



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 26 • Setembro 2013

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Dos marcadores em cirurgia geral

About markers in general surgery

Carlos Costa Almeida

Director de Serviço (Cirurgia C) do CHUC – Hospital Geral, Professor da Faculdade de Medicina de Coimbra

RESUMO

Tecem-se algumas considerações sobre marcadores *sensu lato* – substâncias ou situações no organismo, relacionadas com uma determinada entidade nosológica e que chamam a atenção para ela ou ajudam ao seu diagnóstico e avaliação – e a importância que devem ter em cirurgia geral. Frequentemente o seu uso é restringido aos marcadores biológicos, sobretudo relacionados com tumores, mas há muito mais do que isso. Um exemplo marcante é o índice de pressão tornozelo/braço (ITB), com o significado de isquémia dos membros inferiores mas também um marcador de doença aterosclerótica, seja onde for a sua localização, já sintomática ou ainda não, e que é, para além disso, um factor preditivo independente de mortalidade cardiovascular: o risco é tanto maior quanto menor for o seu valor. A sua medição de rotina em doentes cirúrgicos com risco aterosclerótico é, pois, um acto médico que pode concorrer de modo muito importante para se tomarem medidas que ajudem o doente a suportar a nossa intervenção cirúrgica nas melhores condições de segurança. Outro exemplo importante é a trombose venosa, seja superficial seja profunda (tromboembolismo venoso, TEV), como marcador tumoral. Qualquer uma delas pode anteceder as manifestações específicas da doença oncológica. Ao mesmo tempo, alguns cancros constituem um factor trombótico relevante, sendo nesses casos o TEV, para além de marcador, um factor de pior prognóstico oncológico, o que implica um cuidado redobrado com a sua profilaxia, logo após o diagnóstico e não apenas pré-operatória e, por maioria de razão, quando presentes os biomarcadores trombóticos já identificados em patologia oncológica. Quanto aos biomarcadores tumorais, os mais vulgarmente utilizados são elencados, por grupos, de acordo com a sua natureza. É útil o seu uso, mas não se deve confundir o que gostaríamos que os biomarcadores fossem com aquilo que realmente são. Ressalvando algumas características individuais, sobretudo no que respeita a volume de tumor, prognóstico, orientação de tratamento e previsão do seu resultado, o que os biomarcadores tumorais consistentemente nos dão é informação sobre o resultado imediato do tratamento e, no *follow-up*, o conhecimento precoce da ocorrência de recidiva ou de metastização tardia. Devem ser utilizados como referência para o futuro e, por isso, logo após o diagnóstico de um tumor, e antes de qualquer tratamento, é absolutamente mandatório fazer a avaliação quantitativa dos biomarcadores com ele habitualmente relacionados

Palavras-chave: Marcador, Tumor, Cancro, Aterosclerose, Trombose venosa, Índice de pressão tornozelo-braço, Cirurgia Geral

ABSTRACT

Some considerations are made on markers *sensu lato* – substances or situations in the organism, related with a certain nosological entity and that can draw attention to it or help to its diagnosis and evaluation – and the importance they must have in general surgery. Frequently their use is restricted to the biological markers, specially related with tumours, but there is much more than that. A relevant example is the ankle/arm pressure index (AAI), that means lower limb ischemia but is also a marker for atherosclerotic disease, of any localization, already symptomatic or not, and, besides that, an independent predictive factor of cardiovascular mortality: the lesser is its value, the bigger is the risk. Its routine measurement in surgical patients with atherosclerotic risk is, therefore, a medical act that can definitely concur in a very important way to take measures that can help the patient to bear our surgical intervention in the best possible security conditions. Another important example is venous thrombosis, either superficial or deep (venous thromboembolism, VTE), as a tumour marker. Any of them can precede the specific manifestations of the oncologic disease. And, at the same time, some cancers constitute a relevant thrombotic factor, VTE being, in these cases, beyond a marker, a factor for worse oncological prognosis,



what implies a redoubled care with its prophylaxis, immediately after the diagnosis and not only pre-operatively, and *a fortiori* when the already identified thrombotic biomarkers in oncological pathology are present. Concerning tumour biomarkers, the most usually used are listed, in groups, according to their nature. Their utilization is useful, but one should not confuse what we would like them to be with what they really are. With exception of some individual characteristics, specially involving the volume of the tumour, prognosis, orientation of treatment and forecast of its result, what tumor biomarkers consistently give us is information on the immediate result of treatment and, during follow-up, the early detection of recurrence or late metastasis. They must be used as reference for future and, therefore, after a tumour is diagnosed, and before any treatment, it is absolutely mandatory to search for and measure the biomarkers with it usually related.

