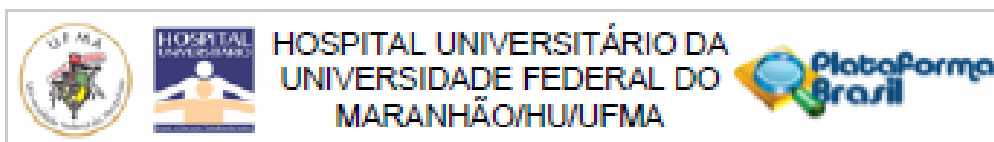
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências em relação aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na Inteira. Atende, portanto às exigências da Norma Operacional nº 001/2013(tem 3/ 3.3).

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA solicita que se possível os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Endereço: Rua Barão de Irapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.258.417

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

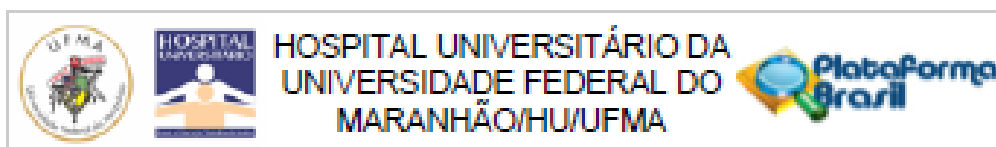
O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas à plataforma encaminhada ao CEP-HUUFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. O pesquisador deve: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP quando solicitado; e encaminhar os resultados para publicação sejam eles favoráveis ou não e justificar ao CEP caso haja interrupção do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_568682.pdf	30/09/2015 23:24:06		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_568682.pdf	30/09/2015 23:15:25		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_568682.pdf	30/09/2015 22:50:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_setembro.docx	30/09/2015 22:39:02	Manuel dos Santos Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Assentimento_setembro.docx	30/09/2015 22:38:08	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	segunda_carta_resposta.docx	30/09/2015 22:23:18	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	17/09/2015 09:18:42	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	14/08/2015		Aceito

Endereço: Rua Santo de Ipirany nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 1.258.467

Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	09:34:29		Acelto
Parecer Anterior	Parecer COMIC.pdf	14/08/2015 09:09:22		Acelto
Outros	termo de COMPROMISSO.pdf	14/08/2015 09:09:37		Acelto
Outros	Declaração responsabilidade financeira.pdf	14/08/2015 09:04:12		Acelto
Outros	Declaração anuência.pdf	14/08/2015 09:03:01		Acelto
Declaração de Pesquisadores	TERMO DE RESPONSABILIDADE.docx	13/08/2015 00:28:14		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 05 de Outubro de 2015

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Irapery nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Pituitary neuroendocrine tumors and differentiated thyroid cancer: do metabolic and inflammatory risk factors play roles?

G. Cortês Nascimento^{1,2,3} · A. G. P. de Araujo Cortês Nascimento^{2,3,4} · C. de Maria Ribeiro Veiga¹ · V. P. Rodrigues^{3,5} · R. S. de Sousa Azulay^{1,2,3} · V. C. de Carvalho Rocha^{1,2,3} · S. da Silva Pereira Damiane^{1,2,3} · M. Magalhães^{2,3} · M. dos Santos Faria^{1,2,3} · M. B. Gomes⁶

Received: 12 February 2020 / Accepted: 7 July 2020
© Italian Society of Endocrinology (SIE) 2020

Abstract

Purpose It is postulated that patients with different types of pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) may present a higher incidence of cancer. Factors underlying individuals becoming overweight, such as insulin resistance, hyperleptinemia, and low-grade inflammation, may play a role in the risk of differentiated thyroid carcinoma (DTC) in such patients. This study aimed to investigate the frequency of and obesity-related risk factors associated with DTC in patients with PitNETs.

Methods This cross-sectional study involved 149 patients with nonacromegalic PitNETs (AG group), 71 patients with acromegaly (ACRO group), and 156 controls (CG group). All participants underwent insulin and blood glucose measurements with the determination of the homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index, leptin, and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and they also underwent thyroid ultrasound. Clinically significant nodules were biopsied for subsequent cytopathological evaluation, and participants were operated on when indicated.

Results Patients in the AG group had high levels of insulin resistance and significantly higher levels of leptin and hsCRP compared with those of patients in the ACRO group. There were no cases of DTC in the AG group; two findings, one incidental, of DTC occurred in the

CG group, and three cases of DTC were present in the ACRO group. Acromegaly was associated with DTC after adjusted analysis.

Conclusions Our findings in patients with nonacromegalic PitNETs do not indicate a high risk for DTC despite the presence of metabolic and inflammatory risk factors for neoplastic events. In contrast, acromegaly promotes a greater risk of DTC.

Keywords Pituitary tumors · Acromegaly · Thyroid cancer · Insulin resistance · Low-grade inflammation · Leptin

✉ G. Cortês Nascimento gilvancortes@uol.com.br

¹ Service of Endocrinology, Presidente Dutra University Hospital, Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

² Clinical Research Center, Presidente Dutra University Hospital, Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

³ Research Group in Clinical and Molecular Endocrinology and Metabology (ENDOCLIM), São Luís, MA, Brazil

⁴ Department of Pathology, Presidente Dutra University Hospital, Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

⁵ Department of Morphology, Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brazil

⁶ Diabetes Unit-Department of Internal Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Introduction

Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) have a high prevalence in autopsy and radiological studies, reaching approximately 20% [1]. They may be accompanied by neoplastic events in a multitude of organs; however, the frequency of such occurrence and the related mechanisms are still under debate [2–5].

