



**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^ª. Associada Dr^ª. 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^a. Associada Dr^a. 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.

EPÍGRAFE

*"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

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS

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

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma ilustrando o procedimento de seleção da amostra.	47
Figura 2. 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
Figura 3. 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

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

SUMMARY

Introduction: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is the standard method for the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma (DTC). However, even for nodules that presents a cytological analysis non-indicative of malignancy, remains a probability up to 40% of an anatomopathological diagnosis of cancer. There are doubts if the lack of assertiveness would influence the prognosis.

Objective: To compare patients with DTC, classified according to the preoperative cytological diagnosis, considering their clinical evolution. **Method:** Retrospective study with 108 patients with DTC submitted to total thyroidectomy (TT) associated to radioiodotherapy (RIT) between 2009 and 2015. The cases were grouped according to preoperative cytological diagnoses, following TBSRTC, in three groups (classes I / II, III / IV and V / VI) and compared to their clinical *status* in 1 year after initial treatment and in the last evaluation, considering the response to therapy, as well as the disease-free survival time. The clinical, laboratory, therapeutic, and anatomopathological features were also evaluated. The data were submitted to statistical analysis using ANOVA, chi-square, Kaplan-Meier curves, and multivariate logistic regression analysis, considering $p < 0.05$ as significant. **Results:** The majority of patients were female (87%), with average age and follow-up time [$\pm$ standard deviation (SD)] of 49.62 ± 15.6 years and 49.06 ± 16.7 months, respectively. There were 69 cases classes V / VI (63.9%), 25 classes III / IV (23.1%) and 14 classes I / II (13%). 98.5% of patients classes V/VI were submitted to TT in one session, against 60% of classes III/IV and 57.1% of classes I/II ($p < 0.0001$). Cervical lymphadenectomy was performed in 72.4% of classes V/VI, 28% of III/IV and 28,5% of I/II patients ($p < 0.0001$). There were no differences between the groups regarding the *status* of the disease with one year of follow-up (classes I/II: 64.2%; classes III/IV: 72%; classes V/VI: 55%; $p = 0.3155$) or in the last evaluation (classes I/II: 71.4%; classes III/IV: 60%; classes V/VI: 66.6%; $p =$

0.7433), as well considering the disease-free survival time (mean $\pm$ SD; in months; classes I/II: 34.57 ± 25.82 ; classes III/IV: 38.04 ± 26.66 ; classes V/VI: 30.84 ± 26.34 ; $p = 0.3841$). The groups differed on the time elapsed between fine needle aspiration of the thyroid nodule and TT [mean $\pm$ SD; in months; V / VI (2.35 ± 2.48) < III / IV (7.32 ± 6.34) < I / II (13.36 ± 8.9); $p < 0.0001$] and on the concentration of the 1st post-operative stimulated thyroglobulin [mean $\pm$ SD; in ng / ml; V / VI (36.25 ± 88.53) = I / II (34.99 ± 93.5) > III / IV (3.44 ± 3.13); $p < 0.0001$]. The risk of recurrence was associated to the disease *status* at 1 year (*odds ratio* = 0.32; 95% CI: 0.171 - 0.599; $p < 0.001$). The excellent response at 1 year was associated with disease-free *status* in the last evaluation (*odds ratio* = 15.179; 95% CI: 5.408 - 42.605; $p < 0.001$). There was no difference between the groups regarding the other parameters evaluated. **Conclusion:** Patients with DTC, classified according to the pre-operative cytological analysis, did not have differences in their clinical evolution. Despite patients who presented cytologies non-indicative of malignancy had been submitted to TT latterly and with different surgical approaches, there was no interference in the outcome.

Keywords: Biopsy, Fine-Needle; Cytology; Thyroid Neoplasms; Prognosis.

INTRODUÇÃO

Dentre as neoplasias que acometem o sistema endócrino, o câncer de tireoide corresponde à neoplasia maligna mais frequente, sendo que sua incidência apresenta taxas crescentes em todo mundo^{1,2}. Nos Estados Unidos da América, nas últimas cinco décadas, houve um aumento da ordem de 500% na incidência do câncer tireoidiano¹, refletindo uma realidade que não se restringe apenas aos países com melhores índices socioeconômicos, mas também afeta nações em desenvolvimento, colocando o câncer de tireoide como a 8ª neoplasia maligna mais comum em mulheres em todo o mundo². No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, estima-se 11.950 novos casos entre as mulheres, mantendo a 5ª posição em incidência, e 1.830 novos casos entre os homens, ocupando a 13ª posição².

O câncer de tireoide originário das células foliculares pode ser categorizado em cinco grupos histológicos³: o carcinoma papilífero e suas variantes, o carcinoma folicular e suas variantes, o carcinoma oncocítico (de células de Hürthle), o carcinoma pouco diferenciado e o carcinoma indiferenciado. Os três primeiros grupos são genericamente classificados como carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), que correspondem a cerca de 90% das neoplasias malignas tireoidianas, manifestando-se majoritariamente por meio da presença de nódulos. Estes últimos apresentam frequências variáveis, dependendo da forma de investigação. Lesões nodulares tireoidianas têm sido detectadas, à palpação, em cerca de 5% da população, sendo que, em regiões onde há deficiência de iodo, a frequência deste achado aumenta. Já à avaliação ultrassonográfica da glândula tireoide, mais de 50% dos indivíduos apresenta nódulos. Estima-se que aproximadamente 5% dessas lesões sejam malignas⁴.

Na investigação dos nódulos tireoidianos, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), com análise citológica do material aspirado, é o método padrão para o

diagnóstico do CDT, dadas suas elevadas taxas de sensibilidade (65 a 98%) e especificidade (72 a 100%)⁵, além da boa relação custo-efetividade, com baixa incidência de complicações. A PAAF deve ser realizada, preferencialmente, guiada por ultrassonografia (US), sendo o número de amostras insatisfatórias reduzido quando o procedimento é realizado sob a orientação ultrassonográfica^{4,6}. Apesar da utilização da PAAF na avaliação nodular tireoidiana ter aumentado os diagnósticos de câncer de tireoide e reduzido a quantidade de tireoidectomias desnecessárias, ainda persistia considerável variação e falta de consenso quanto aos laudos citológicos. Em 2009, um grupo de patologistas, com grande *expertise* na área, reuniu-se na cidade de Bethesda, Estados Unidos da América, e criou uma classificação padronizada para o diagnóstico citológico tireoidiano. Desde então, preconiza-se a utilização da classificação de Bethesda^{5,7} para todos os diagnósticos citológicos da tireoide na qual são definidas seis classes, a saber:

- I. Não diagnóstica ou amostra insatisfatória;
- II. Benigna;
- III. Com atipias ou lesão folicular de significado indeterminado;
- IV. Suspeita ou compatível com neoplasia folicular;
- V. Suspeita de malignidade;
- VI. Compatível com malignidade.

Recentemente, tendo em vista o propagado melhor prognóstico da “neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera” (NIFTP, do inglês “*Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features*”), descrito por Nikiforov e colaboradores⁸, foram adicionadas novas observações à classificação de Bethesda⁹. Resumidamente, os autores sugerem a descrição de características citológicas, nas classes III, IV e V, considerando-se

achados que remetam à possibilidade de se tratarem de variantes NIFTP, porém ressaltando que tal diferenciação é difícil apenas por meio da citologia⁹.