Key words: *Marker, Tumour, Cancer, Atherosclerosis, Venous thrombosis, Ankle-arm pressure index, General Surgery*

Comecemos pelo princípio, e o princípio é a definição global de marcadores em medicina: são substâncias ou situações no organismo, relacionadas com uma determinada entidade nosológica e que chamam a atenção para ela ou ajudam ao seu diagnóstico e avaliação.

Múltiplas situações clínicas e sinais e sintomas se configuram como marcador, levando ao diagnóstico de algumas patologias ou levantando a hipótese da sua existência, quiçá ainda assintomática. Daí a importância do seu conhecimento enquanto tal, sobretudo quando enquadrados num doente pertencente a um grupo de risco reconhecido para as ditas patologias. Como exemplo elucidativo do que se fala, vejamos o índice de pressão tornozelo/braço (IPTB).

Este índice, ou simplesmente ITB (índice tornozelo/braço), estabelece a relação entre a pressão distal nos membros inferiores e a pressão radial nos membros superiores (esta como indicador da pressão arterial sistémica normal do indivíduo), medidas com recurso a um aparelho de doppler e uma braçadeira pneumática. Respeitando as particularidades dessa medição, considera-se que o seu valor deve ser 1 ou um pouco mais, ou apenas ligeiramente inferior (0,97 é o limite habitualmente usado). Um índice num membro inferior abaixo do limite significa que o doente tem isquémia desse membro e é, pois, sinal de isquémia dos membros inferiores. Mas, ao mesmo tempo, é um marcador de doença aterosclerótica.

A aterosclerose é uma doença degenerativa das artérias, com maior incidência nalguns segmentos da rede arterial, sobretudo aorta distal e artérias dos

membros inferiores, coronárias, circulação cervico-craniana (vertebrocarotídea), e também, menos, artérias mesentéricas e renais. A existência de lesões num segmento é marcador da possível existência de lesões da mesma doença noutros pontos, sejam estenosantes sejam aneurismáticas. Por isso este índice deve ser entendido como marcador de doença aterosclerótica.

Os doentes com queixas de isquémia crónica dos membros inferiores têm uma primeira confirmação pelo ITB, mas este é também importante para fazer esse diagnóstico quando a isquémia ainda não aflige o paciente, por exemplo por não caminhar a distância suficiente para se manifestar claudicação intermitente, num estágio II de Leriche-Fontaine. Este índice deve, pois, ser medido por rotina mesmo na ausência de queixas isquémicas, em doentes do grupo de risco da aterosclerose: idosos, diabéticos, obesos, sedentários, fumadores, hipertensos, dislipidémicos, do sexo masculino. Se um neste universo de indivíduos, e que não apresente sinais ou sintomas de tal patologia, necessitar de ser operado, está indicado pesquisar-se nele a existência deste marcador aterosclerótico. Que, além de marcar a presença da doença, tem uma boa relação com a sua extensão e é, também, um factor preditivo independente de mortalidade cardiovascular: o risco é tanto maior quanto menor for o seu valor.

A medição deste índice é, assim, um acto médico que deve estar sempre presente na nossa mente, fácil, rápido, barato, anódino, e que pode concorrer de modo muito importante para se tomarem medidas que ajudem o doente a suportar a nossa intervenção cirúrgica nas melhores condições de segurança.



Outro exemplo importante a referir é a trombose venosa, como marcador da possível existência de um tumor maligno, e como orientação, embora ténue, da sua localização, e até do seu prognóstico. Desde Armand Trousseau, em 1865, que as tromboflebitis superficiais migratórias idiopáticas são reconhecidas como marcador de cancro visceral (sobretudo gástrico ou pancreático). E hoje em dia está bem estabelecida a ligação entre cancro e trombose venosa profunda (TVP), ou antes, tromboembolismo venoso (TEV), isto é, TVP e tromboembolia pulmonar. Calcula-se que doentes com TEV idiopático têm 10% de risco de lhes vir a ser diagnosticado um tumor maligno nos dois anos seguintes. Estes factos traduzem, ao fim e ao cabo, o actualmente conhecido efeito trombótico de alguns cancros, como síndrome paraneoplásico ou integrando mesmo a sua fisiopatologia.

