



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-graduação em Oncologia

MICHELLE AZEVEDO GOMES

**Impacto do gradiente da extensão extranodal no desenvolvimento de
metástase a distância nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide**

Orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias
Co-orientadora: Profa. Dra. Mirian Carvalho de Souza

RIO DE JANEIRO
2022



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-graduação em Oncologia

MICHELLE AZEVEDO GOMES

**Impacto do gradiente da extensão extranodal no desenvolvimento de
metástase a distância nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de
Câncer como parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias
Co-orientadora: Profa. Dra. Mirian Carvalho de Souza

RIO DE JANEIRO
2022

G633i Gomes, Michelle Azevedo

Impacto do gradiente da extensão extranodal no desenvolvimento de metástase a distância nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide. / Michelle Azevedo Gomes. – Rio de Janeiro, 2022.
86 f. il. Color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias
Coorientadora: Profª. Dra. Mirian Carvalho de Souza

1. Câncer Papilífero da Tireoide. 2. Extensão Extradonal. 3. Prognóstico. 4. Metástase. I. Dias, Fernando Luiz. (Orient.). II. Souza, Mirian Carvalho de. (Coorient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99444

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

MICHELLE AZEVEDO GOMES

**IMPACTO DO GRADIENTE DA EXTENSÃO EXTRANODAL NO
DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASE A DISTÂNCIA NOS PACIENTES COM
CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Luiz Dias

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Mirian Carvalho de Souza

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Fernando Luiz Dias – Presidente

Profa. Dra. Andréia Melo

Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico

Profa. Dra. Fernanda Vaisman Baliero

Profa. Dra. Liz Maria de Almeida – Suplente I

Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho – Suplente II

RIO DE JANEIRO

2022

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-graduação em Oncologia

**IMPACTO DO GRADIENTE DA EXTENSÃO EXTRANODAL NO
DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASE A DISTÂNCIA NOS PACIENTES COM
CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE**

RESUMO

Introdução: A extensão extranodal (EEN) é reconhecida como um importante fator prognóstico, capaz de relacionar-se com recorrência, metástase a distância e diminuição da sobrevida doença-específica nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT). **Objetivo:** Estimar o risco do desenvolvimento de metástase a distância (MD) nos doentes com EEN e avaliar a probabilidade do desenvolvimento de MD de acordo com um gradiente de EEN que se baseia na rotura circunferencial da cápsula do linfonodo, classificando-a em focal (até 1/3) e difusa ($\geq 1/3$). **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado no levantamento de informações dos prontuários e de revisão de lâminas de pacientes com dezoito anos ou mais, que realizaram esvaziamento cervical para o tratamento de doença linfonodal do CPT, atendidos no Instituto Nacional do Câncer (INCA) entre 01/01/2009 e 31/12/2014. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 89 pacientes, dos quais 13% apresentaram metástases a distância. A presença de mais de três linfonodos com EEN representou um risco cerca de quatorze vezes maior de desenvolvimento de metástase a distância, mesmo após ajuste para a faixa etária ($HR=13,74$; IC95%: 2,88-65,62; p-valor=0,001). A probabilidade de desenvolvimento de metástase a distância em sessenta meses foi de 50% (IC95% 21,5-86,3) nos doentes com mais de três linfonodos com EEN. A presença de EEN difusa conferiu maior probabilidade de desenvolvimento de metástase a distância, porém não houve significância estatística para essa característica. **Conclusão:** A presença de mais de três linfonodos com EEN confere aos pacientes maior risco de desenvolvimento de metástase a distância e, portanto, deve ser valorizada na tomada de decisão terapêutica.

Palavras-chave: Câncer Papilífero da Tireoide, Extensão Extranodal, Prognóstico, Metástase.

THE SIGNIFICANCE OF EXTRANODAL EXTENSION GRADING IN THE DEVELOPMENT OF DISTANT METASTASES IN PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA

ABSTRACT

Introduction: Extranodal extension (ENE) is recognized as an important prognostic factor for patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and can be related to recurrence, distant metastases and lower disease-specific survival. **Objective:** To estimate the risk of distant metastasis development (DM) in patients with ENE and to assess the probability of DM according to an ENE grading, based on the circumference rupture of the lymph node capsule, classified as either focal (less than 1/3 of the lymph node) or diffuse (larger than 1/3 of the lymph node). **Method:** This is a retrospective study based on information from medical charts and on the review of slides from patients who are 18 or older, who were submitted to neck dissections due to metastatic papillary carcinoma to lymph nodes treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) between January 1st 2009 to December 31st 2014. **Results:** 89 patients were included in the study, out of which 13% had distant metastases. Even after the age group adjustment (HR = 13.74, CI95%: 2.88–65.62, p-value=0.001) a fourteen times higher risk of developing distant metastasis was seen with ENE. The probability of distant metastasis development in 60 months was of 50% (CI95% 21.5-86.3) in patients with more than three ENE lymphnodes. Diffuse ENE causes patients to have a higher probability of distant metastasis, nevertheless, for this feature there was no statistical significance. **Conclusion:** More than three ENE lymphnodes causes patients to have a higher risk of distant metastasis development and therefore, this should be considered in therapy decision-making.

Keywords: Papillary Thyroid Cancer, Extranodal extension, prognosis, metastasis.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à pequena Isabela, que me faz querer ir adiante.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido, Antônio, e a minha filha Isabela por todo apoio e pela compreensão nos momentos de ausência.

Às mulheres da minha família, Maria de Fátima e Ana Paula, que me ensinaram, através dos seus exemplos, o entusiasmo diante de grandes desafios.

Ao Dr. Fernando Dias pela idealização deste projeto.

À Professora Mirian Carvalho, por tornar o projeto possível, por todos os seus ensinamentos e pela sua generosidade.

Ao patologista Mário Lúcio pela confiança e pela empolgação contagiante.

Ao assistente de pesquisa Sérgio pelo trabalho dedicado na pesquisa.

“A DOENÇA É A ZONA NOTURNA DA VIDA, uma cidadania mais onerosa. Todos que nascem têm dupla cidadania, no reino dos sãos e no reino dos doentes. Apesar de todos preferirmos só usar o passaporte bom, mais cedo ou mais tarde nos vemos obrigados, pelo menos por um período, a nos identificarmos como cidadãos desse outro lugar”.

Susan Sontag

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ATA - *American Thyroid Association*

CPT - Câncer papilífero de tireoide

CT - Câncer de tireoide

EEN - Extensão extranodal

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC - Índice de Massa Corpórea

MD - Metástase a distância

OMS - Organização Mundial de Saúde

PET-CT - Tomografia por emissão de pósitrons

FDG - Fluorodeoxiglicose

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

TC - Tomografia computadorizada

PCI - Pesquisa de corpo inteiro

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do paciente.....	35
Tabela 4.2: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do tratamento prévio.	36
Tabela 4.3: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do tumor	38
Tabela 4.4: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características prognósticas.	40
Tabela 4.5: Estatísticas descritivas de características dos linfonodos examinados em pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT	41
Tabela 4.6: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características dos nódulos examinados.....	445
Tabela 4.7: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características dos pacientes.....	44
Tabela 4.8: Tabela 4.8: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do tumor.....	45
Tabela 4.9: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características dos linfonodos.....	48
Tabela 4.10: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características prognósticas.....	49
Tabela 4.11: Risco de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Carga mutacional dos carcinomas papilíferos de tireoide.....	16
Figura 1.2: Classificação de risco para recorrência.....	19
Figura 1.3: Medida da extensão extranodal por medição perpendicular de uma cápsula reconstruída.....	23
Figura 1.4: Classificação de Lewis.....	24
Figura 1.5: Achado histopatológico de metástase linfonodal em carcinoma papilífero de tireoide.....	26
Figura 3.1: Fluxo da seleção dos pacientes.....	30
Figura 4.1: Sítios mais comuns de metástases.....	36
Figura 4.2: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo faixa etária.....	43
Figura 4.3: Extensão extranodal entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT.....	46
Figura 4.4: Gradiente da extensão extranodal entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT.....	47
Figura 4.5: Número de linfonodos com extensão extranodal entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT.....	47
Figura IV.1: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo situação conjugal.....	i
Figura IV.2: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo número de focos de CPT.....	ii
Figura IV.3: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para	

tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo risco de recorrência.....	iii
Figura IV.4: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo resposta terapêutica.....	iv
Figura IV.5: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo estadiamento.....	v
Figura IV.6: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo lateralidade dos linfonodos.....	vi

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1: Estadiamento do câncer de tireoide para pacientes com até 54 anos no momento do diagnóstico.	17
Quadro 1.2: Estadiamento do câncer de tireoide para pacientes com 55 anos e mais no momento do diagnóstico.	17

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 O pescoço como agente prognosticador	20
1.2 A extensão extranodal	22
1.2.1 Definição	232
1.3 Gradiente da extensão extranodal	243
1.4 Extensão extranodal no contexto do carcinoma papilífero de tireoide	254
1.5 Metástase a distância	276
1.6 Justificativa do estudo	287
2 OBJETIVOS	298
2.1 Objetivo primário	298
2.2 Objetivos secundários	298
3 METODOLOGIA.....	309
3.1 Delineamento do estudo	309
3.2 População do estudo	309
3.3. Fonte e coleta de dados	30
3.4 Características estudadas.....	31
3.5 Análise estatística	333
3.6 Aspectos éticos	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Perfil dos pacientes em relação ao desenvolvimento de metástase a distância.....	34
4.2 Características dos linfonodos examinados.....	40
4.3 Probabilidade de desenvolver metástase a distância	443
4.4 Risco de desenvolver metástase a distância	49
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
Apêndice I – Instrumento de coleta de dados – Ficha clínica	65
Apêndice II – Instrumento de coleta de dados – Ficha cirúrgica	75
Apêndice III – Instrumento de coleta de dados – Ficha da Patologia	76
Apêndice IV - Figuras não apresentadas na seção de Resultados.....	i

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais comum e corresponde a cerca de 3% de todos os diagnósticos de câncer do mundo, sendo 76% dos casos na população feminina. É o nono tipo de câncer mais incidente no mundo e quando avaliamos por sexo é o quinto mais incidente na população feminina (GCO, 2021). No Brasil, o câncer de tireoide é o quinto mais incidente entre as mulheres, subindo para a terceira posição na região sudeste, atrás apenas dos cânceres de mama e cólon (BRASIL, 2020).

A incidência do câncer de tireoide (CT) vem aumentando nas últimas décadas impulsionada pelo aumento dos casos de carcinoma bem diferenciado de tireoide. Estes representam cerca de 90% dos casos novos de câncer de tireoide entre homens e mulheres, sendo a maioria expressiva do subtipo papilífero (NOONE et al., 2017). Alguns autores atribuíram esse aumento à popularização e sofisticação dos métodos diagnósticos como a ultrassonografia, sugerindo tratar-se de uma epidemia de diagnósticos e não um aumento verdadeiro do número de casos da doença (MORRIS; TUTTLE; DAVIES, 2016). De fato, os “incidentalomas” explicam grande parte do aumento na incidência do câncer papilífero de tireoide (CPT) nos estádios iniciais, mas não justificam o aumento de casos mais avançados desses tumores, tampouco o aumento na mortalidade medida em termos de sobrevida doença-específica evidenciados nas últimas décadas, sugerindo que possa existir uma associação entre exposição a fatores de risco ambientais e um aumento verdadeiro da incidência do CPT (KITAHARA; SOSA, 2016).

Os tipos mais comuns desses tumores são os carcinomas bem diferenciados da tireoide que se subdividem em carcinoma papilífero, carcinoma folicular e carcinoma de células de Hürthle. Os carcinomas pouco diferenciados e anaplásicos da tireoide são raros e apresentam um comportamento bastante agressivo (CABANILLAS et al., 2018).

Em informe da *National Cancer Database* dos Estados Unidos foram registrados 53.856 pacientes tratados para carcinoma de tireoide entre 1985 e 1995. Quando analisados por subtipo, 80% dos pacientes apresentaram carcinoma papilífero, 11% carcinoma folicular, 3% carcinoma de células de Hürthle, 4% carcinoma medular, enquanto apenas 2% eram do tipo anaplásico. A sobrevida doença-específica em dez anos para os pacientes com carcinoma papilífero, carcinoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma medular e carcinomas

pouco diferenciados ou anaplásicos da tireoide foi de 93%, 85%, 76%, 75% e 14% respectivamente (HUNDAHL et al., 1998).

Os carcinomas papilíferos de tireoide são tumores indolentes e com as melhores sobrevidas dentre todos os tipos de câncer de tireoide. A sobrevida doença-específica em dez anos para os estádios I, II, III e IV é de respectivamente 99,8%, 88,3%; 72,4% e 71,9%. Enquanto a sobrevida global em dez anos nos estádios I, II, III e IV é de respectivamente 94,3%; 66,8%; 40,6% e 34,6% (TAM et al., 2018).

Esse comportamento pouco agressivo e a elevada sobrevida encontrada na maioria dos carcinomas papilíferos de tireoide pode ser justificada pela baixa carga mutacional quando comparada a de outros cânceres (Figura 1.1) (MARTINCORENA; CAMPBELL, 2015).

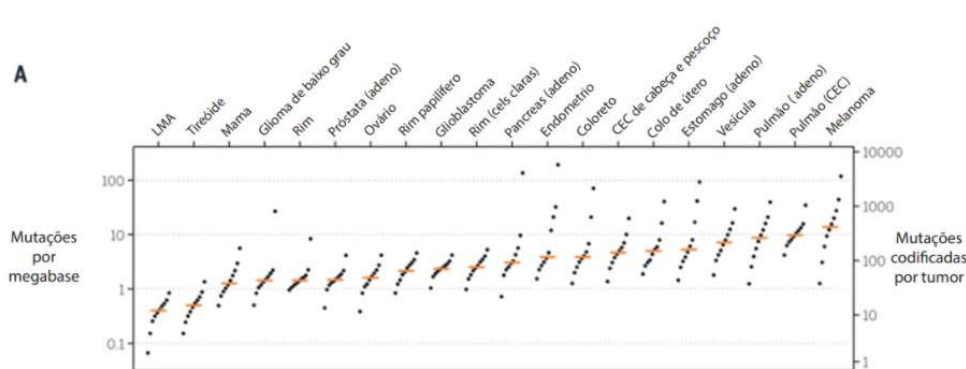


Figura 1.1 Carga mutacional dos carcinomas papilíferos de tireoide

Fonte: Adaptada de Martincorena e Campbell (2015).

No entanto, alguns pacientes cursam com apresentação clínica reservada e a identificação de fatores prognósticos que revelem esses pacientes permite que sejam traçadas estratégias terapêuticas apropriadas. Alguns dos indicadores utilizados para prognosticar os pacientes com carcinoma papilífero de tireoide são mortalidade específica ou ainda sobrevida doença-específica, recorrência e desenvolvimento de metástase a distância (SIPOS; MAZZAFERRI, 2010).

Fatores de risco independentes relacionados à mortalidade incluem idade no momento do diagnóstico, tamanho do tumor, extensão extratireoideana e metástase a distância (SHAHA; SHAH; LOREE, 1996; SIPOS; MAZZAFERRI, 2010; NIXON et al., 2016). Enquanto fatores prognósticos relativos incluem sexo masculino, multicentricidade, invasão vascular, completude da ressecção e algumas variantes histológicas como células altas, *hobnail* e células colunares (RANDOLPH et al., 2012; TUTTLE; HAUGEN; PERRIER, 2017; WANG et al., 2017).

O aumento da idade é reconhecidamente o principal fator associado a um pior prognóstico no carcinoma bem diferenciado de tireoide, já que apresenta uma relação inversamente proporcional à sobrevida doença-específica que se torna ainda mais divergente a partir dos 35 anos de idade (OYER; SMITH; LENTSCH, 2012). Para Nixon e colaboradores, o ponto de corte de 55 anos pode ser considerado mais preciso, garantindo que pacientes abaixo dessa idade não sejam submetidos a tratamentos desnecessários (NIXON et al., 2016).

Por essa razão, diferente de todos os outros cânceres, os critérios estabelecidos pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) em sua oitava edição dicotomiza os pacientes de acordo com a idade no momento do diagnóstico em grupos de pacientes com até 54 anos (Quadro 1.1) e pacientes com 55 anos e mais no momento do diagnóstico (Quadro 1.2).

Quadro 1.1: Estadiamento do câncer de tireoide para pacientes com até 54 anos no momento do diagnóstico

T	N	M	Estadiamento
Qualquer T	Qualquer N	M0	I
Qualquer T	Qualquer N	M1	II

Fonte: AJCC (2017).

Quadro 1.2: Estadiamento do câncer de tireoide para pacientes com 55 anos e mais no momento do diagnóstico

T	N	M	Estadiamento
T1	N0/NX	M0	I
T1	N1	M0	II
T2	N0/NX	M0	I
T2	N1	M0	II
T3a/T3b	Qualquer N	M0	II
T4a	Qualquer N	M0	III
T4b	Qualquer N	M0	IVa
Qualquer T	Qualquer N	M1	IVb

Fonte: AJCC (2017).

Enquanto o estadiamento da AJCC é utilizado para avaliar a sobrevida dos pacientes, a estratificação de risco da *American Thyroid Association* (ATA) avalia risco de recorrência dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (Figura 1.2). A recorrência é um sinal de uma evolução desfavorável e pode ocorrer em cerca de 20%

dos pacientes, sendo a maior parte delas na região cervical e cerca de um terço dos casos a distância (MAZZAFERRI; JHIANG, 1994).