Nesta nova versão da classificação de Bethesda, também foram atualizados os riscos de malignidade inerentes a cada uma das classes (Tabela 1). Desta forma, as classes V (suspeita para malignidade) e VI (maligna), que representam cerca de 8% dos diagnósticos citológicos⁵, carregariam taxas de malignidade de 50-75% e 97-99%, respectivamente, sendo indicativas de abordagem cirúrgica. Já para a classe II, tida como benigna, e que representa 60-70% dos nódulos puncionados⁵, também são referidas taxas de malignidade que variam em torno de 0%-3% dos casos. Nesses casos, recomenda-se o seguimento clínico e ultrassonográfico. Já quanto aos nódulos classe I (não diagnóstica), que representam 2-20% das citologias⁵, cerca de 5-10% são malignos. Assim, é recomendado que se repita a PAAF sob a orientação ultrassonográfica, buscando-se aquisição de novo material que permita realizar o diagnóstico citológico. Nos casos das classes III e IV, que constituem de 2-25% do total das citologias⁷, o risco de malignidade é muito variável (10 a 40%), representando ponto de divergência quanto à melhor conduta a ser tomada e sendo genericamente classificadas como classe indeterminada. Em estudo prévio com pacientes atendidos no HCFMB, encontrou-se uma taxa de 27% de malignidade após a análise anatomopatológica de pacientes cujas citologias pré-operatórias correspondiam à categoria III de Bethesda¹⁰.

Tabela 1. Risco de malignidade e conduta clínica recomendada de acordo com o diagnóstico citológico de acordo com a classificação de Bethesda*.

Classe diagnóstica	Risco de malignidade (%)	Conduta indicada
Citologia não diagnóstica ou insatisfatória	5 – 10	Repetir PAAF guiada por ultrassonografia
Citologia benigna	0 – 3	Seguimento clínico e ultrassonográfico
Citologia com atipias ou lesão folicular de significado indeterminado (AUS – <i>atypia of uncertain significance</i>)	10 – 30	Repetir PAAF, realizar teste molecular ou realizar lobectomia
Citologia suspeita ou compatível com neoplasia folicular (FN – <i>follicular neoplasm</i>)	25 – 40	Realizar teste molecular ou lobectomia
Citologia suspeita de malignidade (SUSP – <i>suspicious for malignancy</i>)	50 – 75	Realizar tireoidectomia total
Citologia compatível com malignidade	97 – 99	Realizar tireoidectomia total

*Adaptado de Cibas e Ali⁹.

Conforme explicitado acima, a abordagem atualmente preconizada para os nódulos tireoidianos é direcionada pela classificação citológica. Quando indicada a cirurgia e, uma vez estabelecido o diagnóstico definitivo de malignidade pela análise anatomopatológica, outros parâmetros auxiliam na definição da estratégia quanto ao tratamento e seguimento dos pacientes. Assim, o estadiamento quanto ao risco de morte, de acordo com a *American Joint Committee on Cancer/ Sistema de estadiamento Tumor-Nódulo-Metástase (AJCC/TNM)*¹¹, e quanto ao risco de recorrência da doença, de acordo com a *American Thyroid Association (ATA)*⁷, têm sido frequentemente utilizados para tal fim. Todavia, ambos os sistemas de classificação de risco refletem somente o *status* do paciente no momento da terapia inicial e não foram desenvolvidos para serem modificados ao longo do tempo com base na evolução da doença. Além disso, não contemplam variáveis adequadas para

lidar com o impacto do tratamento nos resultados subsequentes. Em 2010, Tuttle e colaboradores¹² propuseram uma avaliação dinâmica da resposta à terapia inicial, a qual prevê quatro classes de resposta terapêutica: excelente, bioquímica incompleta, estrutural incompleta e indeterminada. Tal avaliação foi incorporada e aprimorada na última publicação dos *guidelines* da ATA⁷.

Apesar da relevância da classificação de Bethesda para o diagnóstico de neoplasias tireoidianas, seu papel prognóstico, especialmente quando observados os parâmetros mais recentes de avaliação da resposta terapêutica, ainda é duvidoso. Existem poucas publicações que demonstram o impacto do diagnóstico citológico e, particularmente, das citologias indeterminadas, na evolução de pacientes com diagnóstico anatomopatológico de CDT. Foram encontrados oito estudos retrospectivos que avaliaram esse impacto (Tabela 2), sendo que alguns relataram um efeito protetor de diagnósticos citológicos com menor probabilidade de malignidade (Bethesda I a IV), enquanto que outros não. Até o momento, somente o estudo de Lima e colaboradores¹³ usou, concomitantemente, a classificação de Bethesda e os parâmetros evolutivos sugeridos pela ATA⁷, tendo observado efeito protetor¹³, sendo também o único estudo brasileiro. Mais recentemente, Trimboli e colaboradores¹⁴ encontraram uma diferença na evolução dos pacientes com CDT cujas citologias pré-operatórias correspondiam às classes indeterminadas (3A e 3B) do consenso italiano¹⁵ (compatíveis com as categorias III e IV de Bethesda, respectivamente), sendo as citologias 3A indicativas de melhor prognóstico em relação aos que apresentavam citologias categoria 3B.

Tabela 2. Trabalhos, publicados até o momento, que avaliaram o impacto do diagnóstico citológico na evolução de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.

Autor	Ano/ País	Tipo de estudo	Nº pacientes	Citologia - Bethesda	Evolução (ATA 2015)	Citologia X Evolução
García-Pascual <i>et al.</i> ¹⁶	2011/ Espanha	Retrospectivo	53	Não	Não	Não há influência
VanderLaan <i>et al.</i> ¹⁷	2012/ EUA	Retrospectivo	801	Sim	Não	Efeito protetor*
Kleiman <i>et al.</i> ¹⁸	2013/ EUA	Retrospectivo	360	Sim	Não	Efeito protetor*
Trimboli <i>et al.</i> ¹⁹	2016/ Itália	Retrospectivo	216	Não	Não	Não há influência
Liu <i>et al.</i> ²⁰	2016/ EUA	Retrospectivo	1291	Sim	Não	Efeito protetor*
Rago <i>et al.</i> ²¹	2018/ Itália	Retrospectivo	640	Não	Não	Efeito protetor*
Lima <i>et al.</i> ¹³	2019/ Brasil	Retrospectivo	153	Sim	Sim	Efeito protetor*
Trimboli <i>et al.</i> ¹⁴	2019/ Itália	Retrospectivo	239	Não	Não	Efeito protetor*

*Efeito protetor: Pacientes com CDT que apresentavam diagnósticos citológicos com menor probabilidade de malignidade (Bethesda I a IV) no pré-operatório tiveram evolução mais favorável.

Desta forma, apesar de existirem alguns estudos com o objetivo de esclarecer o valor prognóstico da análise citológica, os resultados ainda são controversos. Outro aspecto importante é que se faz necessária uma avaliação da evolução dos pacientes à luz do novo sistema de classificação proposto pelo *guideline* mais recente da ATA⁷, o qual tem se mostrado eficiente no seguimento dos pacientes^{22,23}.