Previous reports indicate an excess of cancer in patients with PitNETs [2, 3]. The higher incidence of malignant neoplasms preceding the diagnosis of a PitNET in epidemiological studies points to genetic and epigenetic factors common to these conditions [5].

However, a distinct mechanism unique to acromegaly, hyperactivation of the somatotrophic axis, may promote carcinogenesis due to the proliferative and anti-apoptotic action of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type I (IGF-I) [5]. Epidemiological surveys report a small to moderately increased risk of cancer in this population [4, 6], with consistent results for colon carcinoma [7] and differentiated thyroid carcinoma (DTC) [4, 8, 9].

On the other hand, excess weight and consequent hyperinsulinemia/inflammation are considered risk factors for the increased incidence of cancer in the general population and could play a role in the process of carcinogenesis in patients with PitNETs [10, 11]. The presence of such risk factors may result in part from the hypopituitarism that is found in some of these patients [11]. Accordingly, the higher incidence of malignant tumors observed in the last four decades has been attributed to a concomitant obesity epidemic [12]. Similarly, studies indicate a higher prevalence of DTC in the same period, coinciding with this epidemic [12, 13].

Different pathophysiological mechanisms are proposed as mediators between excess weight and the increased frequency of cancer, and may also be related to thyroid-specific carcinogenesis. Thus, insulinemia triggers neoplasms by direct action or by increasing the plasma levels of free IGF-I through the activation of intracellular mitogenesis, angiogenesis, and anti-apoptosis pathways [10]. In addition, adipose tissue expansion results in a chronic subclinical inflammatory process with an increase in inflammatory cytokines and acute phase proteins along with leptin. The latter, with proliferative and anti-apoptotic activities, acts as a growth factor, contributing to the development of neoplasms [10].

To evaluate whether PitNETs, regardless of acromegaly, are associated with a higher frequency of DTC, we studied a population of patients with nonacromegalic pituitary tumors

who were compared with a group of acromegalic patients and a group of individuals from the general population. We also evaluated the association of risk factors related to excess weight, such as insulin resistance, hyperleptinemia, and sub-clinical inflammation, with DTC in these groups.

Materials and methods

Study design and sample

This is a cross-sectional study consisting of patients with nonacromegalic PitNETs and comparative control groups comprising acromegalic patients and individuals from the general population; the work was performed at the Service of Endocrinology of the Presidente Dutra University Hospital of the Federal University of Maranhão (HUPD-UFMA) and the Clinical Research Center (CEPEC) of UFMA from October 2015 to March 2019. This study was approved by the research and ethics committee of HUPD-UFMA. All participants were adults older than 18 years of age, and they signed an informed consent form. Three groups were formed: the first group comprised 149 patients with nonacromegalic PitNETs (active group [AG]); the second group comprised 71 acromegalic patients (ACRO group); the third group comprised 156 individuals from the general population (control group [CG]). The patients in the AG and ACRO groups were being followed up or were starting their evaluation in the Service (patient characteristics are presented in Table 1). Individuals from the CG group were healthy accompanying persons who were unrelated to the patients in question or individuals seeking an evaluation at the obesity outpatient clinic of the Service of Endocrinology. The PitNET diagnosis was established based on a corresponding clinical picture and magnetic resonance imaging examination of the pituitary gland compatible with the diagnosis in addition to a hormone panel of the pituitary tumor assessed by means of immunohistochemistry, when appropriate. Clinically nonfunctioning PitNETs, as well as prolactinomas, Cushing's disease, and acromegaly, were defined according to published guidelines [14–17].

The exclusion criteria were pregnancy; use of oral estrogens (by nonacromegalic participants); malnutrition; decompensated diabetes mellitus (DM), defined as glycated hemoglobin $\geq 8.5\%$; and acute and chronic systemic diseases such as chronic renal disease, determined by a glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI equation ≤ 60 ml/min/1.73

m² in adults, and liver dysfunction, characterized by liver transaminases $\geq 3\times$ the upper limit of normal. Besides, primary disorders of thyroid function, as well as secondary hypothyroidism and hypocortisolism that were not controlled in the last 3 months, were reasons for exclusion.

Clinical and laboratory evaluation

All participants in the study underwent clinical and laboratory evaluations and thyroid ultrasound. In the clinical evaluation, performed by a single investigator, anthropometric measurements such as weight and height were obtained and used to calculate the body mass index (BMI); waist circumference (WC) was also measured. Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m², and overweight was defined as BMI ≥ 25 kg/m² and < 30 kg/m². Abdominal obesity was defined as WC ≥ 102 cm in males and ≥ 88 cm in females. Blood pressure (BP) was measured, and systolic and/or diastolic BP levels $\geq 140/90$ mmHg on more than one occasion or use of antihypertensive medication were diagnostic criteria for systemic arterial hypertension (SAH).