O sistema de estratificação de risco proposto pela ATA, em 2015, divide os pacientes em baixo risco, risco intermediário e alto risco de recorrência. Os doentes de baixo risco são aqueles que apresentam doença limitada à glândula, microcarcinoma unifocal ou multifocal, até cinco linfonodos com micrometástases (menos de 2 mm) e até três linfonodos com extensão extranodal (EEN). Os pacientes de risco intermediário são pacientes com variantes histológicas agressivas (células altas, *hobnail* e células colunares), presença de invasão vascular mínima, extensão extratireoideana mínima, mais de cinco linfonodos ou linfonodo de menos de 3 cm na sua maior dimensão ou carcinoma papilífero multifocal com extensão extratireoideana. Os pacientes de alto risco são aqueles com extensão extratireoideana grosseira, ressecção incompleta do tumor, metástases a distância, presença de linfonodo com mais de 3 cm, invasão vascular extensa e mais de três linfonodos com EEN (HAUGEN et al., 2016).

O sistema de estratificação de risco proposto pela ATA apresenta um risco de 13% de recorrência/persistência para os doentes de baixo risco, 36% nos pacientes classificados como risco intermediário e 68% para os doentes de alto risco (VAISMAN et al., 2012).

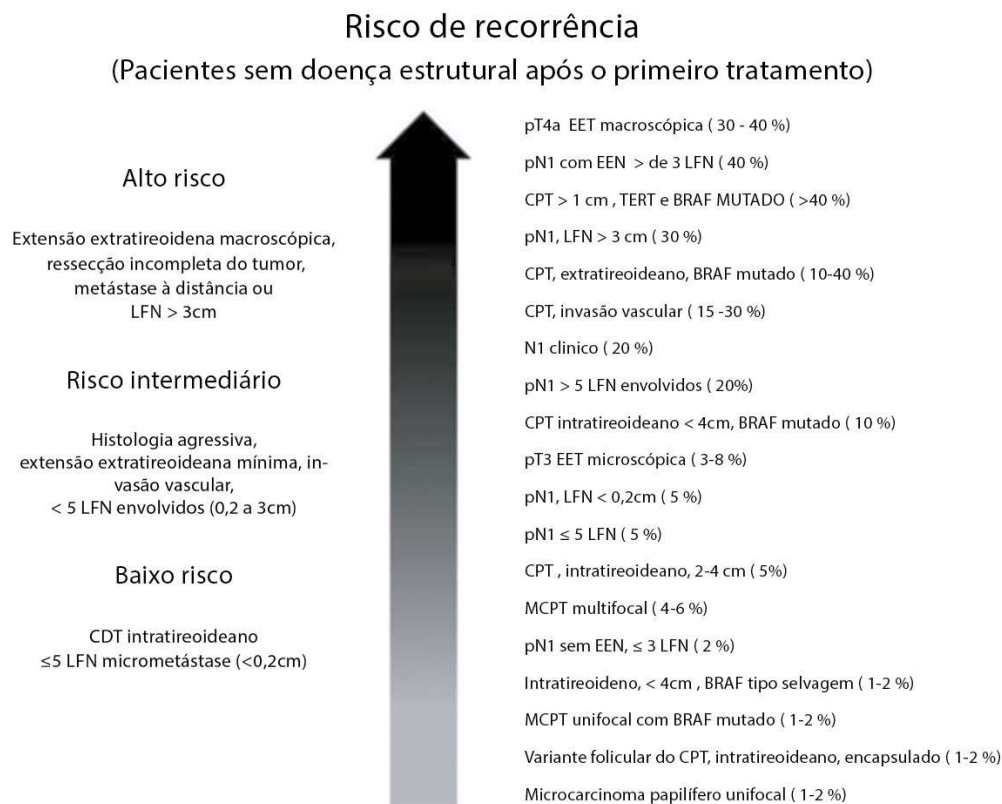


Figura 1.2: Classificação de risco para recorrência

Fonte: Adaptada de Haugen et al. (2016).

As estimativas iniciais de risco de recorrência devem ser continuamente modificadas durante o seguimento, pois o risco de recorrência pode mudar ao longo do tempo em função do curso clínico da doença e da resposta à terapia adotada. Embora a estratificação de risco nos forneça informações importantes acerca do risco individual de recorrência da doença, essa informação é estática e não necessariamente se mantém ao longo do curso da doença. Com o objetivo de determinar a estratificação de risco de maneira dinâmica, a ATA validou a avaliação de resposta terapêutica que classifica os doentes em quatro grupos. Resposta excelente: doentes sem nenhuma evidência clínica, bioquímica ou estrutural de doença. Resposta bioquímica incompleta: Tg anormal ou aumento dos níveis de anticorpos anti-Tg, na ausência de doença perceptível. Resposta estrutural incompleta: evidência de doença estrutural ou funcional independente dos níveis de Tg. Resposta indeterminada: bioquímica inespecífica ou achados estruturais que não podem ser classificados com segurança como benignos ou malignos (HAUGEN et al., 2016).

1.1 O pescoço como agente prognosticador

Metástases cervicais no compartimento central são encontradas em 38-80% dos pacientes com CPT, enquanto a taxa de recorrência nos pacientes clinicamente negativos é de apenas 2%. Esse achado sugere que a maioria das micrometástases permanece latente e raramente evolui para doença clinicamente significativa. A presença de metástases linfonodais aparentes no compartimento central aumenta o risco de recorrência, mas não altera a sobrevida da maioria desses pacientes (SHAN et al., 2012; WANG et al., 2013). A presença de metástase no compartimento lateral foi associada a um maior risco de metástases a distância e piora na sobrevida, especialmente acima dos 45 anos (NIXON et al., 2014; BARBOSA et al., 2017).

O tamanho das metástases linfonodais exerce um papel crítico para o prognóstico. Pequenos volumes e doença microscópica não são relevantes em termos de sobrevida. No entanto, volumes maiores relacionam-se ao aumento da recorrência, diminuição da sobrevida e desenvolvimento de metástases a distância (RICARTE-FILHO et al., 2012).

O número de linfonodos envolvidos também é importante e a presença de mais de cinco linfonodos comprometidos representa piora no prognóstico. O percentual de recorrência nos pacientes com doença nodal varia marcadamente pelo número de linfonodos positivos, sendo maior nos casos em que há mais de cinco linfonodos comprometidos (MACHENS; DRALLE, 2012; RANDOLPH et al., 2012; LEE; SONG; SOH, 2014).

Embora o impacto de muitos dos fatores prognósticos seja consensual nos carcinomas papilíferos de tireoide, ainda existem controvérsias quanto ao significado das metástases regionais (NIXON; SHAHA, 2017).

A doença nodal é mais comum em pacientes mais jovens e esse efeito protetor foi revelado à medida que grandes conjuntos de dados se tornaram disponíveis para análise multivariada. Muitos pacientes que apresentam metástases regionais são jovens e os resultados de sobrevida, portanto, parecem inalterados. Em contraste, nos pacientes mais velhos a doença nodal lateral associa-se ao desenvolvimento de metástase a distância, recorrência e diminuição da sobrevida doença-específica (NIXON et al., 2014).

O atual sistema de estadiamento da AJCC para o carcinoma papilífero de tireoide considera apenas a presença de metástase no compartimento central (N1a) ou lateral (N1b), de maneira diferente ao estadiamento do carcinoma escamoso da cabeça e pescoço, em que são considerados o tamanho dos linfonodos, a lateralidade

da doença nodal e extensão extranodal, incorporada na sua última edição (AJCC, 2017).

Em contrapartida, o sistema de estratificação de risco de recorrência validado pela *American Thyroid Association* (ATA) reconhece três critérios linfonodais como preditores do risco de recorrência: número de linfonodos positivos, tamanho do maior linfonodo comprometido e o número de linfonodos com extensão extranodal (HAUGEN et al., 2016).

As diretrizes da ATA afirmam que pacientes com três ou menos linfonodos com extensão extranodal apresentam baixo risco de recorrência (2%), enquanto aqueles com mais de três linfonodos com EEN apresentam alto risco de recorrência (cerca de 40%) (HAUGEN et al., 2016). No entanto, essa recomendação baseia-se em uma única coorte retrospectiva realizada por Leboulleaux e colaboradores (2005), em que foi avaliado o impacto prognóstico da extensão extranodal na recorrência de um grupo de 148 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal. As recorrências ocorreram em apenas oito pacientes (7%) após uma média de seguimento de 4,7 anos. Ter mais de três linfonodos com extensão extranodal foi um fator de risco independente para recorrência na coorte estudada (RR 17.6; IC95% 2.0 –155, p-valor<0.01).

Essa limitação nas evidências fez com que Kim et al. (2017) afirmassem que metástases de baixo volume com extensão extranodal são melhor classificadas como risco intermediário e não baixo risco como atualmente recomenda a ATA. Para provar essa proposição, os autores analisaram um total de 369 pacientes com carcinoma papilífero e metástase linfonodal e observaram que a taxa de recorrência para o subgrupo com cinco ou menos linfonodos positivos e um a três linfonodos com extensão extranodal (7/61; 11,5%) foi superior à do subgrupo com cinco ou menos linfonodos positivos sem extensão extranodal (5/129; 3,9%). Os autores concluíram que a presença de um a três linfonodos com extensão extranodal, naqueles pacientes com menos de cinco linfonodos comprometidos, apresentam risco intermediário de recorrência e não baixo risco como na recomendação da ATA. Já naqueles pacientes com mais de cinco linfonodos positivos, a referida característica representa menor impacto, já que pelo número de linfonodos estariam classificados como risco intermediário independente da presença de extensão extranodal.

1.2 A extensão extranodal

1.2.1 Definição

A extensão extranodal (EEN) refere-se à extensão do tumor além da cápsula de um linfonodo para tecido mole perinodal. Também é conhecida como extensão ou extravasamento extracapsular. No entanto, o uso do termo extensão extranodal tem sido aconselhado pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* em sua última edição. A extensão extranodal é uma característica comum das metástases linfonodais cervicais do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e sua incidência na literatura varia de 21,4 a 86% (CARTER et al., 1985; JOSE; COATESWORTH; MACLENNAN, 2003).

Em 1930, o patologista australiano Rupert A. Willis foi o primeiro a descrever extensão extranodal no contexto dos tumores da cabeça e pescoço (WILLIS, 1930) e, em 1971, Bennet e colaboradores (1971) revelaram uma associação significativa entre essa característica e uma redução na sobrevida em cinco anos de 26% para 15%. Subsequentemente, vários estudos têm confirmado a importância da extensão extranodal como um dos mais fortes indicadores prognósticos no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço não relacionados ao papiloma vírus humano, fato que justificou a incorporação dessa característica na última edição da AJCC (DE CARVALHO, 1998; PURI; FAN; HANNA, 2003; DÜNNE et al., 2006; LAYLAND; SESSIONS; LENOX, 2009; MAXWELL et al., 2013; MERMOD et al., 2016).

Em virtude desse aumento da recorrência loco-regional e uma significativa piora na sobrevida, a presença de extensão extranodal impõe uma intensificação de tratamento que impacta diretamente na qualidade de vida do doente (LAYLAND; SESSIONS; LENOX, 2009; TANVETYANON et al., 2015).

Considerando sua importância, é fundamental que a definição da extensão extranodal seja clara e reprodutível. Nos últimos anos, o que se viu foi uma discrepância entre os resultados histopatológicos quanto à presença ou ausência de extensão extranodal e tentativas de normatização desse achado entre os patologistas (BRANNAN; JOHNSTONE; COOPER, 2011; VAN DEN BREKEL et al., 2012).

Abdell-Halim e colaboradores (2020) propuseram, após revisão sistemática da literatura, uma definição em que a extensão extranodal é identificada pela presença do carcinoma de células escamosas dentro de um linfonodo metastático que cresce através de sua cápsula ou além do contorno do mesmo para o tecido adjacente, independentemente do tamanho da extensão. Em caso de dúvida, a presença de resposta desmoplástica confirma a suspeita de extensão extranodal. Ao final, os

autores sugerem que sejam seguidas as recomendações da *International collaboration on cancer reporting*.

1.3 Gradiente da extensão extranodal

Inicialmente a extensão extranodal classificou-se como macroscópica, definida pelo envolvimento de tecido perinodal clinicamente aparente (a olho nu) ou microscópica, quando apenas visível histologicamente (EDGE; COMPTON, 2010). Alguns trabalhos foram pioneiros em associar a presença de extensão extranodal macroscópica com um pior prognóstico nos tumores epidermóides da cabeça e pescoço (KALNINS et al., 1977; CARTER et al., 1987; DE CARVALHO, 1998).

A extensão extranodal foi posteriormente categorizada em microscópica (≤ 2 mm de extensão) ou macroscópica (>2 mm de extensão) (Figura 1.3). No entanto, a medida da extensão extranodal de acordo com essa classificação pode ser desafiadora nos casos em que há apagamento da cápsula, interferindo na sua reprodutibilidade e fazendo com que alguns autores propusessem novas classificações e investigassem seus significados clínicos (GREENBERG et al., 2003).

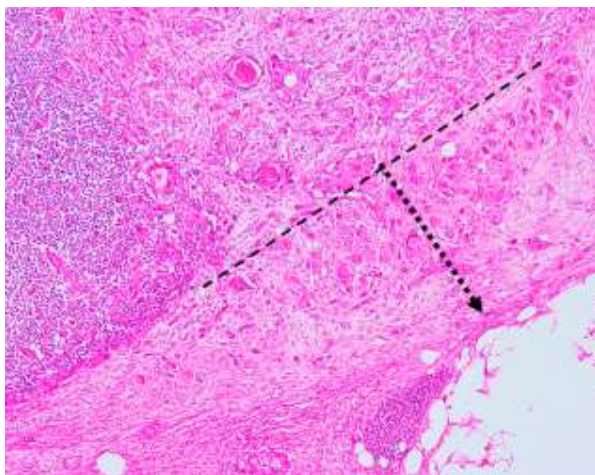


Figura 1.3: Medida da extensão extranodal por medição perpendicular de uma cápsula reconstruída

Fonte: Huang et al. (2021).

Lewis e colaboradores (2015), propuseram uma classificação customizada para os pacientes HPV relacionados levando em conta suas particularidades e os subdividiu em: Grau 0 e 0c, ausência de extensão extracapsular; grau 1 extensão extracapsular simples com células tumorais invadindo o tecido mole perinodal ao

fundo de um linfonodo parcialmente preservado e grau 2 quando as células tumorais obliteraram todo o tecido nodal (Figura 1.4).

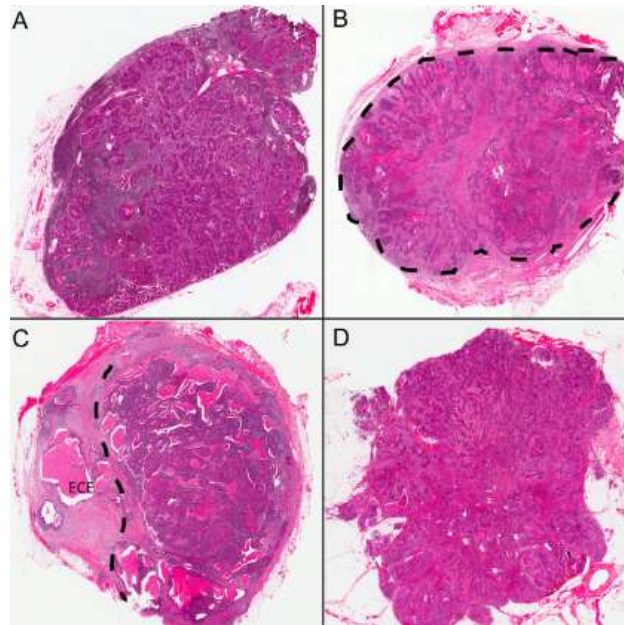


Figura 1.4: Classificação de Lewis. (A) Linfonodo metastático sem alteração da cápsula (Grau 0); (B) Cápsula do linfonodo metastático espessada/pseudocápsula (Grau 0c); (C) EEN com preservação parcial do linfonodo (Grau 1); (D) EEN com substituição completa da cápsula linfonodal (Grau 2). EEN = Extensão extranodal

Fonte: Lewis et al. (2015).

Ainda não está claro se a amplitude da extensão extranodal irá influenciar a decisão de recomendar terapia sistêmica ou alterar a dose de radioterapia nos tumores da cabeça e pescoço e essas subcategorias ainda não são necessárias para categorização pN, mas são recomendados pela AJCC para coleta de dados e análise futura (AJCC, 2017).

1.4 Extensão extranodal no contexto do carcinoma papilífero de tireoide

A presença de extensão extranodal no contexto do câncer de tireoide foi relatada pela primeira vez ao final da década de 1980 por Spires e colaboradores (1989), mas não foi reconhecida inicialmente como um indicador prognóstico significativo.

Yamashita e colaboradores (1999), provaram a importância da extensão extranodal como um indicador de recorrência e de pior prognóstico em um estudo retrospectivo com 1.743 pacientes no Japão. Posteriormente, vários outros estudos

comprovaram a associação entre extensão extranodal e alto risco de recorrência, além de diminuição da sobrevida (SMITH et al., 1988; LANGO et al., 2013; PARK et al., 2015; ROH et al., 2017; VERONESE et al., 2015; KIM et al., 2019).

Sugitani e colaboradores (1998), foram os primeiros a descrever a estreita relação entre metástase a distância no carcinoma papilífero de tireoide e extensão extranodal observando a presença desta como característica comum a todos os doentes que desenvolveram metástase a distância.

Jeon e colaboradores (2016), revisaram uma série de 8.808 pacientes e encontraram uma associação entre a presença de extensão extranodal e metástase a distância também para os microcarcinomas papilíferos de tireoide (OR=5.50; IC95% 1.08-33.64; p-valor=0.045).

Ito e colaboradores (2007), propuseram pela primeira vez uma graduação da extensão extranodal para os tumores papilíferos de tireoide. Nessa série a extensão extranodal foi subdividida de acordo com critérios macroscópicos em duas categorias: extensão extranodal tipo 1, cujo crescimento perinodal exigiu a separação dos linfonodos de órgãos adjacentes e extensão extranodal tipo 2, cujo crescimento perinodal exigiu a ressecção de órgãos adjacentes para excisão do linfonodo. Embora os autores tenham caracterizado a extensão extranodal como preditor de mau prognóstico, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com maior grau de extensão extranodal e o grupo de menor grau.