JUSTIFICATIVA

O CDT vem aumentando de incidência e seu diagnóstico é realizado, predominantemente, pela análise citológica de lesões nodulares tireoidianas, com a utilização da classificação de Bethesda, a qual apresenta variabilidade considerável na previsão de malignidade e valor prognóstico controverso. Assim, faz-se necessário avaliar, à luz das ferramentas de seguimento mais atuais da ATA⁷, o impacto dos diagnósticos citológicos pré-operatórios não indicativos de malignidade na evolução de pacientes com CDT. Além disso, é interessante que se avalie a experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) na condução desses pacientes.

HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é de que os pacientes tireoidectomizados devido a CDT, cujos nódulos tireoidianos apresentaram diagnósticos citológicos pré-operatórios não indicativos de malignidade (classes I a IV de Bethesda), teriam evolução mais favorável do que os pacientes com diagnósticos suspeitos ou malignos (classes V ou VI).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi comparar pacientes com CDT, classificados de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório, quanto a estarem ou não livres da doença em um ano de seguimento e na última avaliação, bem como quanto ao tempo de sobrevida livre de doença.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, sendo aprovado (CAAE: 71719317.0.0000.5411 – Anexo I).

Delineamento

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, no qual foram comparados pacientes com CDT de acordo com seus diagnósticos citológicos pré-operatórios. Os casos foram agrupados, de acordo com a classificação de Bethesda⁵, em três grupos (classes I/II, classes III/IV e classes V/VI) e comparados quanto à evolução, bem como a vários parâmetros clínico-laboratoriais.

Seleção da amostra

Foram avaliados todos os 404 casos com diagnóstico anatomopatológico de CDT atendidos no HC-FMB, diagnosticados, tratados e acompanhados de acordo com protocolo específico²⁴ (Anexo II). Foram selecionados 108 pacientes puncionados a partir de 2009 e tireoidectomizados até dezembro de 2015, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão explicitados abaixo.

Crítérios de inclusão

Os critérios para inclusão no estudo foram: diagnóstico anatomopatológico de CDT; realização de PAAF a partir do ano de 2009 (ano da publicação da classificação de Bethesda)⁵ e previamente à cirurgia; diagnóstico citológico de acordo com a classificação de Bethesda⁵, tratamento com tireoidectomia total (TT) e radioiodoterapia (RIT) e tempo de seguimento pós-operatório mínimo de 24 meses.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos cujo nódulo puncionado para diagnóstico citológico foi diferente do nódulo diagnosticado no anatomopatológico como CDT, levando-se em consideração a localização e tamanho do nódulo descritos durante a punção e comparando-os com as mesmas características na análise anatomopatológica.

Parâmetros avaliados

A principal variável de interesse, neste estudo, foi o diagnóstico citológico obtido das lesões nodulares tireoidianas, de acordo com a classificação de Bethesda⁵, dividida em três grupos: classes I/II (não diagnóstica ou amostra insatisfatória / benigna), classes III/IV (com atipias ou lesão folicular de significado indeterminado / suspeita ou compatível com neoplasia folicular) e classes V/VI (suspeita de malignidade / compatível com malignidade). Os principais desfechos avaliados foram referentes à evolução dos pacientes, classificados quanto a estarem livres da doença ou não em um ano de seguimento e na última avaliação, bem como quanto ao tempo de sobrevida livre de doença. Também foram avaliados os seguintes parâmetros: idade no momento da cirurgia (anos); sexo (masculino, feminino); tempo decorrido entre a PAAF e a cirurgia (em meses); dados anatomopatológicos (tipo histológico, diâmetro tumoral, multicentricidade, tireoidite linfocítica, metástase linfonodal, cápsula tumoral, invasão de cápsula tumoral, invasão vascular, invasão perineural e invasão de partes moles); abordagem cirúrgica; realização de esvaziamento cervical; estadiamento AJCC/TNM¹¹ e quanto ao risco de recorrência (baixo, intermediário ou alto)⁷; pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-operatória (classificada como negativa, positiva cervical e à distância, de acordo com a ausência ou presença de captação visível nessas áreas à cintilografia), concentração da primeira tireoglobulina

estimulada (1ª TgS) pós operatória (ng/mL), detecção de anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg) pós-operatório; tratamento com radioiodo (1ª dose e dose acumulada, em mCi); e presença de metástases.

Punção aspirativa por agulha fina

A realização da PAAF, no HC-FMB à data da coleta de dados, era indicada para nódulos maiores ou iguais a 1cm ou que fossem menores, desde que com características suspeitas à US (e.g. microcalcificações, borramento de margens). Em casos de glândulas com múltiplas nodulações, os nódulos dominantes e aqueles com características suspeitas eram puncionados. Todas as PAAFs foram realizadas sob orientação ultrassonográfica, com agulha 23-gauge (25x6mm) acoplada a uma seringa de 10mL. O material obtido foi submetido à colorações Giemsa e Papanicolau e as lâminas foram avaliadas sempre pelo mesmo citopatologista, classificando-as segundo o sistema de Bethesda⁵.

Dados anatomopatológicos

O diagnóstico histopatológico das neoplasias tireoidianas foi realizado conforme previamente descrito¹¹. O processamento usual do material no HC-FMB compreende a fixação das amostras cirúrgicas em solução de formol a 10% tamponada. Após 48h, todos os nódulos são identificados e montados em blocos de parafina, prosseguindo-se a coloração com hematoxilina e eosina.

Abordagem cirúrgica

De acordo com o protocolo de tratamento do Serviço de Cabeça e Pescoço do HC-FMB, adotado desde 2009, a TT em um tempo é o tratamento de escolha para os pacientes com diagnóstico citológico pré-operatório de CDT (Bethesda VI) ou suspeito (Bethesda V), bem como para os casos de bócio multinodular com citologia sugestiva de neoplasia folicular (Bethesda IV). Já a tireoidectomia parcial costuma ser realizada nos pacientes com nódulos únicos, maiores ou iguais à 4cm e com citologia benigna (Bethesda II), citologia com atipias de significado indeterminado (Bethesda III) ou sugestiva de neoplasia folicular (Bethesda IV). Nas peças cirúrgicas encaminhadas para análise anatomopatológica em que foi acusado o diagnóstico de CDT, a TT é realizada em um segundo tempo. Os casos que apresentaram citologia não diagnóstica (Bethesda I) foram submetidos à tireoidectomia devido a elevada suspeição clínica ou ultrassonográfica, ou ainda pela presença de queixas compressivas. Neste estudo, foram consideradas a TT em um ou dois tempos.

A dissecação de linfonodos do compartimento central tem sido realizada com maior frequência em pacientes com diagnóstico pré-operatório de CDT, evidenciado por diagnóstico citológico classe VI de Bethesda, com estadiamento T3 ou T4, com idade igual ou maior que 45 anos, ou ainda com evidência clínica, citológica ou radiológica de metástase em cadeias laterais. Neste estudo, os pacientes foram classificados quanto a esta variável como submetidos ou não ao esvaziamento cervical.

Estadiamento quanto ao risco de recorrência e de morte

Os pacientes com CDT foram classificados quanto ao risco de recorrência, de acordo com o proposto pela ATA⁷, como de baixo, intermediário ou alto risco.

Para estadiamento quanto ao risco de morte, foi utilizado a 7^a. edição do sistema de classificação da AJCC/TNM¹¹, com os pacientes tendo sido classificados como estadios I a IVc.

Radioiodoterapia (RIT)

Os pacientes foram avaliados quanto a dose inicial e cumulativa do radioisótopo iodo-131 (¹³¹I; em mCi) empregada no tratamento.