In the laboratory evaluation, blood samples were collected after overnight fasting and, after centrifugation, were stored at -70 °C for the subsequent measurement of leptin, insulin, IGF-I and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). The fasting glucose and insulin values were measured and used to determine the homeostatic model assessment-insulin resistance

Table 1 Clinical characteristics and management of the study patients

Characteristics	Prolactinoma <i>n</i> (%)	NF PitNET <i>n</i> (%)	Cushing's <i>n</i> (%)	Acromegaly <i>n</i> (%)
Disease time^a				
≤ 1 year	10 (10.75)	12 (25.53)	1 (11.12)	5 (7.04)
> 1 ≤ 5 years	32 (34.41)	25 (53.19)	–	18 (25.35)
> 5 ≤ 10 years	22 (23.66)	9 (19.15)	3 (33.33)	14 (19.72)
> 10 years	29 (31.18)	1 (2.13)	5 (55.55)	34(47.89)
Tumor size				
Micro	37 (39.78)	15 (31.91)	4 (44.44) ^d	12 (16.90)
Macro	50 (53.77)	27 (57.45)	5 (55.56)	53 (74.66)
Giant macro	4 (4.30)	5 (10.64)	–	3 (4.22)
NA	2 (2.15)	–	–	3 (4.22)
Hypopituitarism				
None	82 (88.17)	38 (80.85)	2 (22.22)	50 (70.42)
1 axis	6 (6.45)	5 (10.64)	5 (55.56)	14 (19.72)
≥ 2 axes	5 (5.38)	4 (8.51)	2 (22.22)	7 (9.86)
Therapy				
Surgery	1 (1.08)	11 (23.40)	4 (44.44)	19 (26.77)
SSA	–	–	–	10 (14.08)
CAB	68 (73.12)	4 (8.51)	1 (11.12) ^e	3 (4.22)
Combined ^b	–	5 (10.64)	4 (44.44)	17 (23.94)
None	24 (25.80)	27 (57.45)	–	22 (30.99)
Disease control^c				
Yes	61 (65.59)	–	8 (88.88)	26 (36.62)
No	32 (34.41)	–	1 (11.12)	45 (63.38)

NF PitNET clinically nonfunctioning PitNET, Cushing's Cushing's disease, *n* absolute frequency, % relative frequency

^aBased on clinical history and/or clinical findings during medical consultation or incidental findings on imaging (also previous photographs of acromegalic patients). Micro = tumor < 10 mm. Macro = tumor ≥ 10 mm. Giant macro = tumor ≥ 40 mm. NA not available, SSA somatostatin analogue, CAB cabergoline

^bCombined therapy: surgery+CAB=5, for NF PitNET; surgery+CAB+ketoconazole+radiotherapy=1, surgery+CAB+ketoconazole=1, surgery+CAB+adrenalectomy=1, surgery+ketoconazole+radiotherapy=1, for Cushing's disease; surgery+SSA=7, surgery+CAB=4, SSA+CAB=3, surgery+SSA+CAB=2, surgery+radiotherapy+CAB=1, for acromegaly

^cDisease control: at least 6 months with IGF-1 on target or until 20% above the upper limit of the normal range in acromegaly; at least 3 months with prolactin on target and/or eugonadism in patients with prolactinomas; control of cortisol hypersecretion and clinical remission in Cushing's disease

^dTwo patients presented tumors diagnosed by histopathology

^eIn a patient who had pituitary tumor apoplexy

(HOMA-IR) index. Insulin levels were not measured in patients receiving exogenous insulin. Insulin resistance was established using a HOMA- IR cut-off point of 2.71 [18]. The presence of type 2 DM (T2DM) or prediabetes was defined according to the American Diabetes Association (ADA) [19] or the current use of specific therapy. hsCRP levels above 0.3 mg/dL were considered indicative of low-grade inflammation.

Insulin was measured using an electrochemiluminescence assay (ECLIA) (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). Leptin was measured using the leptin sandwich ELISA assay (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany) with an interassay coefficient of variation (CV) of 6.8% and intraassay CV of 5.5%. hsCRP was measured using an immunoturbidimetric assay (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA) with an intraassay CV ranging from 0.4 to 1.6% and interassay CV ranging from 1.3 to 8.4%. Plasma IGF-I was measured using the chemiluminescent sandwich immunoassay (CLIA) Liaison® XL (DiaSorin S.p. A, Saluggia, Italy) with an intraassay CV ranging from 3.0 to 5.1% and an interassay CV ranging from 5.6 to 9.6%. The assay used as a reference was the 1st WHO International Standard for IGF-I, NIBSC code 02/254.

Pituitary function and target organs were assessed by determining the basal levels of GH, prolactin, ACTH, cortisol, TSH, free T4, gonadotropins, and testosterone/estradiol. Participants receiving thyroid hormone or cortisol replacement therapy were required to have been receiving stable doses for at least 3 months before entry into the study, and all patients in the AG group were investigated for GH deficiency and underwent a glucagon stimulation test when indicated according to published guidelines [20].

Morphological evaluation of the thyroid gland was performed by a single ultrasound (US; GE, model LOGIC P6, 12 MHz multifrequency high-resolution linear transducer) examiner for all participants in the study. Thyroid volume was calculated using the Di Chiron-Nelson formula.

For thyroid nodules, the study participants underwent US-guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) according to international guidelines [21]. However, the cytological results from previously punctured nodules that did not require reinvestigation according to their US characteristics were considered for analysis [21]. Thyroid aspirate was subjected to cytological evaluation; for cytology of suspicious or diagnostic malignancy or as a medical criterion, the participant underwent thyroidectomy with subsequent histological analysis. A single pathologist was responsible for the FNAB cytological exams and surgical specimen histopathology using the Bethesda system and WHO criteria for the respective cytopathological and histopathological classifications [22, 23].