Mais tarde, essa associação foi comprovada por Roh e colaboradores (2017) em estudo retrospectivo com 2.071 pacientes em que a extensão extranodal macroscópica foi uma variável independente associada a uma menor sobrevida global (P<0,05).

No presente estudo, propusemos uma classificação que separa a EEN em focal (rotura de até 1/3 da cápsula) e difusa (mais de 1/3 da cápsula), levando em consideração a singularidade do comportamento biológico do carcinoma papilífero de tireoide (Figura 1.5). As metástases do CP podem ser pequenas, especialmente no compartimento central e ainda assim apresentar EEN. Entendemos que uma metástase de 1 cm que apresente extensão extranodal de 2 mm traduz-se em informação diferente de uma EEN de 2 mm em um linfonodo de 3 cm. Por isso, acreditamos ser mais adequada uma classificação que se baseia na extensão da rotura da cápsula de cada linfonodo e não apenas na medida do avanço da doença na gordura perinodal.

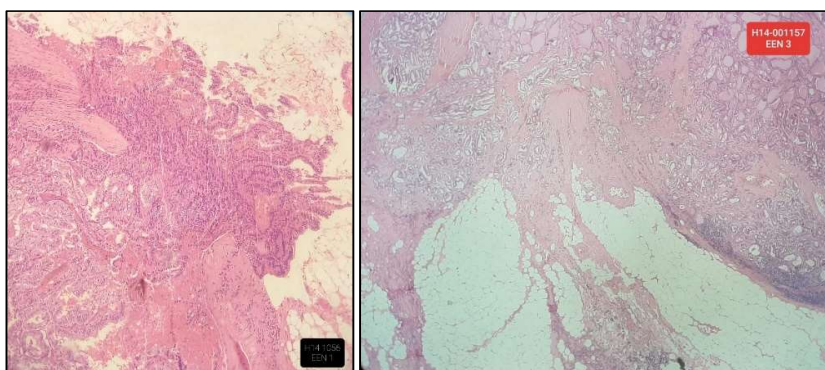


Figura 1.5: Achado histopatológico de metástase linfonodal em carcinoma papilífero de tireoide (H & E, x 40). Foco metastático de tumor rompendo a cápsula do linfonodo e estendendo-se para gordura perinodal focalmente (até 1/3) na primeira figura e rompendo a cápsula difusamente (>1/3) na segunda

Fonte: Acervo dos autores de pacientes do estudo.

1.5 Metástase a distância

No momento de sua morte, cerca de 80% dos pacientes apresentam metástases a distância, sendo pulmão o sítio mais comum da doença (SMITH et al., 1988). A metástase a distância do carcinoma papilífero de tireoide ao diagnóstico acontece em cerca de 4% dos pacientes (R. SHAHA; P. SHAH; R. LOREE, 1997; LANG et al., 2013) ou ao longo do seguimento variando de 7-18% na literatura (SAMAAN et al., 1983; BROWN et al., 1984; RUEGEMER et al., 1988). Resultados para a sobrevida doença-específica em dez anos nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e metástase a distância variam na literatura entre 50% a 75% (BROWN et al., 1984; LIN et al., 2004; ITO et al., 2010; JAFFAR et al., 2021).

O papel da metástase a distância como fator de risco para uma diminuição da sobrevida nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide também é influenciado pela idade, representando um risco maior nos pacientes acima dos cinquenta anos (SUGITANI et al., 2004).

A idade ao diagnóstico também é preditora de metástases a distância, assim como o tamanho do tumor, estágio N, subtipo histológico e extensão extratireoideana que foram identificados como fatores de risco para metástase a distância em várias análises multivariadas (CLARK et al., 2005; SUGINO et al., 2011; LANG et al., 2013; JEON et al., 2016; JAFFAR et al., 2021).

Liu e colaboradores (2019), descreveram um efeito sinérgico aditivo entre subtipos histológicos e doença linfonodal e entre o tamanho do tumor e doença

linfonodal no desenvolvimento de metástase a distância do carcinoma bem diferenciado de tireoide.

A presença da mutação *BRAFV600E* também foi associada a um maior risco do desenvolvimento de metástase a distância nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (JAFFAR et al., 2021).

1.6 Justificativa do estudo

As metástases a distância no carcinoma papilífero de tireoide relacionam-se não apenas com uma menor probabilidade de sobrevida, mas também impactam diretamente na qualidade de vida dos doentes. No contexto atual, o uso da terapia alvo com os inibidores de tirosino quinase, é observado um aumento na sobrevida doença-específica, em contrapartida, essas substâncias agregaram toxicidade aos doentes que dela fazem uso (LIU et al., 2018).

Ainda existem lacunas no entendimento do impacto da extensão extranodal e de seus espectros como fator preditor de metástase a distância no carcinoma papilífero de tireoide e esse conhecimento pode nos levar a um entendimento mais profundo da doença e, possivelmente, a condutas terapêuticas mais apropriadas que se revertam em melhora na qualidade de vida e maior probabilidade de sobrevida desses doentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar o impacto da extensão extranodal no desenvolvimento de metástase a distância entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal.

2.2 Objetivos secundários

2.2.1 Avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de metástase a distância entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal.

2.2.2 Conhecer as características dos linfonodos examinados em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal.

2.2.3 Estimar a probabilidade de desenvolver metástase a distância entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal.

2.2.4 Estimar o impacto da extensão extranodal no desenvolvimento de metástase a distância entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal.

2.2.5 Estimar o impacto do gradiente da extensão extranodal no desenvolvimento de metástase a distância entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte, com coleta retrospectiva de dados e revisão de lâminas.

3.2 População do estudo

3.2.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes com 18 anos e mais;
- Pacientes que realizaram esvaziamento cervical central e/ou lateral para tratamento de metástases cervicais (CID C77.0) do carcinoma papilífero de tireoide (CID C73.9) no Instituto Nacional de Câncer entre os anos de 2009 e 2014.

3.2.2 Critérios de exclusão:

- Pacientes cujas lâminas não estavam em condições adequadas para revisão; e
- Pacientes com metástase a distância ao diagnóstico.

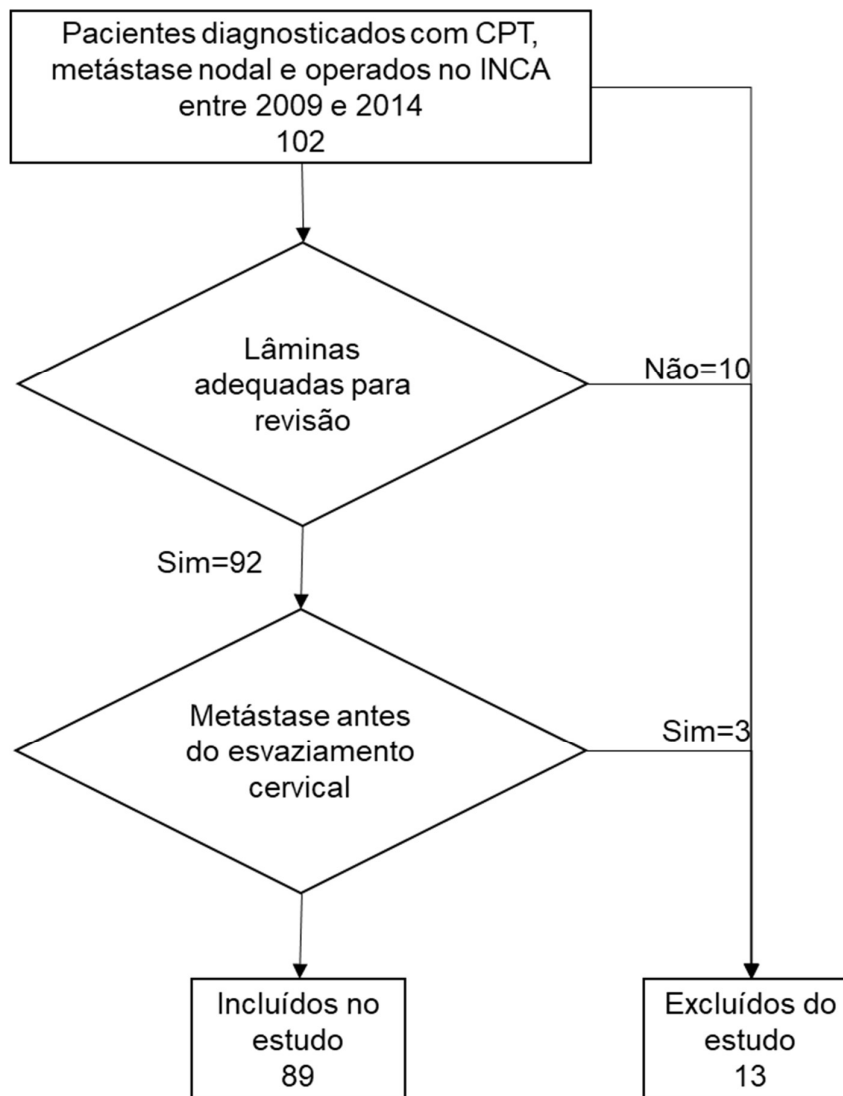


Figura 3.1: Fluxo da seleção dos pacientes

3.3. Fonte e coleta de dados

Além do registro da DIPAT, para a coleta de dados foi utilizado o prontuário médico hospitalar (físico e eletrônico). Não foi necessário contatar os pacientes ou seus familiares.

Na ficha clínica (Apêndices I e II) a investigadora principal coletou dados sociodemográficos e clínicos dos prontuários médicos dos pacientes. A ficha da patologia (Apêndice III) foi preenchida pelo médico patologista de maneira independente e sem conhecimento do desfecho após a reanálise de lâminas fornecidas pela Divisão de Patologia do INCA. Todas as fichas coletadas foram revisadas, codificadas e digitadas no pacote EpiData e estão armazenadas no arquivo da Divisão de Pesquisa Populacional.

O seguimento dos pacientes foi de cinco anos a partir da data do primeiro esvaziamento cervical realizado no INCA. As metástases a distância ocorridas após os cinco anos de seguimento foram censuradas.

3.4 Características estudadas

Foram coletadas as datas de nascimento e as datas da matrícula dos pacientes no INCA. A idade foi obtida pela diferença entre essas datas, e foi apresentada em anos completos. A cor da pele foi coletada de acordo com a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e posteriormente os pacientes foram classificados como brancos e não brancos. Quanto à escolaridade, os pacientes foram categorizados em ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio completo e ensino superior completo.

O IMC (Índice de Massa Corpórea) dos pacientes, um importante preditor de obesidade utilizado pela OMS (Organização Mundial de Saúde), foi avaliado com base na divisão do peso do indivíduo, em quilogramas, pelo quadrado de sua altura, em metros. Com base no IMC, os pacientes foram categorizados em peso normal e obesidade.

O número de gestações foi coletado incluindo-se os abortos espontâneos e provocados, quando estes haviam ocorrido.

A estratificação de risco de recorrência em risco baixo, risco intermediário e risco alto foi realizada de acordo com os critérios da ATA-2015 (HAUGEN et al., 2016), que leva em consideração características do exame anatomopatológico da primeira cirurgia do paciente, mesmo que não realizada no INCA. Para a realização dessa estratificação foram utilizadas as informações contidas em prontuário médico e as obtidas através da revisão das lâminas, as últimas, quando disponíveis, superpondo-se às primeiras. Esse dado não foi preenchido quando as informações contidas em prontuário foram insuficientes para realizar a estratificação de risco.

A avaliação da resposta terapêutica também foi realizada segundo os critérios da ATA-2015 (HAUGEN et al., 2016), que categoriza a resposta dos pacientes após tratamento em excelente, bioquímica incompleta, estrutural incompleta e indeterminada e foi realizada seis meses após o primeiro esvaziamento cervical realizado no INCA.

O estadiamento utilizado foi o re-estadiamento patológico realizado em até quatro meses após o primeiro esvaziamento cervical realizado no INCA segundo os critérios da ACJJ, 8ª Edição (TAM et al., 2018).

A presença de metástase a distância foi avaliada após o diagnóstico por meio de PET-CT com FDG, TC, RNM ou PCI após o primeiro esvaziamento cervical realizado no INCA.

Foi utilizado o critério da *International collaboration on cancer reporting* para definir extensão extranodal, referindo-se a extensão do tumor além da cápsula de um linfonodo para tecido mole perinodal.

O gradiente da extensão extranodal foi classificado de acordo com o seguinte sistema de classificação proposto pelos autores: EEN focal – a cápsula do LN foi rompida em até um terço de sua circunferência e EEN difusa – a cápsula foi rompida em mais de um terço de sua circunferência ou todo o LN foi rompido. Se um paciente tinha dois ou mais linfonodos com EEN, ele era classificado de acordo com o LN com o estágio mais alto.

3.5 Análise estatística

Para descrever a população de estudo foram elaboradas tabelas com frequências absolutas e relativas. A avaliação das diferenças observadas em relação às variáveis categóricas foi realizada pelo teste Exato de Fisher. Para as variáveis contínuas foram avaliadas medidas descritivas como mínimo, média, mediana, desvio-padrão e máximo. Para estimar a probabilidade do desenvolvimento de metástases a distância em cinco anos, foi calculado o estimador de produto não paramétrico de Kaplan-Meier utilizando os seguintes critérios:

- **Evento inicial:** Primeiro esvaziamento cervical realizado no INCA para tratamento do carcinoma papilífero de tireoide;
- **Evento final:** Diagnóstico da metástase a distância por meio de PET-CT, tomografia ou PCI após o evento inicial;
- **Censuras:** Casos perdidos durante os sessenta meses de seguimento ou metástases a distância ocorridas após os sessenta meses de seguimento;
- **Período de acompanhamento:** 16 de janeiro de 2009 a 05 de julho de 2021.

Além da inspeção visual dos gráficos de sobrevida, para determinação da existência de diferenças entre as curvas foi utilizado o teste de hipóteses de *log-rank*.

As variáveis que apresentaram o valor de $p < 0,05$ nesse teste foram incluídas nos modelos brutos de Cox. Esses modelos foram utilizados para estimar os efeitos dos fatores identificados sobre o prognóstico dos pacientes por meio de razões de risco (*hazard ratios*, HR) (CARVALHO et al., 2019).

A análise de consistência dos dados e estatística foram realizadas no *software* Stata 15.

3.6 Aspectos éticos

Este estudo seguiu a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo submetido à avaliação e autorização pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, e aprovado segundo parecer consubstanciado número 517.819 de 29/01/2014. Tratou-se de um estudo observacional a partir de dados coletados de prontuários médicos, de laudos histopatológicos e da revisão de lâminas histológicas, disponíveis nos arquivos da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA. Dessa forma, os pesquisadores garantem que não foram alterados o tratamento e a conduta terapêutica, bem como foi mantido o anonimato dos pacientes incluídos no estudo, não havendo nenhum risco ou benefício adicional aos mesmos. Os dados foram publicados de forma agregada, não sendo possível a identificação dos pacientes.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil dos pacientes em relação ao desenvolvimento de metástase a distância

Foram identificados 89 pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA para tratamento de metástases linfonodais do carcinoma papilífero de tireoide entre os anos de 2009 a 2014 que atendiam aos critérios de inclusão. Destes, 13% desenvolveram metástases a distância durante o seguimento. Todos os pacientes analisados apresentaram metástase pulmonar, no entanto, 25% dos pacientes apresentaram metástase óssea sincronicamente (Figura 4.1). Cerca de $\frac{3}{4}$ dos pacientes eram do sexo feminino, com menos de 55 anos e com a cor da pele branca.

A idade mediana dos pacientes foi de 44 anos, sendo o mais jovem com 18 anos e o mais velho com 81 anos. A média de idade dos pacientes que apresentaram metástase a distância foi de 53 anos, enquanto para aqueles que não apresentaram MD foi de 42 anos.

Dentre os pacientes que apresentaram metástases a distância, boa parte (58%) tinha 55 anos ou mais, enquanto no grupo que não apresentou metástases a distância apenas 19% eram dessa mesma faixa etária, mas não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (p -valor=0,481). No que diz respeito à escolaridade, 88% dos pacientes tinha pelo menos o ensino médio completo no momento do diagnóstico e dos onze pacientes com nível superior completo, nenhum desenvolveu metástases a distância durante o seguimento (p -valor=0,029). Todos os doentes do estudo que apresentaram metástase a distância eram casados (p -valor=0,047). No momento do diagnóstico foi observado que 62% dos pacientes tinham excesso de peso, 68% negaram tabagismo e 80% não referiram etilismo atual. Entre as mulheres, mais de $\frac{3}{4}$ teve pelo menos uma gestação ao longo da vida (Tabela 4.1).

Tabela 4.1: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do paciente

Características do paciente	Metástase a distância				p-valor	Total		
	Sim		Não			N	%	
	N	%	N	%				
Total	12	13,5	77	86,5	n.a.	89	100,0	
Sexo								
Masculino	4	33,3	18	23,4	0,481	22	24,7	89
Feminino	8	66,7	59	76,6		67	75,3	
Faixa etária								
Até 54 anos	7	58,3	62	80,5	0,131	69	77,5	89
55 anos e mais	5	41,7	15	19,5		20	22,5	
Raça⁽³⁾								
Branco	8	66,7	53	71,6	0,739	61	70,9	86
Não branco	4	33,3	21	28,4		25	29,1	
Escolaridade								
Ensino fundamental incompleto	8	66,7	19	24,7	0,029	27	30,3	89
Ensino fundamental completo	0	0,0	13	16,9		13	14,6	
Ensino médio completo	4	33,3	34	44,2		38	42,7	
Nível superior completo	0	0,0	11	14,3		11	12,4	
Situação conjugal								
Casado	12	100,0	44	57,1	0,047	56	62,9	89
Solteiro	0	0,0	23	29,9		23	25,8	
Viúvo	0	0,0	5	6,5		5	5,6	
Divorciado	0	0,0	5	6,5		5	5,6	
IMC⁽⁵⁾								
Peso normal	4	33,3	28	38,9	1,000	32	38,1	84
Sobrepeso ou Obesidade	8	66,7	44	61,1		52	61,9	
Tabagismo⁽²⁾								
Nunca fumou ou nega tabagismo	10	83,3	49	65,3	0,395	59	67,8	87
Ex-fumante	0	0,0	10	13,3		10	11,5	
Fumante atual	2	16,7	16	21,3		18	20,7	
Refere etilismo⁽²⁾								
Não refere	11	91,7	59	78,7	0,446	70	80,5	87
Etilista atual	1	8,3	16	21,3		17	19,5	
Número de gestações⁽³⁾								
Não	2	22,2	13	23,6	1,000	15	23,4	64
Sim	7	77,8	42	76,4		49	76,6	

Notas: (#) Corresponde ao número de casos com informações ausentes. Todos os percentuais foram calculados com base nos dados disponíveis. Somente entre mulheres.