Desfechos

Os principais desfechos avaliados foram o *status* dos pacientes após um ano do tratamento inicial e na última avaliação, a sobrevida doença-específica e a livre de doença, além do tempo de seguimento.

Os pacientes foram classificados quanto ao *status* em relação ao CDT, considerando-se a resposta à terapia avaliada 1 ano após o tratamento inicial (TT + RIT), de acordo com o proposto pelo último *guideline* da ATA, que considera quatro respostas possíveis: excelente, bioquímica incompleta, estrutural incompleta e indeterminada⁷. Foi considerado como livre de doença (LD) o paciente com resposta excelente e como portador de CDT persistente/recorrente (não-livre de doença - NLD) o paciente com resposta bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada naquele momento. Os pacientes foram ainda classificados quanto ao *status* em relação ao CDT, considerando-se a resposta à terapia na última avaliação, de acordo com os mesmos critérios expostos anteriormente.

O tempo de seguimento, em meses, foi considerado como o intervalo entre a TT e a data da última consulta. O tempo de sobrevida livre de doença, em meses, foi definido como o intervalo entre a TT e a data da eventual persistência/recorrência ou da última consulta. Além disso, foi calculado o tempo de sobrevida livre de doença relativo, considerando-se a porcentagem do tempo em que os pacientes se encontravam livres da doença, em relação ao tempo total de seguimento.

Análise estatística

Os dados foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e submetidos à análise estatística por meio dos programas computacionais SPSS/Windows® (versão 21) e SAS® (versão 9.4). As variáveis numéricas foram descritas como médias e desvios-padrões. Para as análises de associação entre os grupos e as variáveis foi utilizada a ANOVA, seguida de Tukey, para as comparações múltiplas com distribuição normal. Para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica, foi ajustado um modelo linear generalizado com distribuição gama. Para as variáveis categóricas foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário, sendo realizado teste de proporção quando encontradas diferenças estatísticas entre os grupos. Foram traçadas curvas de Kaplan-Meier, em função do diagnóstico citológico pré-operatório, para a análise de sobrevida livre de doença. As variáveis foram submetidas ao teste de regressão logística univariada para avaliação de associação com os desfechos: (a) LD em 1 ano de seguimento; (b) LD na última avaliação. A partir das análises de associação e de regressão logística univariada, foram selecionadas as variáveis independentes com $p < 0,25$ para construção dos modelos de regressão logística multivariados, considerando-se ainda o valor do VIF (*variance influence fator*) < 2 dentre as variáveis no modelo multivariado como ausência de colinearidade no modelo. Assim, para o desfecho LD em 1 ano foi

construído um modelo incluindo as variáveis: idade, diagnóstico citológico (Bethesda), multicentricidade, anti-Tg detectável e risco de recorrência. As variáveis 1ª dose e dose acumulada de ^{131}I , metástase linfonodal, invasão angiolinfática, invasão de partes moles, concentração da 1ª TgS pós-operatória e PCI pós-operatória positiva em região cervical apresentaram colinearidade com o risco de recorrência e as variáveis realização da TT em 1 tempo, realização de esvaziamento cervical, tempo entre a PAAF e a TT apresentaram colinearidade com o diagnóstico citológico (Bethesda) e não foram incluídas neste modelo. As variáveis invasão perineural e metástase à distância geraram a separação dos dados e também não foram incluídas no modelo. Para o desfecho LD na última avaliação, foi construído um modelo incluindo as variáveis: tipo de carcinoma, presença de cápsula tumoral, invasão perineural e *status* LD em 1 ano. Não foram incluídas as variáveis idade, realização de esvaziamento cervical, metástase linfonodal, invasão vascular, invasão de partes moles, 1ª dose e dose acumulada de ^{131}I , tempo entre a PAAF e a TT, concentração da 1ª TgS pós-operatória, PCI pós-operatória positiva em região cervical e risco de recorrência por apresentarem colinearidade com o *status* LD em 1 ano. A variável metástase à distância não foi incluída neste modelo por gerar a separação total dos dados.

Foi traçada a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) para avaliar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos valores de TgS pós-operatórios na avaliação prognóstica do *status* da doença em 1 ano e na última avaliação.

Foi ainda realizada análise de regressão linear multivariada entre as variáveis quantitativas e o desfecho “porcentagem de tempo livre de doença”. Também foi

realizada análise de associação entre a dose acumulada de ^{131}I e o estadiamento TNM. Foi considerado $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Observados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 108 casos de pacientes com CDT (Figura 1), dos quais 69 apresentavam diagnósticos citológicos classes V/VI (63,9%), 25 classes III/IV (23,1%) e 14 classes I/II (13%).

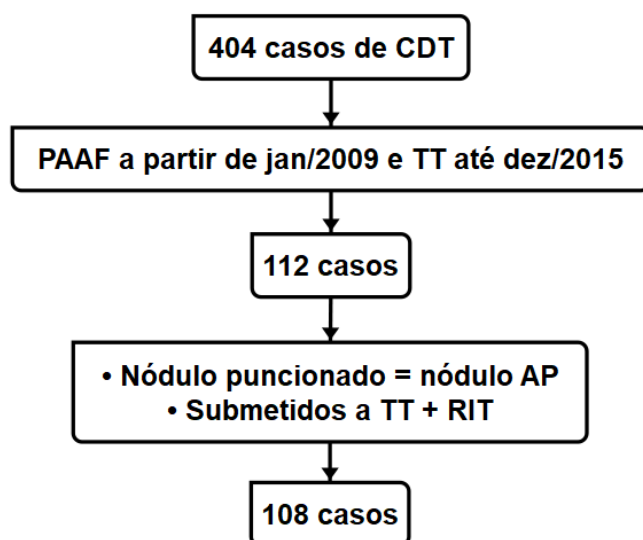


Figura 1. Fluxograma ilustrando o procedimento de seleção da amostra.

AP: anatomopatológico; CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; PAAF: punção aspirativa por agulha fina; RIT: radioiodoterapia; TT: tireoidectomia total.

A Tabela 3 contém os dados clínicos e cito-histológicos, enquanto a Tabela 4 apresenta os dados laboratoriais e evolutivos dos pacientes incluídos. Foi observado um óbito provocado pelo CDT e esse número limitado inviabilizou a realização de análise da sobrevida doença-específica.

Tabela 3. Dados clínicos e cito-histológicos dos 108 pacientes incluídos.