Há um aumento consistente de frequência de episódios tromboembólicos venosos (e até na árvore arterial, em casos de comunicação interauricular) no decurso de tumores malignos sólidos, sobretudo do pâncreas, estômago, esófago, cólon e recto, bexiga, ovário e pulmão. Para além de factores protrombóticos inespecíficos vários (imobilização no leito, caquexia, compressões venosas, etc.), nestes casos a doença oncológica estimula a coagulação e inibe a fibrinólise por mecanismos biológicos tumor-dependentes cada vez melhor conhecidos.

De modo que a ocorrência de TEV idiopático (e ainda mais se repetido) pode ser entendido como um possível marcador de tumor maligno. E, por outro lado, a presença do tumor é um marcador duma tendência tromboembólica que deve ser tida em conta, manifestando-se por tromboes venosas profundas e/ou embolias pulmonares, clinicamente aparentes ou não (incidentais ou assintomáticas). Esta tendência, no doente oncológico, pode ser objectivada por vários biomarcadores, alguns em investigação ainda mas outros já com aplicação clínica, como d-dímeros aumentados, trombocitose, leucocitose e baixa de hemoglobina.

Um outro aspecto da relação cancro-TEV é o de as alterações da coagulação associadas à doença on-

cológica contribuírem para o agravamento da doença localmente, e eventualmente para a sua metastização a distância, sobretudo se traduzidas por episódios de TEV. Admite-se, até, que possam contribuir directamente para reduzir o efeito da quimio e da radioterapia. Assim sendo, a ocorrência de um episódio de TEV no curso de um dos cancros acima listados é um marcador de pior prognóstico na sua evolução, o que não se deve ignorar nem esquecer. A juntar a este efeito negativo, diga-se que o tromboembolismo venoso é, nesses doentes, a segunda causa de morte a seguir ao próprio cancro.

Como corolário de tudo isto, no momento actual há já indicação para que os doentes com um dos tumores malignos atrás indicados sejam sujeitos a tromboprolifaxia logo desde o momento do diagnóstico, e não apenas na altura da cirurgia, e por maioria de razão se os biomarcadores tromboembólicos referidos estiverem presentes. Essa profilaxia – eficaz mesmo na presença da disposição trombótica tumoral – deve ser levada a cabo com heparina de baixo peso molecular (os anticoagulantes orais também parece serem eficazes mas têm problemas vários que dificultam o seu uso), e maioritariamente em ambulatório, quer antes do seu internamento para tratamento quer depois, sabendo-se que o maior número de tromboembolismos venosos nestes doentes ocorre depois da alta hospitalar. Existe a esperança de que os novos anticoagulantes orais (NOAC) possam vir a ser usados nestas circunstâncias, com comodidade e segurança. Resta ainda em aberto o estabelecimento da duração da profilaxia nos casos de bom resultado oncológico com aparente cura.

Para finalizar, sendo um TEV idiopático marcador potencial de tumor maligno, vale a pena pesquisar por rotina a sua existência, quando clinicamente insuspeito? Parece que não, porque muitas vezes o tromboembolismo parece preceder de muito tempo a possibilidade de diagnóstico do cancro com que está eventualmente relacionado, e porque a sua incidência não é tão elevada que deva ser origem de rastreio sistemático. O que com certeza vale a pena é manter um elevado índice de suspeição para cancro nesses pacien-



tes, pelo menos nos dois anos que se seguem ao tromboembolismo venoso. Já no síndrome de Trousseau, como marcador tumoral, parece-se de aconselhar que se procure identificar um dos cancros digestivos mais vezes com ele relacionados.

Quanto aos marcadores biológicos, ou biomarcadores, são substâncias, de natureza bioquímica ou biomolecular, cuja presença, ou concentração, no organismo tem relação com uma situação patológica específica, podendo servir para o seu diagnóstico ou avaliação e dar informações quanto ao seu prognóstico. Múltiplos e em variadas patologias são os correntemente utilizados, muitos em patologia oncológica. Em sentido estrito, os biomarcadores tumorais são substâncias produzidas e libertadas pelas células neoplásicas ou pelo organismo em resposta ao cancro, podendo ser detectadas e doseadas no próprio tecido tumoral, ou no sangue ou em outros líquidos biológicos (urina, liquor, derrame pleural, derrame peritoneal, conteúdos quísticos, etc.). Para a sua identificação utilizam-se técnicas de imuno-cito ou histo-química.

