

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/02/2023.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO  
DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Renato Colenci**

**Relação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e  
a evolução em pacientes com carcinoma diferenciado  
de tireoide: um estudo retrospectivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestre  
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Associada Dr<sup>a</sup>. Gláucia M. F. S. Mazeto  
Coorientador: Prof. Associado Dr. José Vicente Tagliarini

**Botucatu  
2021**

Renato Colenci

**Relação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e a evolução em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide: um estudo retrospectivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Associada Dr<sup>a</sup>. Gláucia M. F. S. Mazeto

**Co-orientador:** Prof. Associado Dr. José Vicente Tagliarini

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Colenci, Renato.

Relação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e a evolução em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide: um estudo retrospectivo / Renato Colenci. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto  
Coorientador: José Vicente Tagliarini  
Capes: 40101002

1. Glândula tireóide - Cirurgia. 2. Câncer - Diagnóstico citológico. 3. Neoplasias. 4. Biópsia por agulha.

Palavras-chave: Biópsia por punção; Citologia; Neoplasias da glândula tireoide; Prognóstico.

# ΕΠÍΓΡΑΦΕ

*"If I have seen further, it is by standing upon the shoulders of  
giants"*

(Isaac Newton)

# DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus amados pais Roberto e Heloisa, por serem minha base e terem dado as condições e o incentivo para a busca pela realização pessoal e aprimoramento profissional.

Aos meus queridos irmãos Raquel, Beatriz e Ricardo, obrigado por amaciarem as roupas, abrirem as trilhas e serem um Norte para mim.

À minha melhor amiga Flávia, companheira de todas as horas, pelo carinho, apoio e compreensão.



# **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, que por meio do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, acolheu minha proposta de dissertação, possibilitando o desenvolvimento científico da mesma.

À CNPq, pela bolsa de estudos que me possibilitou concluir meus objetivos.

À Dra. Gláucia Mazeto, pela paciência, pelo exemplo de busca pela excelência, clareza de pensamento, honestidade intelectual e rigor científico. Concluir este trabalho em meio a tudo que ocorreu neste período só foi possível graças a essas virtudes e ensinamentos que foram luz para seguir em frente.

Ao Dr. José Vicente Tagliarini, co-orientador deste trabalho e amigo, pelo acolhimento desde a iniciação científica na FMB, pelas longas conversas, pelo compartilhamento de experiências e pelo exemplo de competência e persistência na busca pela evolução profissional.

Aos Professores Dr. Marcos Minicucci e Dra. Vânia Nunes pelas importantes contribuições.

À Ms. Eloísa Paschoalinotte, do Escritório de Apoio à Pesquisa, pela assessoria estatística.

A todos os meus Professores, desde o ensino primário até o ensino superior, especialmente aqueles que contribuíram para a minha formação em iniciação científica: Dra. Sandra Oliveira, Dr. Glauco Issamu Miyahara, Dra. Elenice Deffune e Dra. Denise Gonçalves Priolli.

Ao Mestre Miguel Filipe Lourenço Calvário Antunes, pelo apoio, amizade e incentivo de sempre.

Muito obrigado!

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>12</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>14</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>16</b>
<b>RESUMO</b>	<b>18</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>24</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>31</b>
<b>HIPÓTESE</b>	<b>33</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>35</b>
<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>37</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>46</b>
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>61</b>
<b>CONCLUSÕES</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO I: APROVAÇÕES DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO II: PROTOCOLO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO III – ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA E CURVA ROC DA TgS PARA O DESFECHO “LIVRE DE DOENÇA EM 1 ANO DE SEGUIMENTO”</b>	<b>92</b>

<i>ANEXO IV – SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS PARA CONSTRUÇÃO DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADO PARA O DESFECHO “ESTAR LIVRE DE DOENÇA EM 1 ANO DE SEGUIMENTO”</i>	<i>94</i>
<i>ANEXO V - ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA PARA O DESFECHO “LIVRE DE DOENÇA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO”</i>	<i>95</i>
<i>ANEXO VI – SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS PARA CONSTRUÇÃO DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADO PARA O DESFECHO “ESTAR LIVRE DE DOENÇA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO”</i>	<i>98</i>
<i>ANEXO VII – OUTROS RESULTADOS</i>	<i>99</i>
<i>ANEXO VIII – ARTIGO 1</i>	<i>100</i>
<i>ANEXO IX – ARTIGO 2</i>	<i>126</i>