Statistical analysis

Data were processed using Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software (IBM, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were initially determined by calculating the frequency, central tendency and dispersion. The distribution of categorical variables was analyzed using the chi-square (χ^2) or Fisher's exact test. The normality of the continuous variables was assessed using the Lilliefors test. Following this procedure, Kruskal–Wallis with Dunn's multiple comparison test was used to assess the significant differences between groups.

In addition, multivariate logistic regression analysis was used to estimate the adjusted odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI), considering the outcome presence of nodular goiter or DTC. The following variables were included in the multivariable logistic regression models: age, sex, obesity, insulin resistance, low-grade inflammation, hyperleptinemia, and acromegaly. For all analyses, a confidence level of 5% was considered.

Results

In the present study, 376 participants with a mean age of 42.1 (\pm 13.02) years, of whom 78.2% were female, were evaluated. The AG group consisted of 149 (39.6%) participants with the following diagnoses: prolactinoma (93), clinically nonfunctioning PitNET (47) and Cushing's disease (9).

The demographic characteristics per group are provided in Table 2. There was an absolute predominance of females in all groups studied; the number of females in the AG group was not significantly different from that in the ACRO and CG groups ($p = 0.172$; $p = 0.527$, respectively). Significant differences were observed for age among the three groups studied. Although the CG group was significantly younger, with 91.7% of the participants younger than 50 years old, 68.4% of the AG group was in the same age range. There was a higher concentration of patients in the older age range in the ACRO group, with 59.2% of patients older than 50 years. The ACRO group showed more pronounced metabolic impairment (T2DM and SAH) than the other groups ($p < 0.001$). Nevertheless, 29% of the patients in the AG group exhibited dysglycemia, 13.5% had diabetes, and 29.7% had hypertension, with significant differences compared to the CG group. Approximately half of the patients in the AG group were insulin resistant, and IR in this group was not significantly different from that in the ACRO

group ($p = 0.252$); the CG group was more insulin resistant than the AG group but not when compared with the ACRO group ($p = 0.037$; $p = 0.823$, respectively) (Table 2).

Hyperleptinemia was present in 67.8%, 36.2% and 77.4% of participants in the AG, ACRO and CG groups, respectively. This parameter did not differ significantly between the AG and CG groups ($p = 0.079$). The ACRO group had a significantly lower frequency of hyperleptinemia than the other groups ($p < 0.001$) (Table 2).

Low-grade inflammation occurred in 26.2%, 13.0% and 50.0% of the participants in the AG, ACRO and CG groups, respectively. There were significant differences among all groups. Notably, the ACRO group showed a significantly lower frequency of low-grade inflammation than the other groups (GA \times ACRO: $p = 0.045$; AG \times CG: $p < 0.001$; ACRO \times CG: $p < 0.001$) (Table 2).

The anthropometric data of the study participants indicated no differences between patients in the AG group and those in the ACRO group regarding obesity and abdominal obesity ($p = 0.603$ and $p = 0.680$, respectively). The CG group was significantly more obese than the other groups and exhibited more abdominal obesity. Notably, in the AG group, 73.1% exhibited excess weight, and 33.8% exhibited abdominal obesity (Table 2).

The analysis of continuous variables showed that insulinemia and the HOMA-IR index were not significantly different between the AG and ACRO groups (Fig. 1a, b).

Table 2 Comparative analysis of demographic and clinical variables and anthropometric data between the study groups

Variables	Groups			p value		
	Active (AG)	Acromegaly (ACRO)	Control (CG)	AG versus ACRO	AG versus CG	ACRO versus CG
	n (%)	n (%)	n (%)			
Sex				0.172	0.527	0.042*
Female	117 (78.5)	49 (69.0)	128 (82.1)			
Age range				0.003*	< 0.001*	< 0.001*
Up to 29 years old	20 (13.4)	4 (5.6)	37 (23.7)			
30–39 years	35 (23.5)	11 (15.5)	71 (45.5)			
40–49 years	47 (31.5)	14 (19.7)	35 (22.5)			
50–59 years	27 (18.2)	22 (31.0)	10 (6.4)			
60 years of age or older	20 (13.4)	20 (28.2)	3 (1.9)			
SAH				<0.001*	0.023*	<0.001*
Present	44 (29.7)	39 (55.7)	27 (17.9)			
Glucose metabolism				<0.001*	0.040*	<0.001*
T2DM	20 (13.5)	30 (42.2)	8 (5.2)			
Glucose intolerance	23 (15.5)	21 (29.6)	30 (19.6)			
Insulin resistance				0.252	0.037*	0.823
Present	71 (49.0)	37 (58.7)	96 (61.5)			
Hyperleptinemia				<0.001*	0.079	<0.001*
Present	101 (67.8)	25 (36.2)	120 (77.4)			
Low-grade inflammation				0.045*	<0.001*	<0.001*
Present	39(26.2)	9 (13.0)	78 (50.0)			
BMI				0.603	<0.001*	<0.001*
Overweight	62 (41.6)	28 (39.4)	16 (10.3)			
Obesity	47 (31.5)	27 (38.0)	83 (53.5)			
WC				0.680	< 0.001*	0.023*
Altered	50 (33.8)	26 (37.7)	86 (55.1)			

SAH systemic arterial hypertension, T2DM type 2 diabetes mellitus, BMI body mass index, WC waist circumference, n absolute frequency, % relative frequency

*Significant differences by the chi-square test ($p < 0.05$)

Furthermore, the leptin levels in the ACRO group were significantly lower than those in the other groups, whereas hsCRP levels were significantly lower than those in the CG group (Fig. 1c, d).