Atendendo à sua natureza, os marcadores biológicos tumorais podem agrupar-se do seguinte modo, com alguns exemplos mais usados de cada grupo: 1 – Antígenos tumorais – anticorpos monoclonais (*CA 19-9, CA 72-4, CA 125, CA 15-3*); 2 – Antígenos oncofetais – que existem na vida fetal mas desaparecem depois, total ou parcialmente (*AFP (α -fetoproteína), CEA*); 3 – Hormonas – de produção habitual do epitélio sede do tumor, ou como produção anómala (*calcitonina, tireoglobulina*); 4 – Enzimas – resultantes da actividade enzimática intensa e alterada do tecido sede do tumor (*PSA*); 5 – Outros produtos da actividade metabólica das células tumorais (*proteína de Bence-Jones*); 6 – Biomoleculares e genéticos – genes supressores tumorais (*BRCA1, BRCA2, p53*), oncogenes (*K-ras, BRAF, PCA3*), genes de correcção de erros na reparação ou duplicação do DNA.

Os biomarcadores tumorais pretendem-se-ia que: levassem ao diagnóstico precoce, e ao rastreio, de tumores, e respectivo tipo; definissem o órgão, ou tecido, de origem do tumor; fossem muito sensíveis – sem falsos negativos – e muito específicos – sem falsos positivos;

dessem informação sobre as dimensões da massa tumoral e o grau de invasão do tumor (estadiamento); orientassem o tratamento e avaliassem o seu efeito imediato; permitissem reconhecer precocemente as recidivas e as metástases; tudo isto obtido por meio duma análise ao sangue ou outro líquido biológico, barata, rápida e fácil de fazer. Pois estas seriam as características de um marcador ideal mas, infelizmente, no momento actual estão muito longe de ser alcançadas por qualquer um dos existentes. Portanto é crucial que tenhamos a noção disso, e do que podemos esperar, adequando à realidade o uso que fizermos destes marcadores.

A sensibilidade é variável e nenhum é totalmente específico, de modo que é completamente errado usá-los como meio de despiste tumoral. Mesmo o PSA, que durante muito tempo foi largamente utilizado com esse fim no cancro da próstata: depois de se constatar que a grande maioria dos doentes com valores elevados não têm cancro e alguns têm-no com valores do marcador dentro da normalidade, e que nalguns casos há uma sensibilidade exagerada que leva a tratarem-se doentes sem necessidade com as consequências negativas respectivas, houve uma limitação no seu uso como rastreio biológico, devendo agora ser feito em concordância com a clínica e o grau de risco tumoral, atribuindo-se recrudescida importância ao exame clínico com o mesmo fim. A calcitonina é muito sensível no carcinoma medular da tiróide e, por isso, não sendo totalmente específica, até é às vezes sugerida como rastreio, mas o que não se justifica dada a pouca prevalência desses tumores.

Face a quadros clínicos sugestivos, o CA125, o PCA3 e a calcitonina podem contribuir para o diagnóstico, e o BRAF promete na atribuição de malignidade a nódulos tiroideus suspeitos estudados por punção com agulha fina. Mas, globalmente, é errado pretender utilizar os biomarcadores como um meio para se chegar a um diagnóstico de tumor, e à sua origem, ou mesmo orientar um estudo nesse sentido, apesar de muitas vezes nos poderem dar uma impressão, irrealista porque possivelmente falsa, de confirmação de diagnóstico. Consequentemente, não é aceitável basear um diagnóstico apenas neles.



No que respeita aos outros objectivos pretendidos para um marcador biológico tumoral (grau de invasão, volume da massa tumoral, presença ou ausência de metástases, orientação e avaliação do tratamento, reconhecimento precoce de recidivas e metástases), eles variam muito de uns para outros, e há, por isso, que conhecer cada um muito bem, com todas as suas particularidades, vantagens e, acima de tudo, insuficiências, e tirar partido prático desse conhecimento. Ressalvando algumas características individuais, sobretudo no que respeita a volume de tumor, prognóstico, orientação de tratamento e previsão do seu