Dados	
Sexo Feminino[†]	94 (87,0)
Idade (anos)[§]	49,62 ± 15,6
Diagnóstico citológico[†]	
<i>I</i>	3 (2,8)
<i>II</i>	11 (10,2)
<i>III</i>	12 (11,1)
<i>IV</i>	13 (12,0)
<i>V</i>	31 (28,7)
<i>VI</i>	38 (35,2)
TT[†]	
<i>Em 1 tempo</i>	91 (84,3)
<i>Em 2 tempos</i>	17 (15,7)
Esvaziamento cervical[†]	61 (56,5)
Tempo entre PAAF e TT (meses)[§]	4,95 ± 6,1
Subtipo histológico[†]	
<i>Carcinoma folicular, variante oncocítica</i>	4 (3,7)
<i>Carcinoma folicular</i>	3 (2,8)
<i>Carcinoma papilífero, variante folicular</i>	39 (36,1)
<i>Carcinoma papilífero, variante clássica</i>	57 (52,8)
<i>Carcinoma papilífero, variante oncocítica</i>	4 (3,7)
<i>Carcinoma papilífero, variante sólida</i>	1 (0,9)
Maior diâmetro tumoral (cm)[§]	1,90 ± 1,5
Multicentricidade[†]	60 (55,6)
Tireoidite linfocítica[†]	42 (38,9)
Metástase linfonodal[†]	31 (28,7)
Cápsula tumoral[†]	25 (23,2)
Invasão capsula tumoral[†]	13 (12,0)
Invasão vascular[†]	25 (23,1)
Invasão perineural[†]	4 (3,7)
Invasão de partes moles[†]	20 (18,5)

[†]n (%); [§]média ± desvio padrão. cm = centímetros; TT = tireoidectomia total.

Tabela 4. Estadiamento, dados laboratoriais, terapêuticos e evolutivos dos 108 pacientes incluídos.

Dados	
Estadiamento AJCC/TNM (7ª edição)[†]	
<i>I</i>	73 (67,6)
<i>II</i>	13 (12,0)
<i>III</i>	14 (13,0)
<i>IV</i>	8 (7,4)
Risco de recorrência (ATA 2015)[†]	
<i>Baixo</i>	59 (54,6)
<i>Intermediário</i>	31 (28,7)
<i>Alto</i>	18 (16,7)
1ª PCI pós-operatória[†]	
<i>Negativa</i>	11 (10,2)
<i>Positiva em região cervical</i>	90 (83,3)
<i>Positiva em região cervical e à distância</i>	6 (5,6)
Concentração da 1ª TgS pós-operatória (ng/mL)[§]	19,10 ± 61,5
1ª Anti-Tg pós-operatória[†]	
<i>Detectável</i>	18 (16,7)
<i>Indetectável</i>	90 (83,3)
1ª Dose de ¹³¹I (mCi)[§]	145,36 ± 55,3
Dose acumulada de ¹³¹I (mCi)[§]	152,76 ± 83,4
Livre de doença 1 ano[†]	
<i>Sim</i>	65 (60,2)
<i>Não</i>	43 (39,8)
Metástase[†]	
<i>Linfonodos</i>	26 (24,1)
<i>Linfonodos e pulmão</i>	2 (1,9)
<i>Linfonodos, pulmão e baço</i>	1 (0,9)
<i>Pulmão</i>	2 (1,9)
Óbito[†]	1 (0,9)
Livre de doença na última avaliação[†]	
<i>Sim</i>	71 (65,7)
<i>Não</i>	37 (34,3)
Livre durante todo o seguimento[†]	
<i>Sim</i>	54 (50,0)
<i>Não</i>	54 (50,0)
Tempo (meses) livre de doença[§]	32,99 ± 26,3
Tempo (meses) total de seguimento (TT à última consulta)[§]	49,06 ± 16,7
Tempo (%) livre de doença em relação ao total[§]	63,7 ± 43,2

[†]n (%); [§]média ± desvio padrão. AJCC = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg = anti-tireoglobulina; mCi = miliCurie; ng/mL = nanogramas por mililitro; PCI = pesquisa de corpo inteiro; TgS = tireoglobulina estimulada.

A TT em um tempo foi realizada em 98,5% das classes V/VI, em 60% das classes III/IV e em 57,1% das classes I/II ($V/VI > III/IV = I/II$; $p < 0,0001$). O esvaziamento cervical foi realizado em 72,4% das classes V/VI, sendo significativamente maior que os 28% realizados nas classes III/IV e que os 28,5% realizados nas classes I/II ($V/VI > III/IV = I/II$; $p < 0,0001$). Os grupos diferiram quanto ao tempo, em meses [média ($\pm$ DP)], decorrido entre a PAAF e a TT: 2,35 ($\pm$ 2,48) para as classes V/VI, 7,32 ($\pm$ 6,34) para as classes III/IV e 13,36 ($\pm$ 8,9) para as classes I/II ($V/VI < III/IV < I/II$; $p < 0,0001$). Também houve diferença com relação às concentrações da 1ª TgS [em ng/mL; média ($\pm$ DP)] detectável no pós-operatório, as quais foram maiores nas classes V/VI [36,25 ($\pm$ 88,53)] e I/II [34,99 ($\pm$ 93,5)] do que nas classes III/IV [3,44 ($\pm$ 3,13); $p < 0,0001$]. No grupo I/II, houve um caso (diagnóstico citológico classe II) com 1ª TgS >300 ng/mL, que apresentava metástase pulmonar previamente ao diagnóstico histológico. Excluído este caso, a média da concentração da 1ª TgS do grupo I/II passaria a ser de 5,79 ($\pm$ 7,74) ng/mL, sendo menor que a do grupo V/VI, não diferindo da do grupo III/IV. Para as demais variáveis avaliadas, não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre os grupos de pacientes, de acordo com o diagnóstico citológico, quanto às variáveis estudadas.

Variável	Grupo citológico [†]			p
	I/II 14 (13)	III/IV 25 (23,1)	V/VI 69 (63,9)	
Sexo Feminino[†]	11 (78,5)	20 (80)	63 (91,3)	0,2122
Idade (anos)[§]	49,93 ± 18,68	48,68 ± 16,42	49,9 ± 14,92	0,9439
TT em 1 tempo[†]	8 (57,1) ^a	15 (60) ^a	68 (98,5) ^b	<0,0001
Esvaziamento cervical[†]	4 (28,5) ^a	7 (28) ^a	50 (72,4) ^b	<0,0001
Carcinoma papilífero[†]	13 (92,8)	21 (84)	67 (97,1)	0,074
Multicentricidade[†]	8 (61,5)	12 (48)	40 (59,7)	0,5669
Tireoidite linfocítica[†]	5 (35,7)	13 (52)	24 (57,1)	0,3077
Metástase linfonodal[†]	3 (21,4)	4 (16)	24 (34,8)	0,1670
Cápsula tumoral[†]	3 (21,43)	9 (36)	13 (18,8)	0,2161
Invasão de cápsula tumoral[†]	2 (14,3)	3 (12)	8 (11,6)	0,9609
Invasão angiolinfática[†]	3 (21,4)	6 (24)	16 (23,2)	0,9834
Invasão perineural[†]	2 (14,3)	0 (0)	2 (2,9)	0,0645
Invasão de partes moles[†]	3 (21,4)	1 (4)	16 (23,2)	0,1019
Estadiamento AJCC/TNM = I ou II[†]	12 (85,7)	21 (84)	53 (76,8)	0,6213
Baixo Risco de Recorrência[†]	9 (64,2)	17 (68)	33 (47,8)	0,3002
1ª PCI pós-operatória positiva em região cervical[†]	11 (78,5)	18 (72)	62 (89,8)	0,2703
1ª TgS pós-operatória detectável[†]	10 (83,3)	18 (85,7)	45 (77,5)	0,6955
1ª Anti-Tg pós-operatória detectável[†]	2 (15,3)	4 (16)	12 (17,4)	0,9767
Metástase à distância[†]	1 (7,1)	0(0)	4 (5,8)	0,4433
LD em 1 ano[†]	9 (64,29)	18 (72)	38 (55,07)	0,3155
LD na última avaliação[†]	10 (71,43)	15 (60)	46 (66,67)	0,7433
Maior diâmetro tumoral (cm)[§]	1,98 ± 2,14	2,12 ± 1,81	1,81 ± 1,2	0,6292
1ª dose de ¹³¹I (mCi)[§]	171,43 ± 80,18	134 ± 45	144,18 ± 51,81	0,1226
Dose acumulada de de ¹³¹I (mCi)[§]	171,43 ± 80,18	134 ± 45	155,78 ± 93,74	0,1626
Tempo entre PAAF e TT (meses)[§]	13,36 ± 8,9 ^c	7,32 ± 6,34 ^b	2,35 ± 2,48 ^a	<0,0001
Tempo de seguimento (meses)[§]	51,78 ± 17,73	50,44 ± 16,74	48,01 ± 16,64	0,6699
Tempo livre de doença (meses)[§]	34,57 ± 25,82	38,04 ± 26,66	30,84 ± 26,34	0,3841
Concentração da 1ª TgS (ng/mL)[§]	34,99 ± 93,5 ^b	3,44 ± 3,13 ^a	36,25 ± 88,53 ^b	<0,0001
Tempo livre de doença em relação ao total (%)[§]	65,53 ± 41,83	70,15 ± 43,72	61,12 ± 43,68	0,6485