# **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b><sup>131</sup>I</b>	-----	Radioisótopo de iodo (iodo-131)
<b>AJCC</b>	-----	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ANOVA</b>	-----	<i>Analysis of Variance</i>
<b>ATA</b>	-----	<i>American Thyroid Association</i>
<b>Anti-Tg</b>	-----	Anti-tireoglobulina
<b>CDT</b>	-----	Carcinoma diferenciado da tireoide
<b>cm</b>	-----	Centímetro
<b>DP</b>	-----	Desvio padrão
<b>HC-FMB</b>	-----	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
<b>mCi</b>	-----	miliCurie
<b>ng/mL</b>	-----	Nanograma por mililitro
<b>NIFTP</b>	-----	<i>Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features</i>
<b>PAAF</b>	-----	Punção aspirativa por agulha fina
<b>PCI</b>	-----	Pesquisa de corpo inteiro
<b>PO</b>	-----	Pós-operatório
<b>RIT</b>	-----	Radioiodoterapia
<b>ROC</b>	-----	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
<b>TgS</b>	-----	Tireoglobulina estimulada
<b>TNM</b>	-----	Sistema de estadiamento Tumor-Nódulo- Metástase
<b>TSH</b>	-----	Hormônio estimulador da tireoide
<b>TT</b>	-----	Tireoidectomia total
<b>US</b>	-----	Ultrassonografia

# ÍNDICE DE FIGURAS



<b>Figura 1.</b> Fluxograma ilustrando o procedimento de seleção da amostra. ....	47
<b>Figura 2.</b> Curva ROC para a concentração da 1ª. TgS capaz de indicar se os pacientes estariam ou não livres da doença em 1 ano de seguimento (TgS = 4,65 ng/mL, área sob a curva = 0,8212, $p < 0,0001$ ).....	55
<b>Figura 3.</b> Curvas de Kaplan-Meier para análise de sobrevida livre de doença, de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório (Log-Rank $p = 0,9048$ ; Wilcoxon $p = 0,7789$ ). ....	60

# ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Risco de malignidade e conduta clínica recomendada de acordo com o diagnóstico citológico de acordo com a classificação de Bethesda* . . . . .	28
<b>Tabela 2.</b> Trabalhos, publicados até o momento, que avaliaram o impacto do diagnóstico citológico na evolução de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide. . . . .	30
<b>Tabela 3.</b> Dados clínicos e cito-histológicos dos 108 pacientes incluídos. . . . .	48
<b>Tabela 4.</b> Dados laboratoriais e evolutivos dos 108 pacientes incluídos. . . . .	49
<b>Tabela 5.</b> Comparação entre os grupos de pacientes, de acordo com o diagnóstico citológico, quanto às variáveis estudadas. . . . .	51
<b>Tabela 6.</b> Avaliação da associação entre as variáveis clínico-epidemiológicas e o <i>status</i> da doença em 1 ano de seguimento. . . . .	53
<b>Tabela 7.</b> Análise de regressão logística multivariada com fatores que permitem prever o desfecho "Estar livre de doença em um ano de seguimento". . . . .	54
<b>Tabela 8.</b> Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação entre a 1ª TgS pós-operatória e o <i>status</i> clínico em 1 ano de seguimento. . . . .	55
<b>Tabela 9.</b> Avaliação da associação entre as variáveis clínico-epidemiológicas e o desfecho "Livre de doença na última avaliação". . . . .	57
<b>Tabela 10.</b> Análise de regressão logística multivariada para prever pacientes que estariam livres de doença na última avaliação. . . . .	58
<b>Tabela 11.</b> Relação entre variáveis quantitativas e o desfecho quantitativo "porcentagem de tempo livre de doença". . . . .	59