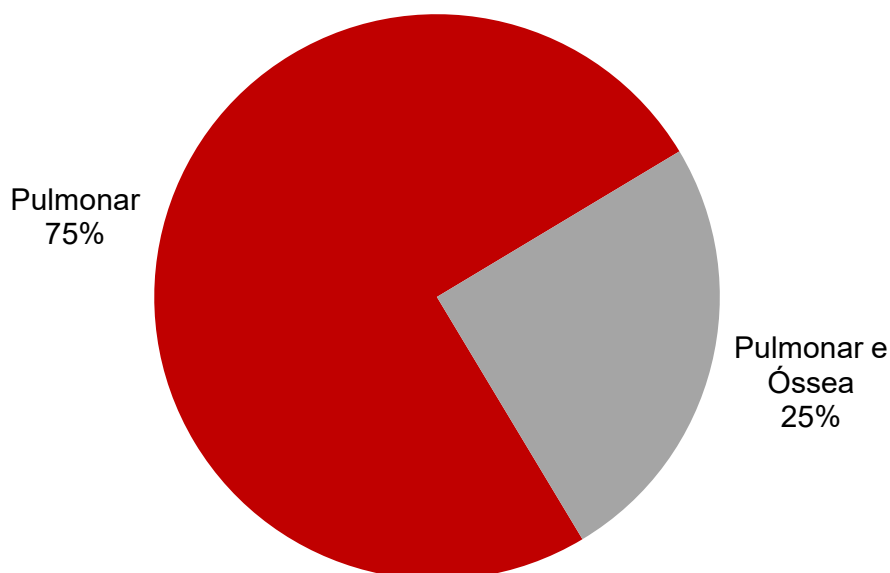


Figura 4.1: Sítios das metástases a distância observadas na população de estudo.

Entre os pacientes do estudo a maioria era virgem de tratamento, no entanto 33% realizaram algum tipo de tratamento cirúrgico anterior ao esvaziamento no INCA. Com relação à realização de radioiodoterapia, apenas 17% tinham realizado esse tratamento antes do primeiro esvaziamento cervical, destes 67% receberam até 150 mCi de dose terapêutica (Tabela 4.2).

Tabela 4.2: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do tratamento prévio

Características do tratamento prévio	N	(%)
Cirurgia prévia (2)		
Nenhuma	58	66,7
Tireoidectomia parcial	7	8,0
Tireoidectomia total	13	15,0
Tireoidectomia total + esvaziamento	9	10,3
Radioiodoterapia		
Sim	15	16,9
Não	74	83,1
Dose de radioiodoterapia (2)		
Até 150 mCi	4	66,7
Acima de 200 mCi	8	33,3

Notas: Todos os percentuais foram calculados com base nos dados disponíveis.

Quando verificadas as características do tumor primário na população em estudo, a expressiva maioria dos carcinomas papilíferos era do tipo clássico (84%), seguido da variante folicular (7%). No quesito tamanho dos tumores, vinte casos não tinham essa informação registrada, entretanto para aqueles com informação disponível, 77% tinha quatro centímetros ou menos. No grupo dos pacientes com metástase a distância observou-se que cerca de $\frac{3}{4}$ dos tumores tinham mais de 4 cm (p-valor=0,01) (Tabela 4.3).

A extensão extratireoideana estava ausente em cerca de 80% dos tumores e a invasão microscópica ocorreu duas vezes mais do que a macroscópica. A presença de EET macroscópica foi mais prevalente no grupo de pacientes com metástase (p-valor=0,028). Para o número de focos, invasão linfática, invasão vascular e comprometimento de margens não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4.3).

Tabela 4.3: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do tumor

Características do tumor	Metástase a distância				p-valor	Total	
	Sim		Não			N	%
	N	%	N	%			
Tipo histológico patológico⁽²⁾							
Carcinoma papilífero	11	91,7	62	82,7	0,421	73	83,9
Variante folicular	0	0,0	6	8,0		6	6,9
Variante oncocítica	0	0,0	1	1,3		1	1,1
Variante sólida	0	0,0	1	1,3		1	1,1
Variante esclerosante	0	0,0	1	1,3		1	1,1
Variante de células claras	1	8,3	0	0,0		1	1,1
Células altas	0	0,0	4	5,3		4	4,6
Focos de carcinoma papilífero⁽¹¹⁾							
Unicêntrico	7	70,0	27	39,7	0,093	34	43,6
Multicêntrico	3	30,0	41	60,3		44	56,4
Localização do tumor							
Lobo direito	5	50,0	40	43,0	0,550	45	43,7
Lobo esquerdo	3	30,0	42	45,2	0,069	45	43,7
Istmo	2	20,0	11	11,8	1,000	13	12,6
Tamanho do tumor⁽²⁴⁾							
<1 cm	0	0,0	7	12,1	0,010	7	10,8
1-<4 cm	2	28,6	41	70,7		43	66,2
4-15 cm	5	71,4	10	17,2		15	23,1
Extensão extratireoideana⁽⁵⁾							
Ausente	6	54,5	60	82,2	0,028	66	78,6
Presente, invasão microscópica	2	18,2	10	13,7		12	14,3
Presente, invasão macroscópica	3	27,3	3	4,1		6	7,1
Invasão linfática⁽³⁾							
Sim	9	75,0	40	54,1	0,219	49	57,0
Não	3	25,0	34	45,9		37	43,0
Focos de invasão vascular⁽⁵⁾							
Não tem invasão vascular	6	54,5	60	82,2	0,069	66	78,6
Menos de 4 focos	3	27,3	9	12,3		12	14,3
4 focos ou mais	2	18,2	4	5,5		6	7,1
Avaliação das margens⁽¹⁴⁾							
Livres	2	20,0	39	60,0	0,036	41	54,7
Comprometidas	8	80,0	26	40,0		34	45,3

Notas: (#) Corresponde ao número de casos com informações ausentes. Todos os percentuais foram calculados com base nos dados disponíveis.

Na avaliação dos critérios prognósticos da população do estudo, pouquíssimos pacientes apresentaram baixo risco (5%). Na avaliação da resposta terapêutica 38% dos pacientes apresentaram resposta excelente após o primeiro esvaziamento cervical no INCA, seguidos daqueles que apresentaram resposta estrutural incompleta (28%), resposta bioquímica incompleta (19%) e, por último, aqueles que apresentaram resposta indeterminada (15%). No grupo de pacientes que desenvolveu metástase a distância destaca-se que 83% apresentou resposta estrutural incompleta (p-valor<0,001). Quase todos os pacientes do estudo apresentavam-se nos estádios I e II (p-valor=0,01) (Tabela 4.4).

Com relação ao tamanho do tumor, a maioria dos pacientes com informação disponível foi classificada como T1 ou T2, semelhante ao ocorrido com o grupo que não apresentou metástases. Já no grupo que apresentou metástases a distância, a maioria tinha tumores T3 e T4 após tireoidectomia. Não foi possível avaliar o tamanho do tumor de 21 pacientes que operaram fora do INCA e não tinham informações detalhadas sobre a tireoidectomia realizada (p-valor=0,01) (Tabela 4.4).

Quanto à localização das metástases linfonodais, 20% dos pacientes apresentaram doença exclusivamente no compartimento central (N1a). No grupo dos pacientes que evoluíram com metástases a distância, todos apresentaram metástases no compartimento lateral (N1b) (p-valor=0,035) (Tabela 4.4).

Tabela 4.4: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características prognósticas

Características prognósticas	Metástase a distância				p-valor	Total	
	Sim		Não			N	%
	N	%	N	%			
Risco de recorrência⁽⁹⁾							
Baixo	0	0,0	4	5,8	0,051	4	5,0
Intermediário	2	18,2	36	52,2		38	47,5
Alto	9	81,8	29	42,0		38	47,5
Resposta terapêutica							
Resposta excelente	0	0,0	34	44,2	<0,001	34	38,2
Resposta bioquímica incompleta	1	8,3	16	20,8		17	19,1
Resposta estrutural incompleta	10	83,3	15	19,5		25	28,1
Resposta indeterminada	1	8,3	12	15,6		13	14,6
Estadiamento patológico⁽³⁾							
Estádio I	6	54,5	62	82,7	0,010	68	79,1
Estádio II	3	27,3	13	17,3		16	18,6
Estádio III	1	9,1	0	0,0		1	1,2
Estádio IV	1	9,1	0	0,0		1	1,2
T⁽²¹⁾							
T1	3	33,3	33	55,9	0,010	36	52,9
T2	1	11,1	16	27,1		17	25,0
T3	3	33,3	10	16,9		13	19,1
T4	2	22,2	0	0,0		2	2,9
N							
N1a	0	0,0	18	23,4	0,115	18	20,2
N1b	12	100,0	59	76,6		71	79,8

Notas: (#) Corresponde ao número de casos com informações ausentes. Todos os percentuais foram calculados com base nos dados disponíveis.

4.2 Características dos linfonodos examinados

Em média foram retirados sete linfonodos no compartimento central de cada paciente do estudo, sendo em cerca de três positivos e um com extensão extranodal (EEN). O tamanho médio do maior linfonodo positivo e do maior linfonodo extravasado foi bem semelhante. Em média, 50% dos linfonodos examinados eram positivos e dentre estes, 38% eram extravasados (Tabela 4.5).

No compartimento lateral, em média foram retirados vinte linfonodos de cada paciente do estudo, sendo quatro positivos e um com EEN. O tamanho médio do maior linfonodo positivo e do maior extravasado foi cerca de 3 cm. Em média, 24% dos linfonodos examinados eram positivos e dentre estes, 35% tinham EEN (Tabela 4.5).

Tabela 4.5: Estatísticas descritivas de características dos linfonodos examinados em pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT

Características dos linfonodos examinados	Média	IC_{95%}
Compartimento central		
Número de linfonodos		
Examinados	7,16	5,57-8,74
Positivos	2,97	2,17-3,76
Extravasados	1,15	0,78-1,53
Média do Tamanho do maior linfonodo		
Positivo	1,43	1,21-1,65
Extravasado	1,46	1,10-1,82
Média da razão do número de linfonodos		
Positivos/examinados	0,50	0,42-0,59
Extravasados/positivos	0,38	0,26-0,51
Compartimento lateral		
Número de linfonodos		
Examinados	19,70	16,1-23,3
Positivos	4,06	3,05-5,06
Extravasados	1,42	0,85-2,00
Média do tamanho do maior linfonodo		
Positivo	2,85	2,48-3,21
Extravasado	2,93	2,40-3,47
Média da razão do número de linfonodos		
Positivos/examinados	0,24	0,18-0,29
Extravasados/positivos	0,35	0,24-0,47

A presença de seis ou mais linfonodos positivos foi observada em cerca de 53% dos pacientes. Entre os pacientes que desenvolveram metástase a distância, a maioria tinha mais de cinco linfonodos positivos, enquanto entre os que não apresentaram metástase, a maioria tinha cinco linfonodos positivos ou menos ($p=0,03$). Quando avaliamos o número de linfonodos com EEN, a maioria dos pacientes com metástase tinha entre 1 e 3 linfonodos com essa característica (p -valor=0,016). A presença de extensão extranodal foi encontrada em 51% dos pacientes do estudo e entre os pacientes que desenvolveram metástase a distância 75% deles apresentaram extensão extranodal (p -valor=0,118). Dentre os pacientes que desenvolveram metástase a distância metade apresentou EEN difusa e $\frac{1}{4}$ apresentou EEN focal (p -valor=0,123) (Tabela 4.6).

Tabela 4.6: Distribuição dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características dos nódulos examinados

Características do nódulo	Metástase a distância				p-valor	Total	
	Sim		Não			N	%
	N	%	N	%			
Número de linfonodos positivos							
1 a 5	2	16,7	40	51,9	0,030	42	47,2
6 ou mais	10	83,3	37	48,1		47	52,8
Presença de extensão extranodal							
Não	3	25,0	41	53,2	0,118	44	49,4
Sim	9	75,0	36	46,8		45	50,6
Gradiente da extensão extranodal							
Nenhum	3	25,0	41	53,2	0,123	44	49,4
Focal	3	25,0	17	22,1		20	22,5
Difuso	6	50,0	19	24,7		25	28,1
Número de linfonodos com extensão extranodal							
Nenhum	3	25,0	41	53,2	0,016	44	49,4
1 a 3	5	41,7	31	40,3		36	40,4
4 ou mais	4	33,3	5	6,5		9	10,1

4.3 Probabilidade de desenvolver metástase a distância

A probabilidade de desenvolver metástase a distância em sessenta meses foi estimada em 21,5% (IC95%: 13,0-34,2) (Tabela 4.7).

Entre os pacientes que desenvolveram metástase, o tempo mediano para o desfecho foi de 15,5 meses. A média de tempo foi de 22,7 meses e desvio padrão de 19,52. O paciente que apresentou metástase mais precocemente o fez em 15 dias e aquele que apresentou MD mais tardiamente, o fez em 57 meses.

Ainda que sem significância estatística, chama a atenção a maior probabilidade de desenvolvimento de metástase nos pacientes com 55 anos e mais ($p=0,059$) (Figura 4.2).

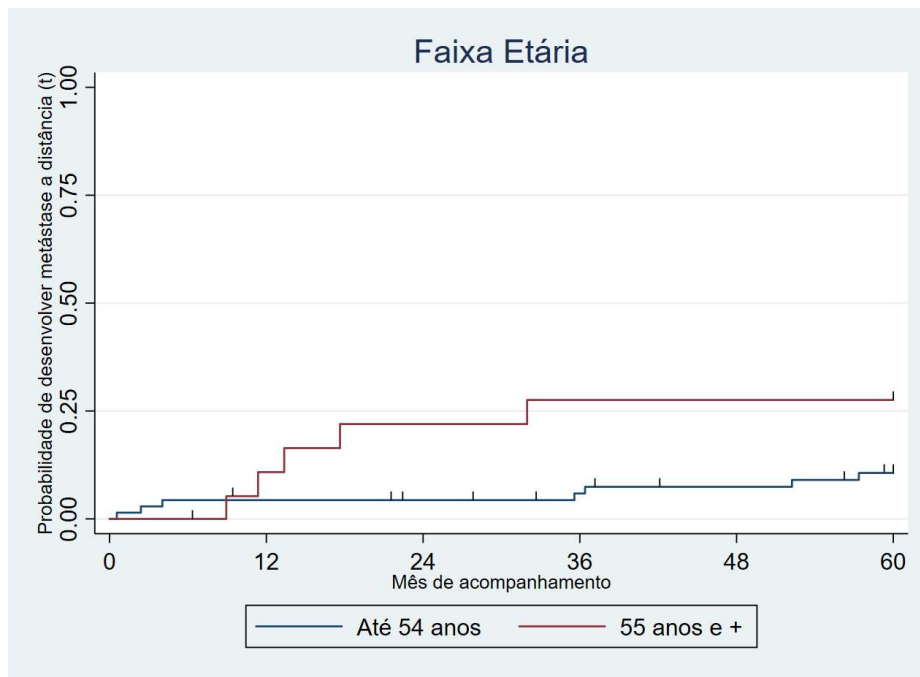


Figura 4.2: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo faixa etária. p-valor = 0,059.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

Destaca-se probabilidade de ocorrência de metástases a distância mais elevada entre pacientes com ensino fundamental incompleto em relação ao que foi observado entre outros graus de escolaridade (p-valor=0,016) (Tabela 4.7).

Tabela 4.7: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características dos pacientes

Características do paciente	PM₆₀	IC_{95%}	p-valor
Global	21,5	13,0-34,2	n.a.
Sexo			
Masculino	18,7	7,4-42,6	0,465
Feminino	12,5	6,4-23,4	
Faixa etária			
Até 54 anos	10,6	5,2-21,1	0,059
55 anos e mais	27,5	12,5-54,1	
Raça⁽³⁾			
Branco	14,0	7,3-26,2	0,729
Não branco	16,2	6,40-37,6	
Escolaridade			
Ensino fundamental incompleto	31,7	17,2-53,7	0,016
Ensino fundamental completo	0,0	n.c.	
Ensino médio completo	10,9	4,4-26,6	
Nível superior completo	0,0	n.c.	
Situação conjugal			
Casado	22,1	13,2-35,7	0,054
Solteiro	0,0	n.c.	
Viúvo	0,0	n.c.	
Divorciado	0,0	n.c.	
IMC⁽⁵⁾			
Peso normal	12,8	5,0-30,7	0,662
Sobrepeso ou Obesidade	16,1	8,4-29,7	
Tabagismo⁽²⁾			
Nunca fumou ou nega tabagismo	17,4	9,7-29,9	0,381
Ex-fumante	0,0	n.c.	
Fumante atual	12,6	3,3-41,9	
Refere etilismo⁽²⁾			
Não refere	16,4	9,4-27,7	0,275
Etilista atual	6,2	0,9-36,8	
Número de gestações⁽³⁾			
Não	13,3	3,5-43,6	0,946
Sim	14,9	7,4-28,8	

Notas: (#) Corresponde ao número de casos com informações ausentes. n. a. = Não se aplica.