[†]n (%); [§]média± desvio padrão; *p-valor obtido por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, por meio de ANOVA para as variáveis numéricas com distribuição normal e modelo linear generalizado com distribuição gama para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica; ^a, ^b, ^c diferença no teste de proporção entre grupos na comparação por colunas (b>a). Significância: p<0,05. AJCC = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg = anti-tireoglobulina; PAAF = punção aspirativa por agulha fina; PCI = pesquisa de corpo inteiro; mCi = miliCurie; ng/mL = nanogramas por mililitro; TgS = tireoglobulina estimulada; TT = tireoidectomia total.

Considerando-se o desfecho *status* da doença em 1 ano de seguimento (Tabela 6), observou-se que os NLD apresentavam média de idade inferior aos LD [44,53 ± 18,34 *versus* (vs) 52,98 ± 12,62 anos; p=0,0068]. Observou-se ainda que a TT em um tempo foi realizada em 95% dos NLD e em 76,9% dos LD (NLD > LD; p= 0,0101). A realização de EC também foi mais frequente no grupo NLD (69%) do que no LD (47,7%; p= 0,02), assim como a presença de metástase linfonodal (55,8% no grupo NLD e 10,8% no LD; p< 0,0001), de invasão perineural (9,3% no grupo NLD e nenhum caso no LD; p= 0,0122), de invasão de partes moles (30,2% no NLD e 10,8% no LD; p= 0,0108) e de metástase à distância (11,6% no NLD e nenhum caso no LD; p= 0,0049). O grupo NLD mostrou ainda maior percentual de casos com alto risco de recorrência (34,9%) do que o LD (4,6%; p< 0,0001). Por outro lado, maior percentual de casos LD (67,7%) do que NLD (34,9%) apresentaram baixo risco de recorrência (p< 0,0001). O grupo NLD também apresentou maior percentual de casos com primeira PCI positiva (88,4% dos pacientes NLD e 81,5% dos LD; p= 0,0432), além de ter recebido maiores doses de ¹³¹I, tanto durante o primeiro tratamento (175,55 ± 63,02 mCi no grupo NLD e 125,38 ± 38,65 mCi no LD; p< 0,0001) como quanto à dose acumulada (194,15 ± 111,95 mCi no grupo NLD e 125,38 ± 38,65 mCi no LD; p< 0,0001). As concentrações séricas médias da 1ª TgS foram maiores no grupo NLD do que no LD (64,34 ± 113,05 vs 2,63 ± 2,15 ng/mL; p< 0,0001). Já o grupo LD apresentou maiores tempos médios do que o NLD, tanto entre a PAAF e a realização da TT (5,77 ± 6,61 vs 3,74 ± 5,2 meses; p= 0,0278), como total de seguimento (51,69 ± 17,32 vs 45,09 ± 15,07 meses; p= 0,0346), tempo livre da doença (48,88 ± 19,07 vs 8,98 ± 14,98 meses; p< 0,0001) e percentual do tempo livre de doença (94 ± 17,2 vs 18,1 ± 27,7) (LD > NLD; p< 0,0001). Para as demais variáveis avaliadas, não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da associação entre as variáveis clínico-epidemiológicas e o *status* da doença em 1 ano de seguimento.

	Status em 1 ano de seguimento		p
	Livre da doença 65 (60,2 %)	Não livre da doença 43 (39,8 %)	
Sexo Feminino[†]	57 (86)	37 (87,6)	0,8032
Idade (anos)[§]	52,98 ± 12,62	44,53 ± 18,34	0,0068
Diagnóstico citológico (Bethesda)[†]			
I / II	9 (13,8)	5 (11,6)	0,733
III / IV	18 (27,6)	7 (16,2)	0,149
V / VI	38 (58,4)	31 (72)	0,137
TT realizada em 1 tempo[†]	50 (76,9)	41 (95,3)	0,0101
Esvaziamento cervical[†]	31 (47,6)	30 (69,7)	0,02
Carcinoma papilífero[†]	62 (95,3)	39 (90,7)	0,3328
Multicentricidade[†]	32 (49,2)	28 (65,1)	0,1039
Tireoidite linfocítica[†]	26 (40)	16 (37,2)	0,7709
Metástase linfonodal[†]	7 (10,7)	24 (55,8)	<0,0001
Cápsula tumoral[†]	15 (23)	10 (23,2)	0,9828
Invasão de cápsula tumoral[†]	6 (9,2)	7 (16,2)	0,2705
Invasão angiolinfática[†]	11 (16,9)	14 (32,5)	0,0593
Invasão perineural[†]	0 (0)	4 (9,3)	0,0122
Invasão de partes moles[†]	7 (10,7)	13 (30,2)	0,0108
Estadiamento AJCC/TNM = I ou II[†]	53 (81,5)	33 (76,7)	0,5448
Risco de Recorrência[†]			
Baixo	44 (67,6)	15 (34,8)	<0,0001
Intermediário	18 (27,6)	13 (30,2)	0,830
Alto	3 (4,6)	15 (34,8)	<0,0001
1ª PCI pós-operatória positiva em região cervical[†]	53 (81,5)	38 (88,3)	0,0432
1ª TgS pós-operatória detectável[†]	43 (75,4)	30 (88,2)	0,1382
1ª Anti-Tg pós-operatória detectável[†]	8 (12,5)	10 (23,2)	0,1448
Metástase à distância[†]	0 (0)	5 (11,6)	0,0049
Maior diâmetro tumoral (cm)[§]	1,90 ± 1,65	1,9 ± 1,22	0,9999
1ª dose de 131I (mCi)[§]	125,38 ± 38,65	175,55 ± 63,02	<0,0001
Dose acumulada de 131I (mCi)[§]	125,38 ± 38,65	194,15 ± 111,95	<0,0001
Tempo entre PAAF e TT (meses)[§]	5,77 ± 6,61	3,74 ± 5,21	0,0278
Concentração da 1ª TgS (ng/mL)[§]	2,63 ± 2,15	64,34 ± 113,05	<0,0001

(%); [§]média ± desvio padrão; *p-valor obtido por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, por meio de ANOVA para as variáveis numéricas com distribuição normal e modelo linear generalizado com distribuição gama para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica; Significância: p<0,05. AJCC = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg = anti-tireoglobulina; PAAF = punção aspirativa por agulha fina; PCI = pesquisa de corpo inteiro; mCi = miliCurie; ng/mL = nanogramas por mililitro; TgS = tireoglobulina estimulada; TT = tireoidectomia total. Análise de regressão logística univariada para o desfecho "Livre da doença em 1 ano de seguimento" encontra-se no anexo III.