Table 3 summarizes the thyroid assessment results for the study groups. Nodular goiters as well as clinically significant nodules were statistically more frequent in the ACRO group than in the other groups.

Thus, 47 FNABs were performed with ten cytopathological results that were suspicious or diagnostic of malignancy. Two participants from the ACRO and CG groups were not submitted to thyroidectomy for different reasons. Eight patients underwent thyroidectomy; among them, three patients with acromegaly and two from the CG group were diagnosed with papillary thyroid carcinoma (PTC). A single patient from the CG group presented with an incidental finding of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) and was excluded from the analysis. In

this case, surgery was indicated due to the presence of a larger volume nodule with suspicious cytology. There were no cases of DTC in the AG group. The comparative analysis showed a higher frequency of DTC in the ACRO group than in the AG group ($p = 0.032$) (Tables 3 and 4).

Table 5 shows the factors associated with thyroid outcomes by multivariate logistic regression. In the multivariate model, age (OR = 1.06, 95% CI 1.04–1.08, $p < 0.001$), female sex (OR= 1.95, 95% CI 1.01–3.77, $p = 0.045$), IR (OR= 1.75, 95% CI 1.01–3.05, $p = 0.046$), and acromegaly (OR = 2.75, 95% CI 1.45–5.23, $p = 0.002$) were associated with nodular goiter. Only acromegaly was associated with DTC in the multivariate model (OR = 16.21, 95% CI 1.13–229.1, $p = 0.040$).

Discussion

The relationship between PitNETs and cancer is still a controversial subject [5]. Acromegaly, more specifically, seems to lead to a slight/moderate increase in risk, with consistent data obtained for colon carcinoma and DTC [4, 6–9].

Fig. 1 Concentrations of metabolic and inflammatory serum markers and comparative analysis between the study groups. *AG group* active group, *ACRO group* acromegaly group, *CG group* control group, *HOMA-IR* homeostatic model assessment-insulin resistance, *hsCRP* high sensitivity C-reactive protein

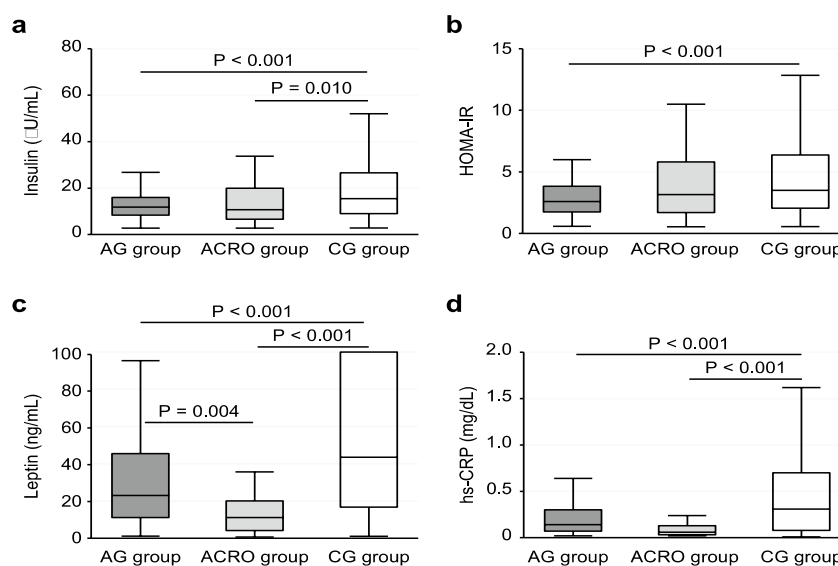


Table 3 Distribution of thyroid ultrasound findings and cytopathological (Bethesda System) and histopathological results of thyroid nodules for the study groups

Variables	Groups			p value		
	Active (AG) n (%)	Acromegaly (ACRO) n (%)	Control (CG) n (%)	AG versus ACRO	AG versus CG	ACRO versus CG
Thyroid morphology				<0.001*	0.310	<0.001*
Normal/diffuse goiter	97 (65.1)	27 (38.0)	118 (75.6)			
Uninodular goiter	24 (16.1)	16 (22.5)	21 (13.5)			
Multinodular goiter	28 (18.8)	28 (39.5)	17 (10.9)			
Cytopathological result				0.087	0.298	0.743
Category 1	3 (23.1)	0 (0)	1 (6.7)			
Category 2	8 (61.5)	14 (73.6)	11 (73.3)			
Category 3	0 (0)	1 (5.3)	2 (13.3)			
Category 4	2 (15.4)	1 (5.3)	1 (6.7)			
Category 5	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)			
Category 6	0 (0)	2 (10.5)	0 (0)			
Histopathological result				0.032*	1.000	0.091
PTC	0 (0)	3 (4.2)	1 (0.6)**			
Follicular adenoma	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)			
Hyperplastic nodule	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)			

FNAB fine needle aspiration biopsy, *PTC* papillary thyroid carcinoma, *n* absolute frequency, % relative frequency

*Significant differences by chi-square or Fisher's exact test ($p < 0.05$)