Pacientes com extensão extratireoideana têm uma probabilidade de desenvolvimento de metástase de 29% em cinco anos (IC95% 13,1-56,2) enquanto em pacientes sem EET essa probabilidade é de 10% (IC95% 4,5-20,4) com p-valor=0,016 (Tabela 4.8).

Tabela 4.8: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características do tumor

Características do tumor	PM₆₀	IC_{95%}	p-valor
Focos de carcinoma papilífero⁽¹¹⁾			
Unicêntrico	22,2	11,2-41,0	0,074
Multicêntrico	6,8	2,2-19,7	
Localização do tumor			
Lobo direito	11,8	5,1-26,0	0,559
Lobo esquerdo	6,9	2,2-19,6	0,055
Istmo	15,4	4,1-48,8	0,847
Extensão extra tireoideana⁽⁵⁾			
Ausente	9,7	4,5-20,4	0,016
Presente	28,9	13,1-56,2	
Invasão linfática⁽³⁾			
Sim	19,1	10,4-33,6	0,166
Não	8,7	2,9-24,6	
Focos de invasão vascular⁽⁵⁾			
Não tem invasão vascular	9,6	4,4-20,1	0,084
Menos de 4 focos	25,9	9,1-60,9	
4 focos ou mais	33,3	9,6-80,5	

Nota: n. c. = Não calculado dado que o desfecho não foi observado.

Ao avaliarmos o número de linfonodos positivos, percebemos que aqueles com seis ou mais linfonodos apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de metástase a distância quando comparados àqueles com cinco ou menos linfonodos (p -valor=0,022). Pacientes com extensão extranodal têm probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses de 21% (IC95%11,5-36,6), enquanto aqueles que não apresentam essa característica têm probabilidade de apenas 7% (IC95% 2,3-20,4) com p -valor de 0,056 (Figura 4.3). Ao classificarmos os pacientes com EEN em focal e difusa, observamos que aqueles que apresentaram EEN focal tiveram probabilidade de desenvolvimento de metástase a distância de 16%, enquanto entre aqueles com EEN difusa essa mesma probabilidade foi estimada em 25,6% (p -valor=0,085) (Figura 4.4). Quando os pacientes com EEN foram categorizados de acordo com o número de linfonodos com essa característica, observou-se que aqueles com quatro ou mais linfonodos com EEN apresentaram probabilidade de desenvolvimento de metástase a distância em cinco anos de 50% (IC95% 21,5-86,3), enquanto entre aqueles com menos de quatro linfonodos com EEN essa probabilidade foi menor, 14% (IC95%6,3-31,3) com p -valor de 0,001 (Tabela 4.8).

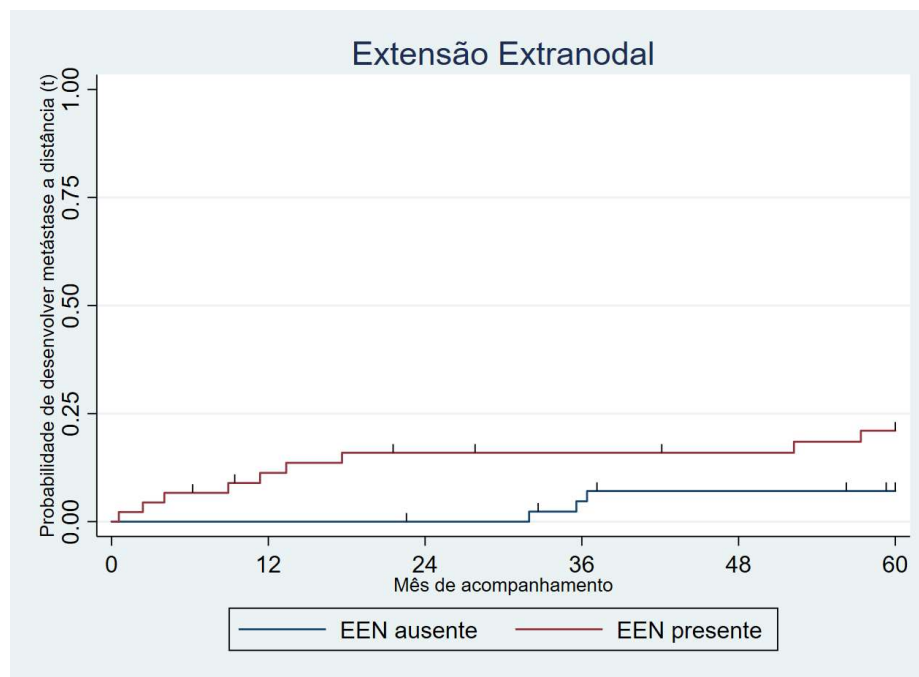


Figura 4.3: Extensão extranodal entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT. p -valor=0,118.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

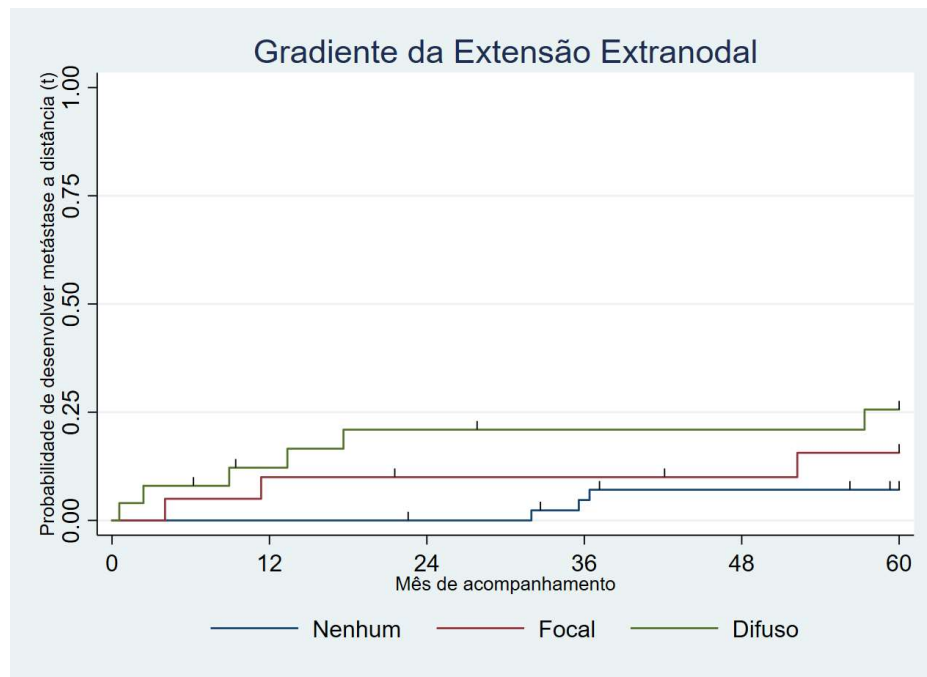


Figura 4.4: Gradiente da extensão extranodal entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT. p-valor=0,123.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

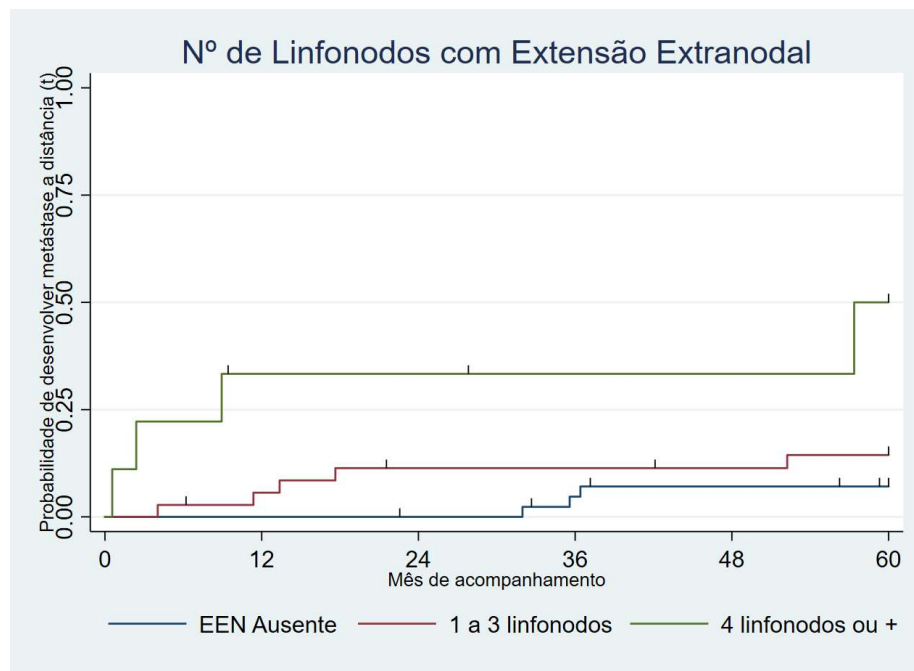


Figura 4.5: Número de linfonodos com extensão extranodal entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT. p-valor=0,016.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

Tabela 4.9: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características dos linfonodos

Características do nódulo	PM₆₀	IC_{95%}	p-valor
Número de linfonodos positivos			
1 a 5	5,2	1,3-19,3	0,022
6 ou mais	22,0	12,5-37,1	
Presença de extensão extranodal			
Não	7,1	2,3-20,4	0,053
Sim	21,0	11,5-36,6	
Gradiente da extensão extranodal			
Nenhum	7,1	2,3-20,4	0,085
Focal	15,6	5,3-41,1	
Difuso	25,6	12,4-48,5	
Número de linfonodos com extensão extranodal			
Nenhum	7,1	2,3-20,4	0,001
1 a 3	14,4	6,3-31,3	
4 ou mais	50,0	21,5-86,3	

Pacientes com alto risco de recorrência apresentaram maior probabilidade de desenvolver metástase a distância em sessenta meses ($p=0,03$), assim como aqueles com resposta estrutural incompleta ($p\text{-valor}<0,001$). Pacientes no estágio II tiveram maior probabilidade de desenvolver metástase a distância do que aqueles em estágio I ($p\text{-valor}<0,001$). Nenhum paciente com resposta terapêutica excelente ou com linfonodos apenas no compartimento central desenvolveu metástase a distância durante o acompanhamento (Tabela 4.9).

Tabela 4.10: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo características prognósticas

Características prognósticas	PM₆₀	IC_{95%}	p-valor
Risco de recorrência⁽⁹⁾			
Baixo	0,0	n.c.	0,030
Intermediário	5,5	1,4-20,2	
Alto	25,3	14,0-43,1	
Resposta terapêutica			
Resposta excelente	0,0	n.c.	<0,001
Resposta bioquímica incompleta	6,7	0,9-38,7	
Resposta estrutural incompleta	43,5	26,1-66,0	
Resposta indeterminada	8,3	1,2-46,1	
Estadiamento patológico⁽³⁾			
Estádio I	9,3	4,3-19,6	<0,001
Estádio II	20,7	7,1-51,5	
Estádio I	100,0	n.c.	
Estádio II	100,0	n.c.	
N			
N1a	0,0	n.c.	0,067
N1b	17,7	10,4-29,1	

Para as características cujo valor de p do teste de *log-rank* foi menor que 0,05 foram elaboradas figuras com as curvas de probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014 (Apêndice IV).

Apesar da ausência de significância estatística, para algumas variáveis como idade, presença de EEN e gradiente de EEN também foram realizadas curvas de probabilidade de desenvolver metástase a distância pela sua importância dentro do estudo.

4.4 Risco de desenvolver metástase a distância

Para cada variável com valor de $p < 0,05$ no teste de *log-rank* (Tabelas 4.6 a 4.9) acrescentando-se a idade, presença de EEN e gradiente de EEN, ainda que não estatisticamente significativas, foram elaborados modelos de Cox. Após ajustes, apenas a faixa etária no momento do diagnóstico e o número de linfonodos com extensão extranodal permaneceram no modelo final. Os pacientes que apresentaram

quatro ou mais linfonodos com EEN tem um risco quase quatorze vezes maior (IC95%: 2,88-65,62) de desenvolver metástases a distância em sessenta meses do que aqueles que não apresentaram tal característica, mesmo após o ajuste pela faixa etária (Tabela 4.10).

Tabela 4.11: Risco de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT

	Modelo Bruto			Modelo Ajustado		
	HR	IC _{95%}	p-valor	HR	IC _{95%}	p-valor
Faixa etária						
Até 54 anos	1,00			1,00		
55 anos e mais	2,88	0,91-9,09	0,072	3,78	1,13-12,70	0,031
Focos de carcinoma papilífero⁽⁵⁾						
Unicêntrico	1,00					
Multicêntrico	0,31	0,08-1,20	0,091			
Extensão extratireoideana⁽⁵⁾						
Ausente	1,00					
Presente	3,89	1,18-12,80	0,025			
Número de linfonodos positivos						
1 a 5	1,00					
6 ou mais	4,95	1,08-22,60	0,039			
Presença de extensão extranodal						
Não	1,00					
Sim	3,37	0,91-12,50	0,068			
Gradiente da extensão extranodal						
Nenhum	1,00					
Focal	2,36	0,47-11,70	0,294			
Difuso	4,30	1,07-17,20	0,039			
Número de linfonodos com extensão extranodal						
Nenhum	1,00			1,00		
1 a 3	2,19	0,52-9,16	0,283	2,22	0,53-9,29	0,276
4 ou mais	10,62	2,36-47,80	0,002	13,74	2,88-65,62	0,001

5 DISCUSSÃO

Em virtude da íntima relação entre metástase a distância e morte por carcinoma papilífero de tireoide (CPT), a presente dissertação buscou avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de metástase a distância (MD) entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal tratados no INCA de 2009 a 2014, com foco especialmente no papel da extensão extranodal. No presente estudo, o desenvolvimento de metástase a distância relacionou-se com fatores como idade, escolaridade, extensão extratireoideana, tamanho do tumor, número de linfonodos positivos, resposta terapêutica, estadiamento, tamanho do tumor e número de linfonodos com extensão extranodal, característica esta que se manteve como um fator de risco independente para o desenvolvimento de metástase a distância, mesmo quando ajustada em função da faixa etária no modelo de Cox.

Metástase a distância no momento do diagnóstico foi observada em três de 92 pacientes (3%), que foram excluídos do estudo. Resultados semelhantes aos encontrados por Shaha e colaboradores (1997) durante acompanhamento de 810 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, no período de 1930 a 1985, em que encontrou 2% dos pacientes com metástase a distância ao diagnóstico.

Observou-se doença a distância ao longo do seguimento em cerca de 13% dos pacientes. Resultado muito parecido com o encontrado em coorte retrospectiva de 235 pacientes tratados no Royal Marsden Hospital, em Londres, em que 8% dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide apresentaram metástase a distância ao longo do seguimento (BROWN et al., 1984).

O sítio mais comum de metástase a distância foi o pulmão e metástase sincrônica foi diagnosticada em apenas uma pequena parte dos pacientes. Clark e colaboradores (2005), avaliaram retrospectivamente trinta pacientes com metástase a distância do carcinoma papilífero de tireoide e encontraram um total de 26 pacientes com metástase pulmonar (87%) e oito (27%) com metástase para mais de um sítio, dados consonantes com os encontrados neste trabalho.

Cerca de metade dos pacientes apresentou extensão extranodal (EEN), resultados análogos aos apresentados por Kim e colaboradores (2019) em estudo retrospectivo realizado no Samsung Medical Center, na Coreia, em que encontrou 193 pacientes (52%) com EEN dentre 369 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença nodal cervical.

Apenas uma pequena parte dos pacientes apresentou mais de três linfonodos com extensão extranodal, resultado diferente do encontrado por Leboulleux e colaboradores (2005), durante avaliação retrospectiva de 148 pacientes tratados no Instituto Gustave Roussy entre 1987 e 1997, cuja maior parte dos pacientes com extensão extranodal apresentou mais de três linfonodos com essa característica (37/148 x 28/148).

Observou-se que nos pacientes que realizaram esvaziamento cervical no INCA entre 2009-2014 e apresentaram mais de três linfonodos com EEN, houve um risco de cerca de quatorze vezes maior de desenvolver metástase a distância em sessenta meses. Não foram encontrados trabalhos que estimassem o risco do desenvolvimento de metástase a distância nos pacientes de acordo com o número de linfonodos extravasados. No entanto, Leboulleux et al. (2005), em sua coorte de 148 pacientes avaliou a presença de extensão extranodal em pacientes com mais de três linfonodos como um fator de risco independente para recorrência, mesmo após ajuste por outras variáveis prognósticas (RR 17.6 IC95% 2.0-155, p-valor=0.01).

Encontrou-se mais pacientes com extensão extranodal difusa do que focal, da mesma maneira que na coorte com 1692 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de Ito e colaboradores (2007). Na série dos autores, apenas 4,4% dos pacientes apresentou extensão extranodal tipo 1, enquanto 5,8% dos pacientes apresentou extensão extranodal tipo 2. O menor percentual dos pacientes com extensão extranodal encontrado na série dos autores justifica-se pelo fato de terem sido utilizados apenas critérios macroscópicos na definição de extensão extranodal, excluindo-se aqueles que apresentaram essa característica apenas nos critérios microscópicos. Assim como na coorte do INCA, os autores não encontraram diferenças prognósticas estatisticamente significativas entre os grupos com extensão extranodal de acordo com seu gradiente.

Apenas uma pequena parte dos pacientes apresentou mais de três linfonodos com extensão extranodal, resultado diferente do encontrado por Leboulleux e colaboradores (2005), durante avaliação retrospectiva de 148 pacientes tratados no Instituto Gustave Roussy entre 1987 e 1997, cuja maior parte dos pacientes com extensão extranodal apresentou mais de três linfonodos com essa característica (37/148 x 28/148).