Na análise de regressão logística multivariada para o mesmo desfecho, o risco de recorrência persistiu como negativamente associado (OR= 0,32; 95%IC: 0,171 – 0,599; $p < 0,001$). As demais variáveis não apresentaram associação (Tabela 7).

Tabela 7. Análise de regressão logística multivariada com fatores que permitem prever o desfecho "Estar livre de doença em um ano de seguimento".

	OR	IC	p	VIF
Idade	1,027	0,997 - 1,057	0,08	1,103
Diagnóstico citológico (Bethesda)	0,822	0,426 - 1,585	0,559	1,016
Multicentricidade	0,55	0,219 - 1,378	0,202	1,043
Anti-Tg detectável	0,383	0,116 - 1,266	0,116	1,014
Risco de recorrência	0,32	0,171 - 0,599	<0,001	1,08

*p-valor obtido por meio de Regressão Logística Multivariada. Significância: $p < 0,05$. IC= Intervalo de confiança; OR=Odds Ratio; VIF= Variance Inflation Factor. A tabela com a descrição do processo de seleção das variáveis para este modelo encontra-se no anexo IV.

Como, na análise de associação, a 1ª TgS pós-operatória se associou ao diagnóstico citológico e ao desfecho “LD em um ano de seguimento”, construiu-se curva ROC (Figura 2). Nesta, o valor de corte de 4,65 ng/mL apresentou sensibilidade de 72,4% (95%IC: 0,525 – 0,865), especificidade de 79% (95%IC: 0,635 – 0,894), Valor Preditivo Positivo 70% (95%IC: 0,504 – 0,845) e Valor Preditivo Negativo de 80,9% (95%IC: 0,653 – 0,908) com uma área sob a curva de 0,8212 (95%IC: 0,8212 - 0,9311) para prever se o paciente estaria ou não livre de doença em 1 ano de seguimento. A Tabela 8 corresponde à tabela de contingência para determinação dos valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

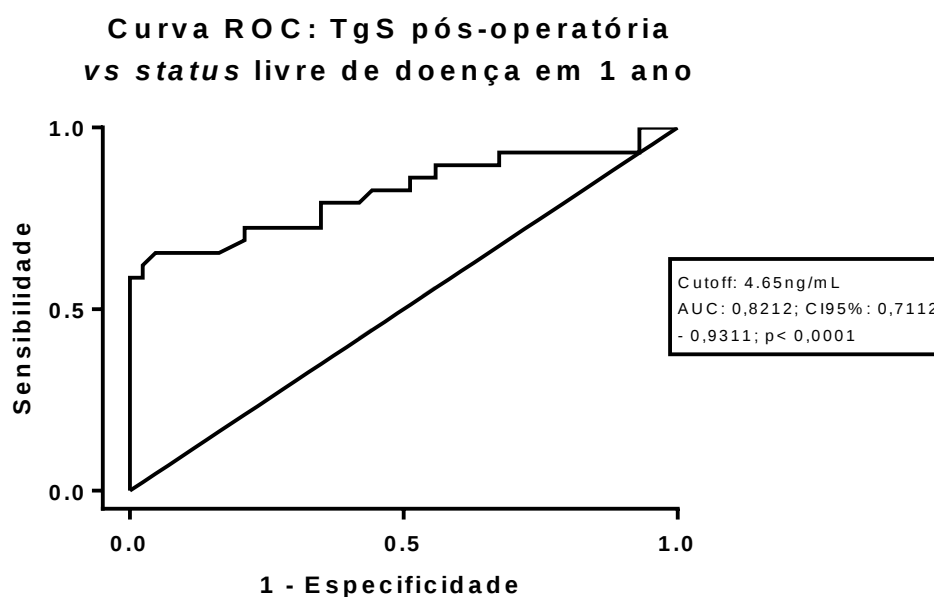


Figura 2. Curva ROC para a concentração da 1^a. TgS capaz de indicar se os pacientes estariam ou não livres da doença em 1 ano de seguimento (TgS = 4,65 ng/mL, área sob a curva = 0,8212, $p < 0,0001$).

Tabela 8. Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação entre a 1^a TgS pós-operatória e o status clínico em 1 ano de seguimento.

1 ^a TgS Pós-operatória	Doentes em 1 ano		Total
	Sim	Não	
≥ 4,65ng/mL (positivo)	21	9	30
< 4,65ng/mL (negativo)	8	34	42
Total	29	43	72

Considerando-se o desfecho *status* da doença na última avaliação (Tabela 9), observou-se que os NLD apresentavam média de idade inferior aos LD ($43,97 \pm 19,96$ vs $52,56 \pm 11,97$ anos; $p = 0,0062$). Observou-se ainda que a realização de EC foi maior no grupo NLD em relação ao LD (72,9% vs 47,8%; $p = 0,0126$), fato também observado para a presença de metástase linfonodal (56,7% no grupo NLD vs 14% no LD; $p < 0,0001$), invasão angiolinfática (35,1% no NLD vs 16,9% no LD; $p = 0,033$), presença

de invasão de partes moles (35,1% no NLD vs 9,8% no LD; $p= 0,0013$) e presença de metástase à distância (13,5% no NLD e nenhum caso no LD; $p= 0,0015$). O grupo NLD mostrou ainda maior percentual de casos com alto risco de recorrência (35,1%) do que o LD (7%; $p< 0,001$). Por outro lado, maior percentual de casos LD (64,7%) apresentaram baixo risco de recorrência (35,14%) em relação ao NLD (35,1%; $p< 0,002$). O grupo NLD apresentou tanto maior percentual de TgS detectável na 1ª avaliação pós-operatória (100% vs 70,4%; $p= 0,0009$), quanto maiores concentrações da 1ª TgS ($64,19 \pm 113,14$ vs $2,73 \pm 2,25$ ng/mL; $p< 0,0001$). Com relação à RIT, o grupo NLD recebeu maiores doses que o LD, tanto no primeiro tratamento ($172,93 \pm 70,30$ vs $130,99 \pm 39,7$ mCi; $p< 0,0001$), quanto à dose acumulada ($194,55 \pm 122,35$ vs $130,99 \pm 39,7$ mCi; $p< 0,0001$). Dentre os pacientes que estavam livres de doença na última avaliação, 80,3% estavam livres da doença em 1 ano de seguimento, contra 21,6% no grupo NLD ($p< 0,0001$). O grupo LD apresentou maior tempo entre a PAAF e a realização da TT ($5,63 \pm 6,69$ vs $3,68 \pm 4,75$ meses; $p< 0,0001$), maior tempo total em que os pacientes se encontravam livres de doença ($46,35 \pm 19,91$ no LD vs $7,35 \pm 15,95$ meses; $p< 0,0001$) e percentual de tempo livre de doença em relação ao tempo total de seguimento ($90,2 \pm 21,1$ no LD vs $13,2 \pm 26,2$ meses; $p< 0,0001$). Para as demais variáveis avaliadas, não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Avaliação da associação entre as variáveis clínico-epidemiológicas e o desfecho “Livre de doença na última avaliação”.