resultado, o que os biomarcadores tumorais consistentemente nos dão é informação sobre o resultado imediato do tratamento (nomeadamente a adequação da nossa ressecção cirúrgica, ou de outra terapêutica instituída), e o conhecimento precoce da ocorrência de recidiva ou de metastização tardia, no seu “follow-up”. Devem ser utilizados como referência para o futuro e, por isso, logo após o diagnóstico de um tumor, e acompanhando o seu estadiamento, é absolutamente mandatário fazer a avaliação quantitativa dos biomarcadores com ele habitualmente relacionados, antes de qualquer tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alberts M J, Bhatt D L, Mas J-L, Ohman E M, Hirsch A T, Röther J, Salette G, Goto S, Smith Jr S C, Liau C, Wilson PWF, Steg Ph G, for the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. *Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry* Eur Heart J. 2009 Oct; 30(19): 2318–26.
2. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. *Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival*. J Clin Oncol. 2006;24:1112–8.
3. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. *Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners*. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5: 833-41
4. Bădulescu F, Bădulescu A, Crișan A, Popescu FC. *Study of the diagnosis and treatment of cancer located in the head and neck and correlation with expression of prognostic markers*. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(3):487-97.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liau CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. *International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis*. JAMA. 2006 Jan 11; 295(2):180-9.
6. Carter HB. *American Urological Association (AUA) Guideline on prostate cancer detection: process and rationale*. BJU Int. 2013 Sep;112(5):543-7.
7. Chen H, Zhen Z, Todd T, Chu PK, Xie J. *Nanoparticles for Improving Cancer Diagnosis*. Mater Sci Eng R Rep. 2013 Mar;74(3):35-69
8. Connolly GC, Menapace LA, Sousou T, Safadjou S, Khorana AA. *Incidental and symptomatic venous thromboembolic events are associated with increased mortality in lung cancer patients*. J Thromb Haemost. 2011;9(Suppl 2):52.
9. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. *Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients*. J Clin Oncol. 2011; 29(17):2405-2409.
10. Duffy MJ. *Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers*. Med Princ Pract. 2013;22(1):4-11
11. Filippella M, Lillaz E, Ciccarelli A, Giardina S, Massimetti E, Navaretta F, Antico A, Veronesi M, Lombardi G, Colao A, Ghigo E, Benso A, Doveri G. *Ankle brachial pressure index usefulness as predictor factor for coronary heart disease in diabetic patients*. J Endocrinol Invest. 2007 Oct; 30(9): 721-5
12. Gara S, Boussem H, Ghanem A, Guemira F. *Use of common seric tumor markers in patients with solid cancers*. Tunis Med. 2008 Jun;86(6):579-83
13. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, Dicker A, Wender R. *Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy*. Can J Urol. 2011 Oct;18(5):5875-83.
14. Gupta N, Dasyam AK, Carty SE, Nikiforova MN, Ohori NP, Armstrong M, Yip L, LeBeau SO, McCoy KL, Coyne C, Stang MT, Johnson J, Ferris RL, Seethala R, Nikiforov YE, Hodak SP. *RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low-risk follicular-pattern cancers*. J Clin Endocrinol Metab. 2013 May;98(5):E914-22.
15. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD004720.
16. Kawai K, Watanabe T. *Colorectal cancer and hypercoagulability*. Surg Today. 2013 May 14
17. Koh J, Choi JR, Han KH, Kim EK, Yoon JH, Moon HJ, Kwak JY. *Proper indication of BRAF(V600E) mutation testing in fine-needle aspirates of thyroid nodules*. PLoS One. 2013 May 24;8(5):e64505.
18. Marchetti I, Iervasi G, Mazzanti CM, Lessi F, Tomei S, Naccarato AG, Aretini P, Alberti B, Di Coscio G, Bevilacqua G. *Detection of the BRAF(V600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macrodissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis*. Thyroid. 2012 Mar;22(3):292-8.



19. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. *Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer*. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):371-378.
20. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, Prandoni P, Jiménez JA. *Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. *J Thromb Haemost*. 2004;2:876-81.
21. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. *Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets*. *Cancer Res*. 1999;59:1295-300
22. Nurden AT. *Platelets, inflammation and tissue regeneration*. *Thromb Haemost*. 2011;105(Suppl 1):S13-33.
23. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasani S, Mark L, Caton A, Duddalwar V, Boswell W, Grabow K, Liebman HA. *Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning*. *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):305-311
24. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, Jirousková M, Degen JL. *Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells*. *Blood*. 2005;105:178-85.
25. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. *Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. *Ann Intern Med*. 2013 May 21;158(10):761-9.
26. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. *Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer*. *World J Surg*. 2012;36:192-200.
27. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. *Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism*. *N Engl J Med* 2000 343(25): 1846-50
28. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. *Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up*. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):446-451.
29. Theoharis C, Roman S, Sosa JA. *The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms*. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jan;24(1):35-41.

Correspondência:

CARLOS M. COSTA ALMEIDA
 e-mail: c.m.costa.almeida@gmail.com

Data de recepção do artigo:

16-8-2013

Data de aceitação do artigo:

30-8-2013