**One case of papillary thyroid microcarcinoma was excluded from the analysis

Table 4 Characteristics of study participants at the diagnosis of differentiated thyroid cancer ($n = 5$)

Patient no.	Age (years)	Gender	Group status	Histopathology
1	67	M	ACRO	PTC
2	35	F	ACRO	PTC
3	49	F	CG	PTC ^a
4	45	F	CG	PTC
5	39	M	ACRO	PTC

F female, *M* male, *ACRO* acromegaly group, *CG* control group, *PTC* papillary thyroid carcinoma

^aPapillary thyroid microcarcinom

Data available in the literature are sparse regarding the specific investigation of DTC in patients with nonacromegalic PitNETs. More commonly, thyroid cancer is evaluated in the context of neoplasms in general in patients with these pituitary tumors [2, 3, 24–28].

This study demonstrates the absence of cases of DTC in 149 patients with nonacromegalic PitNETs, mainly patients with prolactinomas and clinically nonfunctioning PitNETs, despite the elevated frequency of risk factors for cancer, namely, insulin resistance, hyperleptinemia, and chronic low-grade inflammation.

Most studies with data on DTC in patients with nonacromegalic PitNETs, especially clinically nonfunctioning PitNETs, have been retrospective cohorts with a small number of patients [24, 25, 27]. Moreover, in some of these studies, acromegalic patients were evaluated together. Even so, an increased incidence of DTC was not observed in any of these investigations [24, 25, 27]. Recently, a large national registry of 2795 patients with clinically nonfunctioning PitNETs, although consisting of older individuals, did not show a higher incidence of DTC in comparison with the general population [3].

Other studies, when evaluating patients with pituitary tumors, showed an increased risk of DTC only in patients with acromegaly [2, 28]. However, these analyses were retrospective; further, the criteria for nodule investigation were unclear, with the possibility of more nodule biopsies and a greater chance of detecting thyroid cancer [2, 28]. Despite these limitations, no increase in the frequency of DTC was observed in nonacromegalic patients.

Patients with prolactinomas were, as a rule, underrepresented in previous studies on the incidence of cancer in patients with nonacromegalic PitNETs [24, 25, 27]. Berinder et al. [26], in a rare population-based study, assessed the risk of cancer in general in 969 patients with prolactinomas and did not show an increase in the number of DTC cases.

In a recent case-control study, 114 patients with prolactinomas were evaluated for the risk of DTC; six patients had inconclusive or suspicious cytology; however, ten patients underwent surgery, and upon histopathological examination, two of the six cases of DTC were PTMC, suggesting an overdiagnosis. Nevertheless, there was no significant increase in the frequency of this cancer [29]. In our work, all patients with nonacromegalic PitNETs were investigated and operated on accordingly. The cases of DTC were detected only in the acromegalic and control groups, just as the nonoperated participants were from these groups. Our results, therefore, corroborate data from previous studies that did not show an excess of DTC in patients with nonacromegalic PitNETs [2, 24–29].

Just as we have limited data resulting from the evaluation of DTC incidence in patients with nonacromegalic PitNETs, observations of the risk of malignant neoplasms in this sub-population are less common with a simultaneous assessment of obesity-related competing factors for carcinogenesis.

Excess weight is a well-established risk factor for the development of cancer [12, 30], and the underlying mechanisms seem to be multifactorial, involving insulin resistance, hyperleptinemia, and chronic inflammation, among others [10, 13]. Many reviews corroborate this statement regarding thyroid cancer [13, 31, 32]. The risk for DTC is 27% and 57% higher

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of the association between exposure factors and thyroid outcomes

Factors	Nodular goiter		DTC	
	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
Age	1.06 (1.04–1.08)	< 0.001*	0.80 (0.32–2.00)	0.637
Female sex	1.95 (1.01–3.77)	0.045*	0.29 (0.02–3.14)	0.310
Obesity	0.91 (0.50–1.62)	0.751	1.42 (0.15–12.90)	0.754
Insulin resistance	1.75 (1.01–3.05)	0.046*	2.64 (0.31–22.10)	0.370
Low-grade inflammation	0.94 (0.52–1.70)	0.847	0.81 (0.05–12.75)	0.883
Hyperleptinemia	1.03 (0.55–1.93)	0.906	2.04 (0.14–29.86)	0.600
Acromegaly	2.75 (1.45–5.23)	0.002*	16.21 (1.13–229.1)	0.040*

DTC differentiated thyroid carcinoma, OR odds ratio, 95% CI 95% confidence interval

*Significant association ($p < 0.05$)

among overweight and obese women, respectively [31]. When overweight/obese women are stratified by age group, the risk is higher or present only in the premenopausal period [33, 34]. Indeed, previous works have already identified estrogen as a player in the pathogenesis of obesity-related CDT [35].

In our study, of the group of patients with nonacromegalic PitNETs, consisting mostly of women, with over two-thirds under 50 years of age, 73.1% were overweight, and 31.5% were obese. All such characteristics were even more pronounced in the control group. Thus, these groups, although more youthful than the acromegalic group, could be considered at high risk for the development of obesity-related DTC, especially when consistent data in the literature show obesity as a factor that promotes the development of cancer at a younger age [36–38].