Houve preponderância dos pacientes com mais de 54 anos, assim como no trabalho de Oyer e colaboradores (2012), que dentre um total de 38.412 pacientes

com carcinoma papilífero de tireoide, 71% tinham mais de 55 anos ou mais no momento do diagnóstico.

Encontrou-se um risco quatro vezes maior de desenvolver metástase a distância nos pacientes acima de 54 anos, resultado semelhante ao demonstrado por Vuong e colaboradores (2018). Em revisão sistemática e meta-análise de 61.767 pacientes foram analisados os fatores de risco para o desenvolvimento de metástase a distância no carcinoma papilífero de tireoide. Os autores encontraram um risco quatro vezes maior de desenvolvimento de metástase entre os pacientes acima de 44 anos (OR 4.01; 95% CI 2.82-5.70). A explicação para os diferentes pontos de corte na idade utilizados, encontra-se na alteração da idade de 45 para 55 anos realizada pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* para separar o estadiamento dos pacientes com carcinoma bem diferenciado de tireoide (AJCC, 2017).

Na análise do tamanho do tumor, parte expressiva dos pacientes apresentou tumores com 1 cm ou mais e não houve desenvolvimento de metástase a distância em nenhum paciente com menos de 1 cm. Nguyen e colaboradores (2018), analisaram dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* no período de 2004-2014 e observaram que dentre 112.128 pacientes com carcinoma bem diferenciado de tireoide, 67% apresentaram tumores maiores de 1 cm. Apesar da similaridade na proporcionalidade entre os resultados encontrados pelos autores e os da série estudada no INCA, a diferença entre os percentuais encontrados em nossa coorte e os demonstrados por Nguyen et al. (2018) pode justificar-se pelo fato de a nossa seleção não incluir pacientes que realizaram tireoidectomia sem tratamento do pescoço, desconsiderando, portanto, parcela importante de pacientes com tumores menores de 1 cm.

A grande maioria dos pacientes que apresentou metástase a distância possuía tumores primários de 4 cm ou mais, assim como a probabilidade de desenvolvimento de metástase em sessenta meses foi maior nos pacientes com tumores acima de 4 cm. Em meta-análise de Vuong et al. (2018), que incluiu 61.001 com CPT, os autores encontraram um risco maior de metástase a distância nos pacientes com tumores de 4 cm ou mais (OR 3.29; IC 95% 1.69-6.44).

Extensão extratireoideana foi encontrada em pequena parte dos pacientes, de maneira similar aos resultados encontrados na série de Chen e colaboradores (2020), em que de um total de 96.778 pacientes com carcinoma pouco diferenciado de tireoide, selecionados através do banco de dados da *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, apenas 16% apresentou extensão extratireoideana.

O percentual de pacientes com metástase a distância foi maior no grupo que apresentou extensão extratireoideana. Estes resultados se afinam com os de Jaffar e colaboradores (2021), cujo grupo dos pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireoide que apresentaram metástase a distância apresentou percentual maior de extensão extratireoideana quando comparados ao grupo sem a referida característica (63% vs. 29,5%, p-valor < 0,0001).

Observou-se que pouco mais da metade dos pacientes apresentou margens livres, resultados parecidos com os encontrados por Hartl e colaboradores (2014) em estudo retrospectivo com 46 pacientes no Instituto Gustave Roussy, na França em que margens livres foram obtidas para 49% dos pacientes. No entanto, dentre os pacientes que apresentaram MD, a maioria apresentou margens comprometidas, assim como os resultados de Hartl et al. (2014), que encontraram uma tendência de menor controle local entre os pacientes com margens comprometidas quando comparados aqueles com margens livres em seu estudo. O controle local em dez anos foi de 100% para os doentes com margens livres e 75% para margens comprometidas (p-valor=0,08). O risco de desenvolvimento de doença a distância não foi avaliado pela autora. O controle local é um fator de proteção de metástase a distância e os resultados podem ser extrapolados.

Todos os pacientes que apresentaram metástase a distância, possuíam doença nodal positiva no compartimento lateral e nenhum daqueles que apresentou apenas doença nodal exclusivamente no compartimento central apresentou metástase a distância. Em meta-análise de Vuong e colaboradores (2018), três estudos compreendendo 1072 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide investigaram a relação entre a presença de linfonodos positivos no compartimento central e metástase a distância. Nos resultados, os autores identificaram que pacientes com doença nodal no compartimento central não apresentaram risco para metástase a distância (OR 0,82; IC 95% 0,25-2,72). Dados sobre linfonodos positivos no compartimento lateral estavam disponíveis em cinco estudos com 7098 pacientes com CPT. Doentes com doença nodal lateral exibiram um risco significativamente maior de metástase a distância (OR 5,75, 95% IC 2,91-11,36), corroborando, portanto, o fato de a doença nodal no compartimento central não exercer um impacto tão importante quanto o da doença lateral cervical no prognóstico dos doentes com carcinoma papilífero de tireoide.

Dentre os pacientes que apresentaram metástase a distância, a maioria apresentou resposta estrutural incompleta e nenhum exibiu resposta excelente em

avaliação de resposta terapêutica realizada em até um ano após o esvaziamento cervical. Resultados complementares aos encontrados por Vaisman e colaboradores (2012), que acompanharam retrospectivamente 196 pacientes submetidos a tireoidectomia total e radioiodoterapia objetivando analisar a resposta terapêutica após dois anos do término do tratamento. Os autores observaram que uma resposta estrutural incompleta se associou a óbito pela doença em 38% dos pacientes, enquanto não houve nenhum caso de óbito pela doença num seguimento médio de 42 meses nos grupos com resposta excelente, resposta bioquímica incompleta e resposta indeterminada.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como a sujeição aos dados presentes nos prontuários e adequação ao material existente na patologia, problemas estes que são inerentes a um estudo retrospectivo. O desfecho escolhido é raro, e uma amostra maior certamente acrescentaria mais robustez aos resultados encontrados.

Com relação à análise histopatológica, seria interessante a validação da classificação escolhida por um segundo patologista e a comparação com a graduação já existente, no entanto ressalta-se que a coleta do patologista foi realizada de maneira cega e independente da coleta de dados realizada para avaliação clínica. Não foi realizada a medida de tamanho de todos os linfonodos com extensão extranodal, apenas do mais extravasado. Seria interessante avaliar a relação entre o tamanho do linfonodo e o risco do desenvolvimento de extensão extranodal para o carcinoma papilífero de tireoide.

Futuros trabalhos poderiam avaliar características moleculares preditoras da extensão extranodal relacionada ao seu gradiente, assim como o impacto do gradiente da extensão extranodal na recorrência e na sobrevida doença-específica em dez anos nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide.

6 CONCLUSÃO

A presença de mais de três linfonodos com extensão extranodal conferiu um risco quase 14 vezes maior para o desenvolvimento de metástase a distância, ajustada por idade, entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide e doença linfonodal tratados no Instituto Nacional de Câncer de 2009 a 2014.

Os pacientes de nossa coorte apresentaram, em média, uma maior proporção de linfonodos positivos no compartimento central em comparação com o lateral. No entanto, a proporção de linfonodos extravasados foi semelhante entre os dois compartimentos.

Pacientes com ensino fundamental incompleto, presença de extensão extratireoideana, mais de cinco linfonodos positivos, mais de quatro linfonodos com extensão extranodal, resposta estrutural incompleta, alto risco de recorrência e estadiamento avançado apresentaram maior probabilidade de metástase a distância em sessenta meses, diferença essa estatisticamente significativa, em comparação com aqueles que não apresentam essas características.

Conclui-se, portanto, que a presença da extensão extranodal em mais de três linfonodos, deve ser valorizada de maneira independente na tomada de decisão quanto à intensificação do tratamento, especialmente em casos duvidosos, embora ainda sejam necessários estudos que comprovem a associação entre a intensificação do tratamento adjuvante na presença de mais de três linfonodos com extensão extranodal e esse desfecho ameaçador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-HALIM, C. N. et al. Histopathological Definitions of Extranodal Extension: A Systematic Review. **Head and Neck Pathology**, v. 15, n. 2, p. 599–607, 12 set. 2020.

AJCC. **American Joint Commission of Cancer. Cancer Staging Manual**. 8. ed. USA: Springer International Publishing, 2017.

BARBOSA, M. P. et al. Metastatic lymph node characteristics as predictors of recurrence/persistence in the neck and distant metastases in differentiated thyroid cancer. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, p. 584–589, dez. 2017.

BENNETT, S. H. et al. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. **Cancer**, v. 28, n. 5, p. 1255–1265, nov. 1971.

BRANNAN, A. G.; JOHNSTONE, P. A. S.; COOPER, J. Extracapsular tumor extension in cervical lymph nodes: reconciling the literature and seer data. **Head & Neck**, v. 33, n. 4, p. 525–528, abr. 2011.

BRASIL. **Ministério da Saúde. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

BROWN, A. P. et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. **The British Journal of Radiology**, v. 57, n. 676, p. 323–327, 1 abr. 1984.

CABANILLAS, M. E. et al. Thyroid Cancer. Em: **The American Cancer Society's Oncology in Practice**. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. p. 519–531.

CARTER, R. L. et al. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. **American Journal of Surgery**, v. 150, n. 4, p. 495–499, out. 1985.

CARTER, R. L. et al. Radical neck dissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 13, n. 6, p. 825–832, jun. 1987.

CARVALHO, M. et al. **Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2019.

CHEN, D. et al. Innovative analysis of distant metastasis in differentiated thyroid cancer. **Oncology Letters**, v. 19, n. 3, p. 1985–1992, mar. 2020.

CLARK, J. R. et al. Variables Predicting Distant Metastases in Thyroid Cancer. **The Laryngoscope**, v. 115, n. 4, p. 661–667, 2005.

DE CARVALHO, M. B. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: A prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. **Head & Neck**, v. 20, n. 1, p. 16–21, 1998.

DÜNNE, A. A. et al. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 42, n. 12, p. 1863–1868, ago. 2006.

EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 6, p. 1471–1474, 1 jun. 2010.

GCO. **Global Cancer Observatory**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 5 ago. 2021.

GREENBERG, J. S. et al. Extent of extracapsular spread. **Cancer**, v. 97, n. 6, p. 1464–1470, 2003.

HARTL, D. M. et al. Resection margins and prognosis in locally invasive thyroid cancer. **Head & Neck**, v. 36, n. 7, p. 1034–1038, 2014.

HAUGEN, B. 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**, v. 26, n. 1, p. 1–133, 1 jan. 2016.

HUANG, S. H. et al. Assessment Criteria and Clinical Implications of Extranodal Extension in Head and Neck Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting**, v. 41, p. 265–278, mar. 2021.

HUNDAHL, S. A. et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. **Cancer**, v. 83, n. 12, p. 2638–2648, 1998.

ITO, Y. et al. Extranodal Tumor Extension to Adjacent Organs Predicts a Worse Cause-specific Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. **World Journal of Surgery**, v. 31, n. 6, p. 1196–1203, 1 jun. 2007.

ITO, Y. et al. Clinical outcomes of patients with papillary thyroid carcinoma after the detection of distant recurrence. **World Journal of Surgery**, v. 34, n. 10, p. 2333–2337, out. 2010.

JAFFAR, S. et al. Predicting distant metastatic disease in differentiated thyroid cancer: a matched case–control study. **ANZ Journal of Surgery**, v. 91, n. 4, p. 716–723, 2021.

JEON, M. J. et al. Features Predictive of Distant Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinomas. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 26, n. 1, p. 161–168, jan. 2016.

JOSE, J.; COATESWORTH, A. P.; MACLENNAN, K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: histopathologic analysis and reporting. **Head & Neck**, v. 25, n. 3, p. 194–197, mar. 2003.

KALNINS, I. K. et al. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. **American Journal of Surgery**, v. 134, n. 4, p. 450–454, out. 1977.

KIM, H. I. et al. Impact of Extranodal Extension on Risk Stratification in Papillary Thyroid Carcinoma. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 29, n. 7, p. 963–970, jul. 2019.

KIM, J. W. et al. Extent of Extrathyroidal Extension as a Significant Predictor of Nodal Metastasis and Extranodal Extension in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 2, p. 460–468, 1 fev. 2017.

KITAHARA, C. M.; SOSA, J. A. The changing incidence of thyroid cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 11, p. 646–653, nov. 2016.

LANG, B. H.-H. et al. Evaluating the Prognostic Factors Associated with Cancer-specific Survival of Differentiated Thyroid Carcinoma Presenting with Distant Metastasis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 4, p. 1329–1335, 1 abr. 2013.

LANGO, M. et al. Extranodal Extension of Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma: Correlation with Biochemical Endpoints, Nodal Persistence, and Systemic Disease Progression. **Thyroid**, v. 23, n. 9, p. 1099–1105, 1 set. 2013.

LAYLAND, M. K.; SESSIONS, D. G.; LENOX, J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. **The Laryngoscope**, v. 115, n. 4, p. 629–639, 2009.

LEBOULLEUX, S. et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 10, p. 5723–5729, out. 2005.

LEE, J.; SONG, Y.; SOH, E. Y. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. **World Journal of Surgery**, v. 38, n. 4, p. 858–862, abr. 2014.

LEWIS, J. S. et al. Inter- and intra-observer variability in the classification of extracapsular extension in p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma nodal metastases. **Oral Oncology**, v. 51, n. 11, p. 985–990, 1 nov. 2015.

LIN, J.-D. et al. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 14, n. 12, p. 1091–1096, dez. 2004.

LIU, J.-W. et al. Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Current Medical Research and Opinion**, v. 34, n. 5, p. 795–803, maio 2018.

MACHENS, A.; DRALLE, H. Correlation between the Number of Lymph Node Metastases and Lung Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4375–4382, 1 dez. 2012.

MARTINCORENA, I.; CAMPBELL, P. J. Somatic mutation in cancer and normal cells. **Science (New York, N.Y.)**, v. 349, n. 6255, p. 1483–1489, 25 set. 2015.

MAXWELL, J. H. et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: Impact of site and human papillomavirus status. **Cancer**, v. 119, n. 18, p. 3302–3308, 2013.

MAZZAFERRI, E. L.; JHIANG, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **The American Journal of Medicine**, v. 97, n. 5, p. 418–428, 1 nov. 1994.

MERMOD, M. et al. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 62, p. 60–71, 1 nov. 2016.

MORRIS, L. G. T.; TUTTLE, R. M.; DAVIES, L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. **JAMA otolaryngology-- head & neck surgery**, v. 142, n. 7, p. 709–711, 1 jul. 2016.

NIXON, I. J. et al. The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer. **Surgery**, v. 156, n. 1, p. 137–146, jul. 2014.

NIXON, I. J. et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 23, n. 2, p. 410–415, fev. 2016.

NIXON, I. J.; SHAHA, A. R. Implications of extra nodal extension in differentiated thyroid cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 116, n. 4, p. 459–460, set. 2017.

NOONE, A.-M. et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 4, p. 632–641, 1 abr. 2017.

OYER, S. L.; SMITH, V. A.; LENTSCH, E. J. Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 147, n. 2, p. 221–226, ago. 2012.

PARK, C. H. et al. Significance of the Extracapsular Spread of Metastatic Lymph Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**, v. 8, n. 3, p. 289–294, set. 2015.

PURI, S. K.; FAN, C.-Y.; HANNA, E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 11, n. 2, p. 119–123, abr. 2003.

R. SHAHA, A.; P. SHAH, J.; R. LOREE, T. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. **The American Journal of Surgery**, v. 174, n. 5, p. 474–476, 1 nov. 1997.

RANDOLPH, G. W. et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 22, n. 11, p. 1144–1152, nov. 2012.

RICARTE-FILHO, J. et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 22, n. 6, p. 575–584, jun. 2012.

ROH, J.-L. et al. Extranodal extension of lymph node metastasis as a prognostic indicator of recurrence and survival in papillary thyroid carcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, v. 116, n. 4, p. 450–458, 2017.

RUEGEMER, J. J. et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 67, n. 3, p. 501–508, set. 1988.

SAMAAN, N. A. et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 56, n. 6, p. 1131–1138, jun. 1983.

SHAHA, A. R.; SHAH, J. P.; LOREE, T. R. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. **Annals of Surgical Oncology**, v. 3, n. 6, p. 534–538, nov. 1996.

SHAN, C.-X. et al. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **The Laryngoscope**, v. 122, n. 4, p. 797–804, 2012.

SIPOS, J. A.; MAZZAFERRI, E. L. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. **Clinical Oncology**, Thyroid Cancer. v. 22, n. 6, p. 395–404, 1 ago. 2010.

SMITH, S. A. et al. Mortality from papillary thyroid carcinoma. A case-control study of 56 lethal cases. **Cancer**, v. 62, n. 7, p. 1381–1388, 1 out. 1988.

SPIRES, J. R. et al. Metastatic papillary carcinoma of the thyroid: The significance of extranodal extension. **Head & Neck**, v. 11, n. 3, p. 242–246, maio 1989.

SUGINO, K. et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 21, n. 7, p. 751–757, jul. 2011.

SUGITANI, I. et al. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. **World Journal of Surgery**, v. 22, n. 7, p. 731–737, jul. 1998.

SUGITANI, I. et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. **Surgery**, v. 135, n. 2, p. 139–148, fev. 2004.

TAM, S. et al. Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Comparing the AJCC Cancer Staging Seventh and Eighth Editions. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 28, n. 10, p. 1301–1310, out. 2018.

TANVETYANON, T. et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. **Head & Neck**, v. 37, n. 6, p. 840–845, 2015.

TUTTLE, R. M.; HAUGEN, B.; PERRIER, N. D. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 27, n. 6, p. 751–756, jun. 2017.

V, N. et al. Effect of Tumor Size on Risk of Metastatic Disease and Survival for Thyroid Cancer: Implications for Biopsy Guidelines. **Thyroid**, 1 mar. 2018.

VAISMAN, F. et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. **Clinical Endocrinology**, v. 77, n. 1, p. 132–138, jul. 2012.