# RESUMO

**Introdução:** A análise citológica dos nódulos tireoidianos com o uso da classificação de Bethesda é o método padrão para o diagnóstico do carcinoma diferenciado da tireoide (CDT). Todavia, mesmo para nódulos com diagnósticos citológicos não malignos, existe um risco de até 40% de câncer na avaliação anatomopatológica. Existem dúvidas se essa falta de assertividade influenciaria no prognóstico dos pacientes. **Objetivo:** Comparar pacientes com CDT, classificados de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório, quanto à evolução. **Método:** Estudo retrospectivo realizado com 108 pacientes com CDT submetidos à tireoidectomia total (TT) associada à radioiodoterapia (RIT), entre 2009 e 2015, agrupados de acordo os diagnósticos citológicos pré-operatórios (classificação de Bethesda) em três grupos: classes citológicas I/II, III/IV e V/VI. Os grupos foram comparados quanto à evolução em 1 ano após o tratamento inicial e na última avaliação, considerando-se a resposta à terapia, bem como quanto ao tempo livre de doença. Também foram avaliadas características clínico-laboratoriais, terapêuticas como anatomopatológicas. As análises estatísticas utilizadas foram a ANOVA, qui-quadrado, curvas de Kaplan-Meier e análise de regressão logística multivariada, com  $p < 0,05$  como significante. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo feminino (87%), com idade e tempo de seguimento médios [ $\pm$ desvio padrão (DP)] de  $49,62 \pm 15,6$  anos e  $49,06 \pm 16,7$  meses, respectivamente. Tratavam-se de 69 casos classes V/VI (63,9%), 25 classes III/IV (23,1%) e 14 classes I/II (13%). A TT em 1 tempo foi realizada em 98,5% das classes V/VI, 60% das III/IV e 57,1% das I/II ( $p < 0,0001$ ) e o esvaziamento cervical em 72,4% das classes V/VI, 28% das III e IV e 28,5% das I/II ( $p < 0,0001$ ). Os grupos não diferiram quanto ao *status* livre de doença em 1 ano (classes I/II: 64,2%; classes III/IV: 72%; classes V/VI: 55%;  $p = 0,3155$ ) ou na última avaliação (classes I/II: 71,4%; classes III/IV: 60%; classes V/VI: 66,6%;  $p = 0,7433$ ), bem como quanto ao tempo livre

de doença (em meses; classes I/II:  $34,57 \pm 25,82$ ; classes III/IV:  $38,04 \pm 26,66$ ; classes V/VI:  $30,84 \pm 26,34$ ;  $p= 0,3841$ ). Os grupos diferiram quanto ao tempo entre a punção do nódulo e a TT [em meses; V/VI ( $2,35 \pm 2,48$ ) < III/IV ( $7,32 \pm 6,34$ ) < I/II ( $13,36 \pm 8,9$ );  $p < 0,0001$ ] e quanto à concentração da 1ª tireoglobulina estimulada pós-operatória [em ng/mL; V/VI ( $36,25 \pm 88,53$ ) = I/II ( $34,99 \pm 93,5$ ) > III/IV ( $3,44 \pm 3,13$ );  $p < 0,0001$ ]. O risco de recorrência associou-se com o *status* da doença em 1 ano [*odds ratio* (OR)= 0,32; 95%IC: 0,171 – 0,599;  $p < 0,001$ ]. A resposta excelente em 1 ano (OR= 15,179; 95% IC: 5,408 - 42,605;  $p < 0,001$ ) associou-se com o *status* livre de doença na última avaliação. Não houve diferença entre os grupos quanto aos demais parâmetros avaliados. **Conclusão:** Os pacientes com CDT, classificados de acordo com diferentes diagnósticos citológicos pré-operatórios, não diferiram quanto à evolução. Apesar dos pacientes com citologias não indicativas de malignidade terem sido submetidos à TT mais tardiamente e com diferentes abordagens cirúrgicas, isso não interferiu no desfecho dos casos.

**Descritores:** Biópsia por Punção; Citologia; Neoplasias da Glândula Tireoide, Prognóstico.