The clinical-epidemiological findings relating insulin resistance to thyroid cancer in the general population demonstrate evidence of an association between IR and DTC [31]. Measurement of WC, which is more related to IR, was evaluated and associated with an increased risk of DTC in women only, with an RR of 1.05 [31]. A compilation of clinical studies that directly addressed IR in a meta-analytic evaluation without sex stratification showed a significantly increased RR of 2.55 for DTC [32].

Thus, in our research, 13.5% of patients with nonacromegalic PitNETs had diabetes; more than one-third had abdominal obesity, and half of these patients were insulin resistant according to the criteria adopted from a Brazilian study that was a better representative of our population [18].

Expanding adipose tissue secretes excessive amounts of some adipokines, particularly leptin, and inflammatory cytokines, which are responsible for the high production of acute phase proteins such as hsCRP [39].

Investigations related to leptin and inflammatory markers that directly evaluate DTC are scarce. Some studies have shown higher levels of leptin in patients with DTC than in healthy controls, with a significant reduction in these levels after thyroidectomy [13, 39]. In vitro studies have demonstrated high expression of leptin and its receptor in PTC cells as well as its proliferative and antiapoptotic action with an important role in the pathogenesis of this cancer [13, 39]. Very few studies have assessed the correlation between hsCRP and DTC, with conflicting results [40, 41]. Lee et al. [40] analyzed an Asian cohort with 163 cases of thyroid cancer and reported a positive association with serum hsCRP values, whereas, in the recent EPIC study, no association was observed [41].

In this study, hyperleptinemia and low-grade inflammation occurred at a significantly higher frequency in nonacromegalic patients and individuals in the control group than in those with acromegaly; however, the latter had a higher number of uni- and multinodular goiters as well as more nodules with indications for further investigation and, ultimately, a significant increase in the frequency of DTC cases. Our findings corroborate that the somatotrophic axis plays an essential role as a pathophysiological mechanism underlying excess cancer in acromegaly, especially with the observation of hyperleptinemia and subclinical inflammation in a small number of patients with acromegaly. Seeking to confirm these data, we performed a multivariate logistic regression analysis to evaluate the relationship between several variables studied and DTC, as well as nodular goiter, considered by several authors to be a well-established risk factor for the development of thyroid cancer [42]. Among all variables, the diagnosis of acromegaly showed the highest risk for nodular goiter, and more importantly, it was the only factor significantly associated with an increased risk of DTC.

Some criticism of our results may stem from the fact that the acromegalic group was older than the other groups, resulting in more cases of DTC in acromegalic patients. However, age was not associated with DTC in the multivariate analysis, and, more importantly, two of three cases of DTC in the subjects with acromegaly occurred in patients under 40 years of age. Furthermore, although age is a well-established risk factor for malignancy, thyroid cancer affects a younger population than the vast majority of other types of cancers, with a more marked incidence among middle-aged women (those aged 35–64 years) in several high and middle-income countries and with a median age at diagnosis in the USA of 49 years for women [43, 44].

Insulin resistance has been implicated in the pathophysiology of thyroid cancer in patients with acromegaly. In a robust evaluation of neoplastic events involving 408 acromegalic patients from Canadian centers, IR seemed to act as a potentiator of the carcinogenic effect resulting from hyperactivation of the somatotrophic axis [45]. In our study, IR was associated with a risk for nodular goiter. Otherwise, no association between IR and DTC was demonstrated. Therefore, our results reinforce the role of the GH-IGF-I axis as a major player in the process of carcinogenesis in individuals with acromegaly (an “evil axis?”).

The limitation of this study is its design, which did not allow for establishing a cause-and-effect relationship but rather an association between DTC and acromegaly in the sample studied. Furthermore, a small number of events (DTC) was observed in the groups, which precludes an accurate risk estimate translated into a broad confidence interval despite the statistical significance achieved in the acromegaly group.

As a substantive strength, a higher risk sample of nonacromegalic individuals was evaluated, presenting a high percentage of subjects with obesity and insulin resistance as well as hyperleptinemia and low-grade inflammation. Even so, patients with nonacromegalic PitNETs showed no case of DTC. Besides, the participants in this study underwent further investigation of thyroid nodules when indicated by guidelines, and we excluded the incidental finding of PTMC from the analysis. Thus, the ascertainment bias played no role in our results, in which only acromegalic patients had a significantly elevated number of DTC cases.

The importance of this research stems from the fact that, to our knowledge, there are no studies evaluating the frequency of DTC in patients with PitNETs in the context of a joint analysis of the risk factors that underlie adiposity.

In conclusion, these findings suggest that patients with nonacromegalic PitNETs, despite the elevated frequency of metabolic and inflammatory risk factors, do not appear to exhibit a higher risk of DTC. Conversely, acromegaly per se seems to be a risk factor for differentiated thyroid cancer, not being associated with such traditional risk factors.

Acknowledgements The authors thank the CEPEC staff nurses for their logistical support. We are especially grateful to Adriana Guimarães and Patrícia Azevedo for their assistance with data management.

Author contributions GCN, MSF and MBG contributed to the study conception and design. Data acquisition, analysis and interpretation were performed by GCN, AGPACN, CMVP, VPR, RSSA, VCCR, SSPD and MM. GCN, VPR, MM and MSF drafted the manuscript. All authors revised the work critically for valuable intellectual content, read and approved the final version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding No funding was received.

Data availability The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethics approval All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (this study was approved by the Research and Ethics Committee of the Presidente Dutra University Hospital of the Federal University of Maranhão under the number 1.258.417) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Research involving human participants and/or animals This article does not involve any studies with animals performed by any of the authors.