VAN DEN BREKEL, M. W. M. et al. Observer variation in the histopathologic assessment of extranodal tumor spread in lymph node metastases in the neck. **Head & Neck**, v. 34, n. 6, p. 840–845, jun. 2012.

VERONESE, N. et al. Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: A meta-analysis. **Journal of Surgical Oncology**, v. 112, n. 8, p. 828–833, 2015.

VUONG, H. G. et al. Clinicopathological Risk Factors for Distant Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. **World Journal of Surgery**, v. 42, n. 4, p. 1005–1017, abr. 2018.

WANG, F. et al. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, n. 9, p. 3241–3250, 1 set. 2017.

WANG, T. S. et al. A Meta-analysis of the Effect of Prophylactic Central Compartment Neck Dissection on Locoregional Recurrence Rates in Patients with Papillary Thyroid Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 11, p. 3477–3483, 1 out. 2013.

WILLIS, R. A. Epidermoid carcinoma of the head and neck, with special reference to metastasis. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 33, n. 3, p. 501–526, 1930.

YAMASHITA, H. et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. **Cancer**, v. 86, n. 5, p. 842–849, 1 set. 1999.

Apêndice I – Instrumento de coleta de dados – Ficha clínica

IMPACTO DA EXTENSÃO EXTRANODAL NO PROGNÓSTICO DOS CARCINOMAS PAPILÍFEROS DE
TIREOIDE TRATADOS NO INCA, 2009-2014

FICHA CLÍNICA IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

1) Nome do paciente:

2) Número do prontuário: | | | | | | | | | |

3) Data de nascimento: | | | | / | | | | / | | | | | |

4) Data da matrícula: | | | | / | | | | / | | | | | |

5) Sexo:

1 | | | Masculino

2 | | | Feminino

6) Raça:

1 | | | Branco

2 | | | Negro

3 | | | Pardo

4 | | | Outra

9 | | | *Sem informação*

7) Escolaridade:

1 | | | Sem escolaridade

2 | | | 1º grau ou ensino fundamental incompleto

3 | | | 1º grau ou ensino fundamental completo

4 | | | 2º grau ou ensino médio completo

5 | | | Nível superior completo

9 | | | *Sem informação*

8) Cidade de residência: | | | | | | | | | |

9) UF onde nasceu: | | | |

10) Situação conjugal:

1 | | | Casado

2 | | | Solteiro

3 | | | Viúvo

4 | | | Divorciado

9 | | | *Sem informação*

COMORBIDADES

11) Enfermidades registradas no prontuário:

a. Nenhuma (Passe 12)	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
b. Hipotireoidismo	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
c. HAS	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
d. Hipertireoidismo	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
e. Diabetes	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
f. Outra	1 Sim	2 Não	Especifique:
g. Outra	1 Sim	2 Não	Especifique:
h. Outra	1 Sim	2 Não	Especifique:

TABAGISMO E ETILISMO

12) Refere tabagismo antes do diagnóstico:

1 | | Nunca fumou ou nega tabagismo

2 | | Ex-fumante

3 | | Fumante atual

9 | | Sem informação

13) Refere etilismo:

1 | | Não

2 | | Ex-etilista

3 | | Etilista atual

9 | | Sem informação

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FAMILIARES AO DIAGNÓSTICO

14) Peso: | | | | |, | | Quilogramas (999,9 sem informação)

15) Altura: | | | | | cm (999 sem informação)

16) Histórico familiar de câncer de tireoide:

1 | | Sim

2 | | Não

9 | | Sem informação

17) Radioterapia (RXT) prévia próximo da cabeça e do pescoço:

1 | | Sim, dose: | | | | | GY

2 | | Não

9 | | Sem informação

18) Uso de hormônio anterior ao diagnóstico:

a. Nenhum (<i>Passe 19</i>)	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
b. Estrogênio	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
c. Progesterona	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
d. Testosterona	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
e. Levotiroxina	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
f. GH	1 Sim	2 Não	9 Sem informação
g. Outros	1 Sim	2 Não	Especifique:
h. Outros	1 Sim	2 Não	Especifique:
i. Outros	1 Sim	2 Não	Especifique:

19) Número de gestações: | | | | (99 sem informação)

TRATAMENTO DA DOENÇA PRÉVIO AO PRIMEIRO ESVAZIAMENTO NO INCA

20) Tireoidectomia prévia fora do INCA:

Procedimento	Data da cirurgia		
a. Nenhum (<i>Passe 21</i>)	1 Sim	2 Não	
b. Tireoidectomia total	1 Sim	2 Não	/ /
c. Tireoidectomia parcial direita	1 Sim	2 Não	/ /
d. Tireoidectomia parcial esquerda	1 Sim	2 Não	/ /
e. Tireoidectomia Near total direita	1 Sim	2 Não	/ /
f. Tireoidectomia Near total esquerda	1 Sim	2 Não	/ /
g. Lobectomia direita	1 Sim	2 Não	/ /
h. Lobectomia esquerda	1 Sim	2 Não	/ /
i. Istmetomia	1 Sim	2 Não	/ /

21) Esvaziamento cervical (EC) fora do INCA:

Procedimento			Data da cirurgia
a. Nenhum (<i>Passo 22</i>)	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	
b. EC recorrential direito	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	____/____/____
c. EC recorrential esquerdo	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	____/____/____
d. EC lateral direito	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	____/____/____
e. EC lateral esquerdo	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	____/____/____
f. EC mediastinal	1 <input type="checkbox"/> Sim	1 <input type="checkbox"/> Não	____/____/____
g. Outros _____	1 <input type="checkbox"/> Sim	1 <input type="checkbox"/> Não	____/____/____

22) Radioiodoterapia (RIT) antes da cirurgia de base no INCA:

- 1 Sim, dose: _____ mCi
 2 Não
 9 Sem informação

CIRURGIA REALIZADA

23) Primeira cirurgia realizada no INCA:

- 1 Tireoidectomia parcial
 2 Ressecção incompleta
 3 Tireoidectomia total
 4 Tireoidectomia total e esvaziamento recorrential
 5 Tireoidectomia total e esvaziamento póstero lateral
 6 Outros _____

24) Avaliação do tamanho do tumor:

- 1 | | **T1a:** Tumor ≤ 1 cm, limitado à tireoide
- 2 | | **T1b:** Tumor >1 cm e ≤ 2 cm limitado à tireoide
- 3 | | **T2:** Tumor >2 cm e ≤ 4 cm na sua maior dimensão limitado à tireoide
- 4 | | **T3a:** Tumor >4 cm limitado à tireoide
- 5 | | **T3b:** Extensão extratireoideana grosseira invadindo apenas musculatura pré-tireoideana vindo de um tumor de qualquer tamanho
- 6 | | **T4a:** Extensão extratireoideana grosseira invadindo subcutâneo, tecidos moles, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente de um tumor de qualquer tamanho
- 7 | | **T4b:** Extensão extratireoideana invadindo a fascia pré-vertebral ou envolvendo a carótida ou vasos mediastinais em tumores de qualquer tamanho

25) Avaliação dos linfonodos:

- 1 | | **N1a:** Metástases para linfonodos do nível VI ou VII, uni ou bilateral
- 2 | | **N1b:** Metástases para níveis I a V, uni ou bilateral ou linfonodos retrofaríngeos

26) Avaliação das metástases a distância:

- 1 | | M0
- 2 | | M1



ESTRATIFICACAO DE RISCO

A estratificação de risco é realizada com o histopatológico após a 1ª tireoidectomia ou após a complementação cirúrgica com totalização e/ou esvaziamento em até 6 meses da data da 1ª tireoidectomia.

27) Extensão extratireoideana	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ausente	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Micro	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Macro	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
28) Invasão vascular	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ausente	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Presente	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Extensa	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
29) Histologia	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pouco agressiva	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Agressiva		9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
30) Metástase no pescoço	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Até 5 LFN de menos de 2 mm	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Mais de 5 LFN, de 0,2 a 3,0 cm	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> LFN de 3 cm ou mais	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
31) Extensão extranodal	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ausente	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Presente em até 3 LFN	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Presente em mais de 3 LFN	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
32) Metástase a distância	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ausente	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Presente		9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
33) Captação da PCi pós-dose	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> No leito	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> No pescoço	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a distância	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
34) Tamanho do tumor	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ≤4 cm	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Acima de 4 cm		9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação
35) Risco	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Baixo	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Médio	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Alto	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem informação

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA APÓS 1º CIRURGIA DE ESVAZIAMENTO CERVICAL REALIZADA NO INCA

Resultados dos primeiros exames laboratoriais realizados entre 45 e 180 dias após a 1ª cirurgia de esvaziamento cervical:

36) Data do exame (Sem exame 11/11/1111)	37) Tireoglobulina (ng/ml) (si=9999,99)	38) TSH (µUI/ml) (si=999,99)	39) Antitireoglobulina (UI/ml) (si=9999,99)
a. _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
b. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
c. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
d. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
e. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
f. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
g. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

40) Apresentou doença estrutural residual nos exames de imagem antes da radioiodoterapia ou na primeira avaliação pós-operatória?

1 Sim

2 Não

9 Sem informação

ADJUVÂNCIA PÓS PRIMEIRO ESVAZIAMENTO REALIZADO NO INCA

41) Foi tratado com radioiodoterapia?

1 Sim, dose: mCi

2 Não (Passe 43)

9 Sem informação (Passe 43)

42) Data de início da radioiodoterapia: / /

43) Radioterapia externa:

1 Sim, dose: GY

2 Não (Passe 45)

9 Sem informação (Passe 45)

44) Data de início da radioterapia: / /

45) Quimioterapia:

1 Sim

2 Não (Passe 47)

9 Sem informação (Passe 47)

46) Data de início da quimioterapia: / /

47) Terapia alvo:

1 Sim

2 Não (Passe 49)

9 Sem informação (Passe 49)

48) Data de início da terapia alvo: / /

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta ao tratamento será avaliada após o primeiro esvaziamento cervical realizado no INCA e após o término do tratamento complementar, quando houver, dentro do primeiro ano de pós-operatório.

49) Apresentou doença estrutural residual nos exames de imagem após radioiodoterapia ou na primeira avaliação pós-tratamento:

1 Sim

2 Não

9 Sem informação

50) Data do exame (Sem exame 11/11/1111)	51) Tireoglobulina (ng/ml) (si=9999,99)	52) TSH (ng/ml) (si=999,99)	53) Antitireoglobulina (μ UI/ml) (si=9999,99)
a. _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
b. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
c. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
d. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
e. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
f. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
g. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
h. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
i. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
j. _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

54) Estratificação dinâmica de risco (ATA 2015):

1 _ _ Resposta excelente	SED nos exames de imagem <u>E</u> Tg suprimida <0,2 ng/ml ou Tg estimulada <1 ng/ml
2 _ _ Resposta bioquímica incompleta	SED nos exames de imagem <u>E</u> Tg suprimida >1 ng/ml ou Tg estimulada \geq 10 ng/ml ou Anti-Tg em ascensão
3 _ _ Resposta estrutural incompleta	Evidência de doença estrutural ou funcional independente dos níveis de Tg Com ou sem anti-Tg em ascensão
4 _ _ Resposta indeterminada	Achados inespecíficos nos exames de imagem Captação fraca no leito tireoideano na PCi Tg não estimulada detectada, porém <1 ng/ml Tg estimulada detectada, porém <10 ng/ml Ou Anti-Tg estável ou em declínio na ausência de doença estrutural ou funcional

55) Paciente realizou alguma cirurgia cervical subsequente?

1 Sim (Ficha de cirurgia subsequente)

2 Não (Siga 56)

56) Paciente realizou radioterapia após 1º ano do primeiro esvaziamento realizado no INCA?

1 Sim

2 Não (Passe 59)

57) Data da radioterapia	58) Dose da radioterapia
a. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> Gy
b. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> Gy
c. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> Gy
d. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> Gy
e. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> Gy

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE UM SEGUNDO TUMOR PRIMÁRIO

59) Paciente teve um segundo tumor primário:

1 Sim

2 Não (Passe 63)

9 Sem informação (Passe 63)

60) Data da detecção do segundo tumor primário: / /

61) Localização do segundo tumor primário:

62) Tipo histológico do tumor:

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE METÁSTASES A DISTÂNCIA

63) Paciente teve metástase a distância?

1 Sim

2 Não (Passe 66)

9 Sem informação (Passe 66)

64) Data da detecção da metástase a distância: / /

65) Localização da metástase a distância:

ESTADO VITAL E SEGUIMENTO

66) Data do último contato registrado no prontuário ou do óbito:

|_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

67) Estado vital no último contato:

1 |_|_| Vivo, sem câncer

2 |_|_| Vivo, com câncer

3 |_|_| Vivo, não especificado

4 |_|_| Óbito, sem câncer

5 |_|_| Óbito, com câncer

6 |_|_| Óbito, não especificado

9 |_|_| Sem informação

68) Causa do óbito:

|_|_|_|_|

69) Data de preenchimento da ficha: |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_|_|

70) Observações:

Apêndice II – Instrumento de coleta de dados – Ficha cirúrgica

IMPACTO DA EXTENSÃO EXTRANODAL NO PROGNÓSTICO DOS CARCINOMAS PAPILÍFEROS DE TIREOIDE TRATADOS NO INCA, 2009–2014

Número do prontuário: | | | | | | | | | |

CIRURGIAS SUBSEQUENTES AO PRIMEIRO ESVAZIAMENTO

Data da cirurgia:	Tipo histológico:	Local da recidiva:
/ /	0 Não confirmou câncer 1 Carcinoma Papilífero Clássico 2 Variante folicular 3 Variante oncocítica 4 Variante de células de Hurthle 5 Variante esclerosante difusa 6 Variante de células colunares 7 Variante de células claras 8 Hobnail 9 Outra, especifique: 99 Sem informação	1 Leito tireoideano 2 Cadeia recorrencial 3 Cadeia lateral direita 4 Cadeia lateral esquerda 5 Mediastinal 6 Outras, especifique: 9 Sem informação
Data da cirurgia:	Tipo histológico:	Local da recidiva:
/ /	0 Não confirmou câncer 1 Carcinoma Papilífero Clássico 2 Variante folicular 3 Variante oncocítica 4 Variante de células de Hürthle 5 Variante esclerosante difusa 6 Variante de células colunares 7 Variante de células claras 8 Hobnail 9 Outra, especifique: 99 Sem informação	1 Leito tireoideano 2 Cadeia recorrencial 3 Cadeia lateral direita 4 Cadeia lateral esquerda 5 Mediastinal 6 Outras, especifique: 9 Sem informação

Apêndice III – Instrumento de coleta de dados – Ficha da Patologia

IMPACTO DA EXTENSÃO EXTRANODAL NO PROGNÓSTICO DOS CARCINOMAS PAPILÍFEROS DE TIREOIDE
TRATADOS NO INCA, 2009–2014

PATOLOGIA

- 1) Nome do paciente:
- 2) Número do prontuário:
- 3) Data do preenchimento da ficha: / /
- 4) Nome do Patologista:

DADOS DA 1ª TIREOIDECTOMIA

- 5) A primeira tireoidectomia foi realizada no INCA?
1 Sim
2 Não
- 6) Data da primeira tireoidectomia: / /
- 7) Número do bloco: - - -
- 8) Tipo de cirurgia realizada:
1 Tireoidectomia total
2 Tireoidectomia parcial direita
3 Tireoidectomia parcial esquerda
4 Tireoidectomia Near total direita
5 Tireoidectomia Near total esquerda
6 Lobectomia direita
7 Lobectomia esquerda
8 Istmectomia
9 Outros _____

9) Variante histológica:

- 1 Carcinoma papilífero clássico
- 2 Variante folicular
- 3 Variante oncocítica
- 4 Variante encapsulada
- 5 Variante de células colunares
- 6 Variante sólida
- 7 Variante de células de Hürthle
- 8 Variante esclerosante difusa
- 9 Variante cribriforme-morular
- 10 Variante de células claras
- 11 Hobnail
- 12 Whartin like
- 13 Microcarcinoma papilífero
- 14 NIFTP
- 15 Outra, especifique:
- 99 Sem informação

10) Número de mitoses por 2 mm²:

11) Número de focos de necrose:

12) Tamanho do tumor: cm X cm

13) Localização do tumor:

- 1 Lobo direito
- 2 Lobo esquerdo
- 3 Lobo piramidal
- 4 Istmo
- 5 Outra, especifique:
- 9 Sem informação

14) Extensão extratireoideana (EET)

- 1 Ausente
- 2 Presente, invasão microscópica da musculatura pré-tireoideana sem evidência de invasão clínica ou macroscópica
- 3 Presente, clínica E macroscopicamente e histologicamente confirmada invadindo apenas musculatura pré-tireoideana (pT3b)
- 4 Presente, clínica E macroscopicamente e histologicamente confirmada invadindo tecido celular subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente (pT4a)
- 5 Presente, clínica E macroscopicamente e histologicamente confirmada invadindo fáscia pré-vertebral ou envolvendo artéria carótida ou vasos mediastinais (pT4b)
- 6 Não pôde ser avaliada

15) Número de focos:

16) Número de focos de invasão vascular:

17) Invasão linfática:

1 Sim

2 Não

18) Invasão neural:

1 Sim

2 Não

19) Circunscrição do tumor:

1 Encapsulado

2 Infiltrativo

3 Outros, especificar _____

20) Invasão da cápsula:

1 Sim

2 Não

3 Incerta

4 Outros, especifique _____

21) Patologia coexistente:

a. Nenhuma (<i>Passe 22</i>)	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
b. Hiperplasia nodular	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
c. Hiperplasia difusa	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
d. Bócio	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
e. Tireoidite linfocítica crônica	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
f. Adenoma folicular	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
g. Adenoma de células de Hürthle	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
h. NIFTP	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
i. Outros, especifique: _____	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não
j. Outros, especifique: _____	1 <u> </u> <u> </u> Sim	2 <u> </u> <u> </u> Não

22) Avaliação das margens:

1 Livres

2 Comprometidas

3 Não pôde ser avaliada

ESTADIAMENTO PATOLÓGICO DO TUMOR

23) T:

- 1 | | | T1a
- 2 | | | T1b
- 3 | | | T2
- 4 | | | T3a
- 5 | | | T3b
- 6 | | | T4a
- 7 | | | T4b
- 9 | | | Sem informação

TIPO DE ESVAZIAMENTO CERVICAL - CIRURGIA BASE

24) Data do esvaziamento: | | | / | | | / | | | | | | |

25) Tipo de cirurgia realizada:

i. Esvaziamento cervical recorrential direito	1 Sim	2 Não
j. Esvaziamento cervical recorrential esquerdo	1 Sim	2 Não
k. Esvaziamento pósterolateral direito	1 Sim	2 Não
l. Esvaziamento pósterolateral esquerdo	1 Sim	2 Não
m. Esvaziamento mediastinal	1 Sim	2 Não
n. Linfadenectomia	1 Sim	2 Não
o. Outra, especifique: _____	1 Sim	2 Não

ESTADIAMENTO PATOLÓGICO DOS LINFONODOS

26) N:

- 1 | | | N1a
- 2 | | | N1b

27) Observações:

COMPARTIMENTO CENTRAL

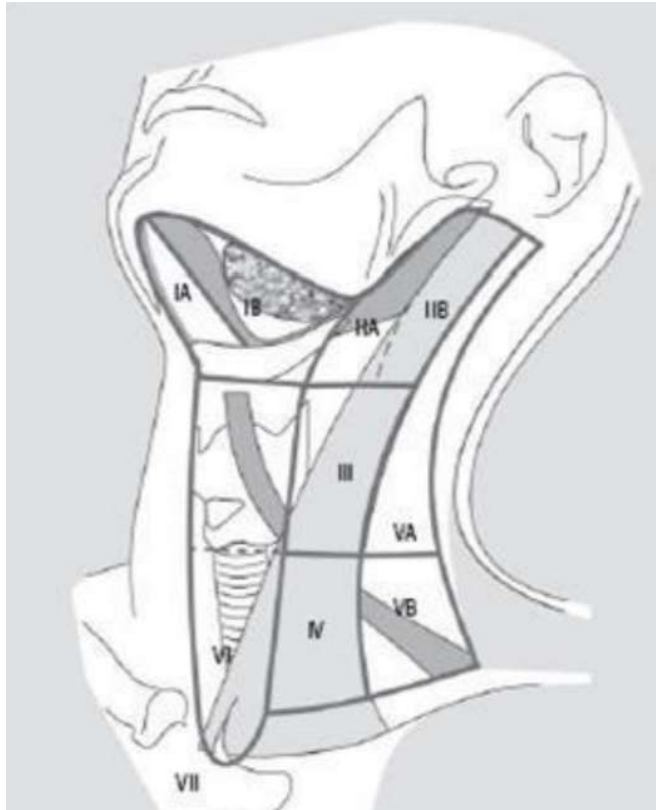
	28) Nível VI D	29) Nível VI E	30) Nível VII	31) Outro:
a. N° de linfonodos examinados				
b. N° de linfonodos positivos				
c. Tamanho do maior linfonodo positivo	, cm	, cm	, cm	, cm
d. N° de linfonodos extravasados				
e. Tamanho do maior linfonodo extravasado	, cm	, cm	, cm	, cm
f. Extensão extranodal				
g. Tamanho do linfonodo mais extravasado	, cm	, cm	, cm	, cm
h. Número do bloco				

COMPARTIMENTO DIREITO

	32) Nível I	33) Nível II	34) Nível III	35) Nível IV	36) Nível V
a. N° de linfonodos examinados					
b. N° de linfonodos positivos					
c. Tamanho do maior linfonodo positivo	, cm	, cm	, cm	, cm	, cm
d. N° de linfonodos extravasados					
e. Tamanho do maior linfonodo extravasado	, cm	, cm	, cm	, cm	, cm
f. Extensão extranodal					
g. Tamanho do linfonodo mais extravasado	, cm	, cm	, cm	, cm	, cm
h. Número do bloco					

COMPARTIMENTO ESQUERDO					
	37) Nível I	38) Nível II	39) Nível III	40) Nível IV	41) Nível V
a. N° de linfonodos examinados					
b. N° de linfonodos positivos					
c. Tamanho do maior linfonodo positivo	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm
d. N° de linfonodos extravasados	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
e. Tamanho do maior linfonodo extravasado	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm
f. Extensão extranodal					
g. Tamanho do linf. mais extravasado	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm	_ _ _ , _ _ cm
h. Número do bloco					

Legenda: Questão f. 1=Focal / 2=Intermediária / 3=Grosseira.



Nível IA e IB submentoneano

Nível IIA

Nível IIB ou supraespinhal

Nível III

Nível IV

Nível VA ou triângulo posterior do pescoço

Nível VB ou supra clavicular

Esvaziamento póstero lateral: níveis II, III, IV e V

Esvaziamento compartimento central ou recorrential: níveis VI direito e esquerdo

Esvaziamento do mediastino: Nível VII

Apêndice IV – Figuras não apresentadas na seção de Resultados

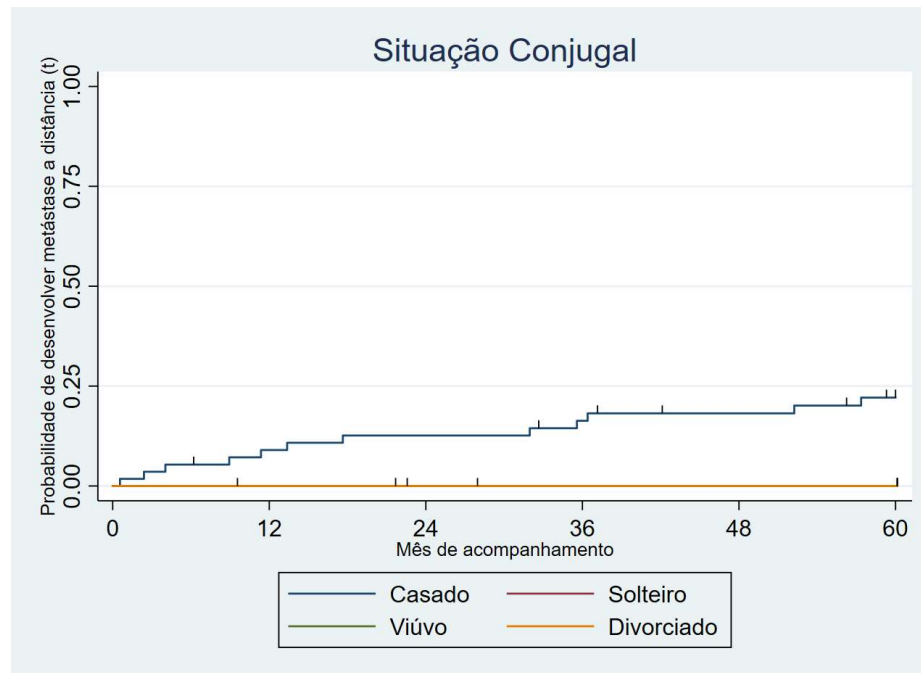


Figura IV.1: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo situação conjugal. p-valor=0,054.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

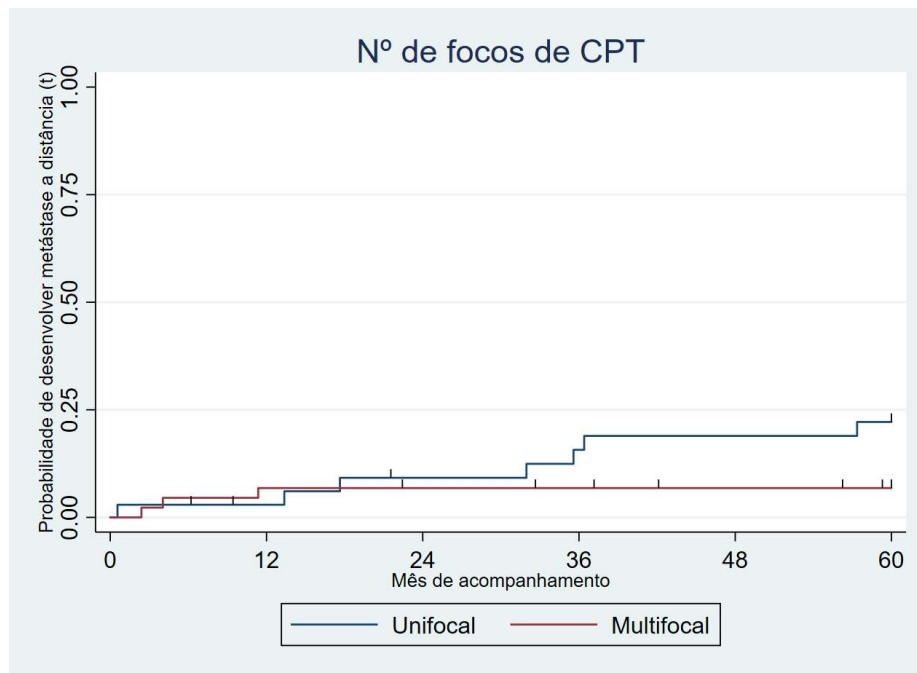


Figura IV.2: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo número de focos de CPT. p-valor=0,054.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

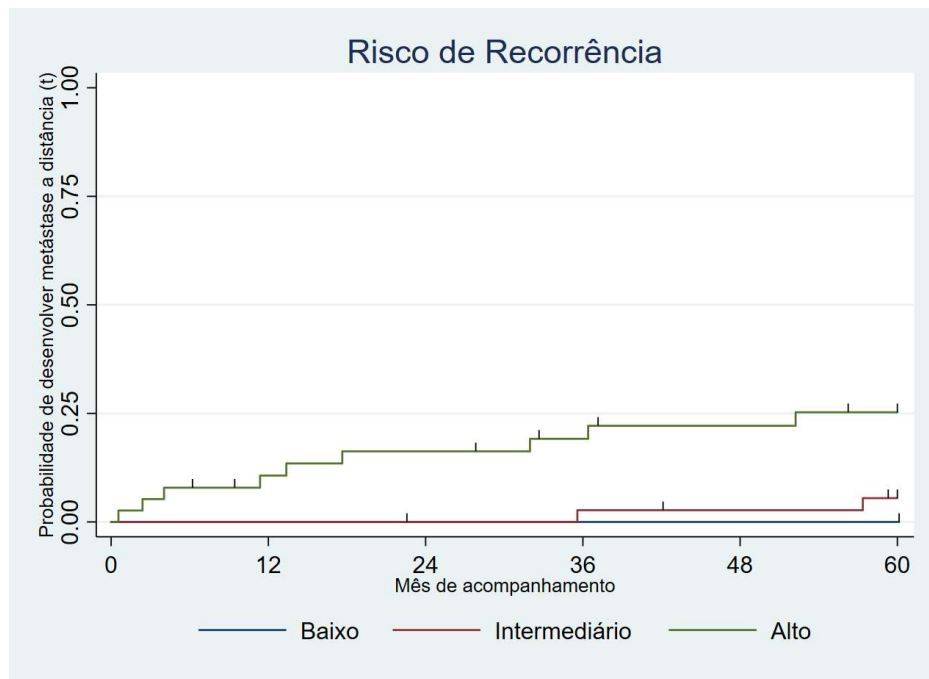


Figura IV.3: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo risco de recorrência. p-valor=0,030.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

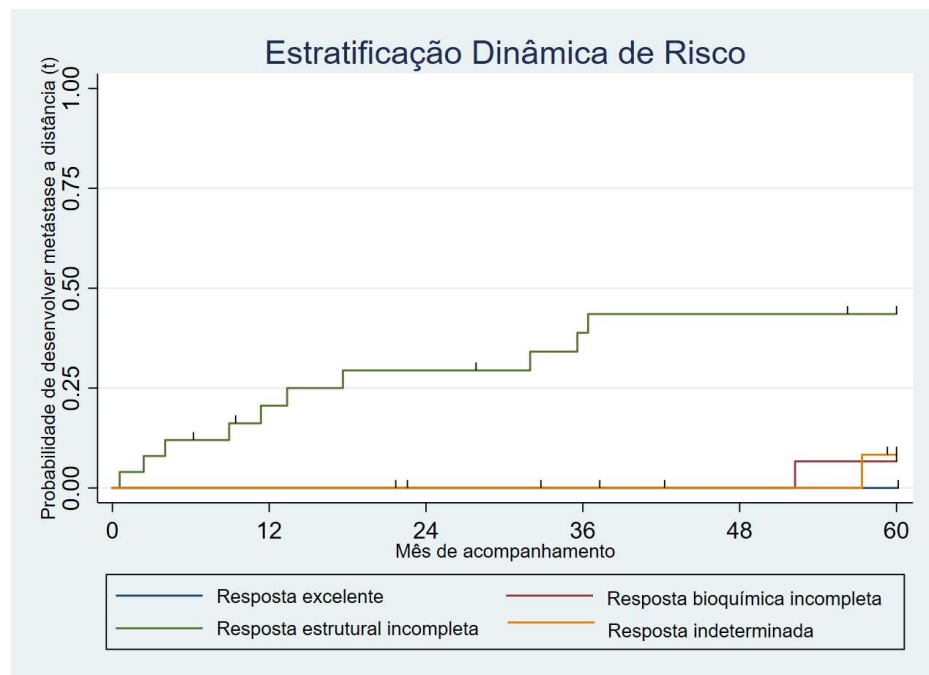


Figura IV.4: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo resposta terapêutica. p-valor<0,001.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

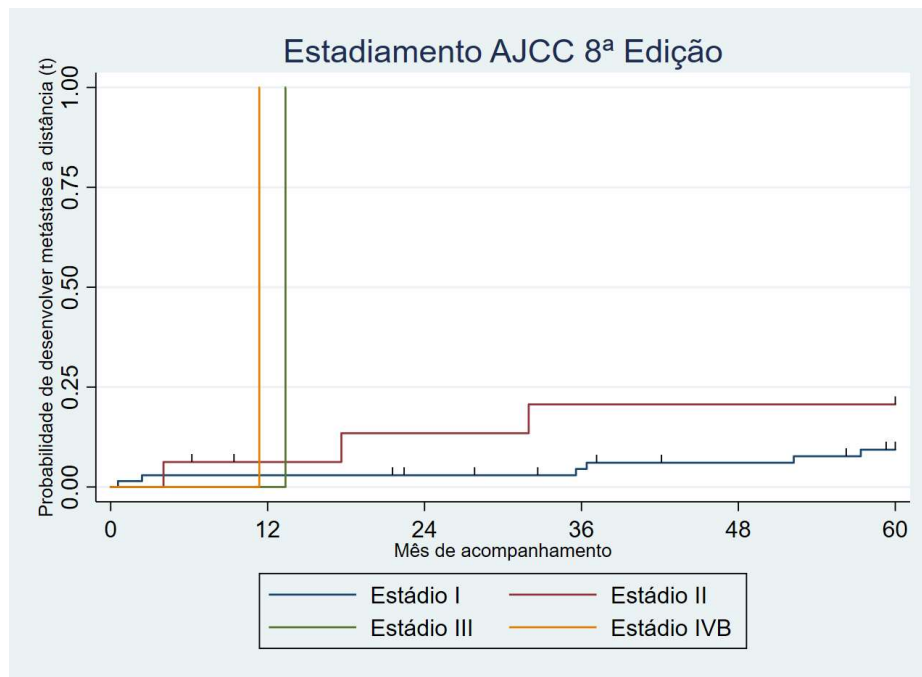


Figura IV.5: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo estadiamento. p-valor<0,001.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

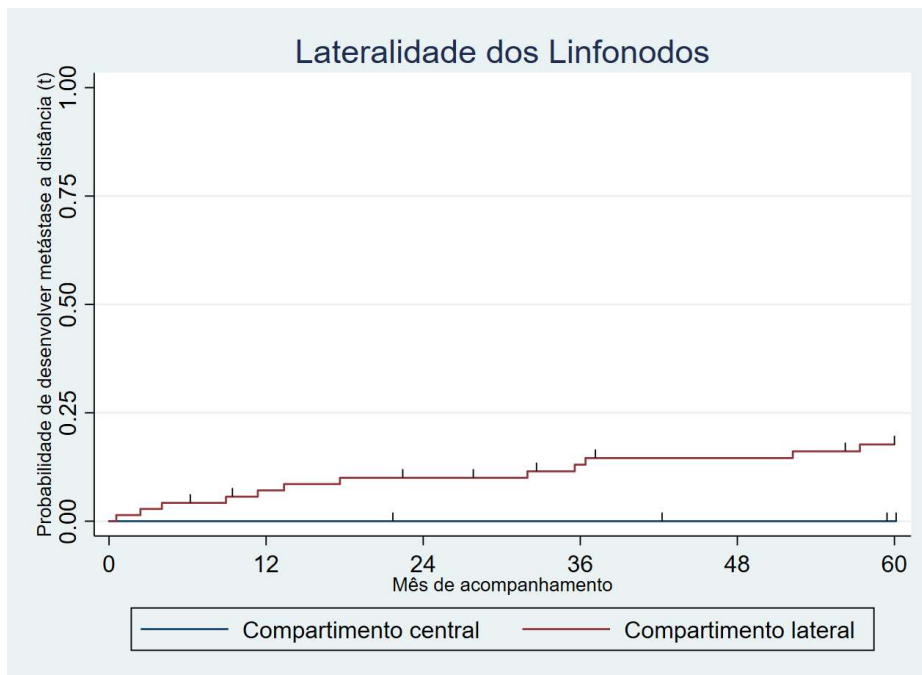


Figura IV.6: Probabilidade de desenvolver metástases a distância em sessenta meses entre pacientes submetidos a esvaziamento cervical no INCA, de 2009 a 2014, para tratamento de metástases linfonodais do CPT, segundo lateralidade dos linfonodos. p-valor=0,067.

Fonte: Dados coletados pelos autores.