Consent to participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE (2004) The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 101:613–619. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
2. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z, Marinkovic J (1998) Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The pituitary study group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:441–445. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x>
3. Olsson DS, Hammarstrand C, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Andersson E, Johannsson G, Ragnarsson O (2017) Incidence of malignant tumours in patients with a non-functioning pituitary adenoma. *Endocr Relat Cancer* 24:227–235. <https://doi.org/10.1530/erc-16-0518>
4. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P et al (2017) Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer* 24:495–504. <https://doi.org/10.1530/erc-16-0553>
5. Boguszewski CL, Ayuk J (2016) Management of endocrine disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol* 175:R147–R156. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0178>
6. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtson M, Kistorp C, Nielsen EH, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL (2018) Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 103:2182–2188. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
7. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G (2008) Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 14:3484–3489. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3484>
8. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, dos Santos FM (2013) Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary* 16:109–114. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0383-y>
9. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M (2014) Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE* 9:e88787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787>
10. Roberts DL, Dive C, Renehan AG (2010) Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61:301–316. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.080708.082713>
11. Pekic S, Popovic V (2013) GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies. *Eur J Endocrinol* 169:R89–R97. <https://doi.org/10.1530/eje-13-0389>
12. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569–578. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60269-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60269-x)
13. Pappa T, Alevizaki M (2014) Obesity and thyroid cancer: a clinical update. *Thyroid* 24:190–199. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0232>
14. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S (2015) Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 76:239–247. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.002>
15. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>

16. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1526–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
17. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA (2014) Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
18. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN (2006) The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population in the Brazilian metabolic syndrome study. *Diabetes Res Clin Pract* 72:219–220. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.017>
19. American Diabetes Association (2019) 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 42:S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
20. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH (2016) Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3888–3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
21. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26:1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
22. Ali S, Cibas E (2018) The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes. Springer International Publishing, Cham
23. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (2017) Tumours of the thyroid gland. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) WHO classification of tumours of endocrine organs. IARC, Lyon, pp 65–142
24. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M (2005) Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90:800–804. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1152>
25. Norberg L, Johansson R, Rasmuson T (2008) Pituitary adenomas in northern Sweden: a study on therapy choices and the risk of second primary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:780–785. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03118.x>
26. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL (2011) Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 165:209–215. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0076>
27. Sattler MG, van Beek AP, Wolffenbuttel BH, van den Berg G, Sluiter WJ, Langendijk JA, van den Bergh AC (2012) The incidence of second tumours and mortality in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiotherapy versus surgery alone. *Radiother Oncol* 104:125–130. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.024>
28. Wolinski K, Stangierski A, Dyrda K, Nowicka K, Pelka M, Iqbal A, Car A, Lazizi M, Bednarek N, Czarnywojtek A, Gurgul E, Ruchala M (2017) Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. *J Endocrinol Invest* 40:319–322. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0565-y>
29. Tam AA, Kaya C, Aydın C, Ersoy R, Çakır B (2016) Differentiated thyroid cancer in patients with prolactinoma. *Turk J Med Sci* 46:1360–1365. <https://doi.org/10.3906/sag-1501-58>
30. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K (2016) Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 375:794–798. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1606602>
31. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF (2015) Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 16:1042–1054. <https://doi.org/10.1111/obr.12321>
32. Yin DT, He H, Yu K, Xie J, Lei M, Ma R, Li H, Wang Y, Liu Z (2018) The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 57:66–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.07.013>
33. He Q, Sun H, Li F, Liang N (2019) Obesity and risk of differentiated thyroid cancer: a large-scale case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91:869–878. <https://doi.org/10.1111/cen.14091>
34. Shin HY, Jee YH, Cho ER (2017) Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean cancer prevention study-II. *J Cancer Res Clin Oncol* 143:143–149. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2261-x>
35. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M (2001) Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1072–1077. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7283>
36. Berger NA (2018) Young adult cancer: influence of the obesity pandemic. *Obesity (Silver Spring, Md)* 26:641–650. <https://doi.org/10.1002/oby.22137>
37. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A (2019) Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 4:e137–e147. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30267-6](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30267-6)
38. Koroukian SM, Dong W, Berger NA (2019) Changes in age distribution of obesity-associated cancers. *JAMA Netw Open* 2:e199261. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9261>
39. Nyasani E, Munir I, Perez M, Payne K, Khan S (2019) Linking obesity-induced leptin-signaling pathways to common endocrine-related cancers in women. *Endocrine* 63:3–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1748-4>
40. Lee S, Choe J-W, Kim H-K, Sung J (2011) High-sensitivity C-reactive protein and cancer. *J Epidemiol* 21:161–168. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1748-4>

doi.org/10.2188/jea.je20100128

41. Dossus L, Franceschi S, Biessy C et al (2018) Adipokines and inflammation markers and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer* 142:1332–1342. <https://doi.org/10.1002/ijc.31172>
42. Kitahara CM, Farkas DKR, Jørgensen JOL, Cronin-Fenton D, Sørensen HT (2018) Benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 103:2216–2224. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02599>
43. Li M, Maso LD, Vaccarella S (2020) Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:468–470. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30115-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30115-7)
44. Kitahara CM, Sosa JA (2016) The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 12:646–653. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>
45. Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S (2015) The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS ONE* 10:e0127276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127276>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.