	Status na última avaliação		p
	Livre de doença 71 (65,7 %)	Não livre de doença 37 (34,3 %)	
Sexo Feminino[†]	61 (85,9)	33 (89,1)	0,6307
Idade (anos) [§]	52,56 ± 11,97	43,97 ± 19,96	0,0062
Diagnóstico citológico (Bethesda) [†]			
I / II	10 (14)	4 (10,8)	0,618
III / IV	15 (21,1)	10 (37,0)	0,501
V / VI	46 (64,7)	23 (62,1)	0,788
TT realizada em 1 tempo[†]	58 (81,6)	33 (89,1)	0,3098
Esvaziamento cervical[†]	34 (47,8)	27 (72,9)	0,0126
Carcinoma papilífero[†]	68 (95,7)	33 (89,1)	0,1871
Multicentricidade[†]	39 (54,9)	21 (56,7)	0,8561
Tireoidite linfocítica[†]	33 (46,4)	9 (24,3)	0,025
Metástase linfonodal[†]	10 (14)	21 (56,7)	<0,0001
Cápsula tumoral[†]	14 (19,7)	11 (29,7)	0,2417
Invasão de cápsula tumoral[†]	8 (11,2)	5 (13,5)	0,7335
Invasão angiolinfática[†]	12 (16,9)	13 (35,1)	0,033
Invasão perineural[†]	1 (1,4)	3 (8,1)	0,0802
Invasão de partes moles[†]	7 (9,8)	13 (35,1)	0,0013
Estadiamento AJCC/TNM = I ou II[†]	57 (80,2)	29 (78,3)	0,8157
Risco de Recorrência[†]			
Baixo	46 (64,7)	13 (35,1)	0,002
Intermediário	20 (28,1)	11 (29,7)	0,866
Alto	5 (7)	13 (35,1)	0,001
1ª PCI pós-operatória positiva em região cervical[†]	64 (90,1)	29 (87,8)	0,7398
1ª TgS pós-operatória detectável[†]	43 (70,4)	30 (100)	0,0009
1ª Anti-Tg pós-operatória detectável[†]	10 (14)	8 (22,2)	0,2877
Metástase à distância[†]	0 (0,0)	5 (13,5)	0,0015
LD em 1 ano[†]	57 (80,3)	8 (21,6)	<0,0001
Maior diâmetro tumoral (cm) [§]	1,86 ± 1,62	1,99 ± 1,22	0,6254
1ª dose de 131I (mCi) [§]	130,99 ± 39,7	172,93 ± 70,3	<0,0001
Dose acumulada de 131I (mCi) [§]	130,99 ± 39,7	194,55 ± 122,35	<0,0001
Tempo entre PAAF e TT (meses) [§]	5,63 ± 6,69	3,68 ± 4,75	<0,0001
Tempo de seguimento (meses) [§]	50,75 ± 17,5	45,84 ± 14,75	0,1291
Tempo livre de doença (meses) [§]	46,35 ± 19,91	7,35 ± 15,95	<0,0001
Concentração da 1ª TgS (ng/mL) [§]	2,73 ± 2,25	64,19 ± 113,14	<0,0001
Tempo livre de doença em relação ao total (%)[§]	90,2 ± 21,1	13,2 ± 26,2	<0,0001

[†]n (%); [§]média±desvio padrão; *p-valor obtido por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, por meio de ANOVA para as variáveis numéricas com distribuição normal e modelo linear generalizado com distribuição gama para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica; Significância: p<0,05. AJCC = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg = anti-tireoglobulina; LD = livre da doença; PAAF = punção aspirativa por agulha fina; PCI = pesquisa de corpo inteiro; mCi = millicurie; ng/mL = nanogramas por mililitro; TgS = tireoglobulina estimulada; TT = tireoidectomia total. Análise de regressão logística univariada para o desfecho “Livre da doença na última avaliação” encontra-se no anexo V.

Na análise de regressão logística multivariada, o *status* LD em 1 ano de seguimento associou-se positivamente ao desfecho LD na última avaliação (OR: 15,179; 95%IC: 5,108 – 42,605; $p < 0,001$). As demais variáveis não apresentaram associação com o desfecho (Tabela 10).

Tabela 10. Análise de regressão logística multivariada para prever pacientes que estariam livres de doença na última avaliação.

	OR	IC	p	VIF
Tipo de carcinoma	0,539	0,0778 - 3,735	0,531	1,069
Cápsula tumoral	0,484	0,147 - 1,599	0,234	1,071
Invasão perineural	0,771	0,0689 - 8,629	0,833	1,092
LD em 1 ano	15,179	5,408 - 42,605	<0,001	1,078

*p-valor obtido por meio de Regressão Logística Multivariada. Significância: $p < 0,05$. IC= Intervalo de confiança; LD = Livre de doença; OR=Odds Ratio; VIF= Variance Inflation Factor.

A tabela com a descrição do processo de seleção das variáveis para este modelo encontra-se no anexo VI.

Assim como realizado para o desfecho “*status* da doença em 1 ano de seguimento”, construiu-se curva nova ROC para avaliar a capacidade da concentração da 1ª TgS em prever o desfecho “*status* da doença na última avaliação”. Nesta análise, também foi encontrado o valor de corte de 4,65 ng/mL com sensibilidade de 72,4% (95%IC: 0,525 – 0,865), especificidade de 79% (95%IC: 0,635 – 0,894), Valor Preditivo Positivo 70% (95%IC: 0,504 – 0,845) e Valor Preditivo Negativo de 80,9% (95%IC: 0,653 – 0,908) com uma área sob a curva de 0,8039 para prever se o paciente estaria ou não livre de doença na última avaliação (anexo V).

Considerando-se a porcentagem do tempo em que os pacientes se encontravam livres da doença, em relação ao tempo de seguimento total, foi observado que a dose acumulada de ^{131}I foi inversamente proporcional a este ($p=$

0,0052). As demais variáveis avaliadas não mostraram associação a este desfecho (Tabela 11).

Tendo em vista o achado de associação entre a dose acumulada de ^{131}I e o menor tempo livre de doença, foi realizada análise associando doses maiores de ^{131}I a estadios mais avançados do CDT (Anexo VII).

Tabela 11. Relação entre variáveis quantitativas e o desfecho quantitativo “porcentagem de tempo livre de doença”.

	E	p*
Idade	0,24410	0,4096
Tempo entre PAAF e TT	0,87794	0,3321
Maior diâmetro tumoral	4,35662	0,1984
Concentração da 1ª TgS	-0,10424	0,1750
Dose acumulada de ^{131}I	-0,31894	0,0052

*p-valor obtido por meio de Regressão Linear Multivariada. Significância: $p < 0,05$. E= Estimativa; PAAF = punção aspirativa por agulha fina; TgS = Tireoglobulina estimulada; TT = tireoidectomia total.

Com relação à sobrevida livre de doença, comparando-se os grupos de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório, as curvas de Kaplan-Meier (Figura 3) não mostraram diferenças entre os 3 grupos (Log-Rank $p=0,9048$; Wilcoxon $p=0,7789$).

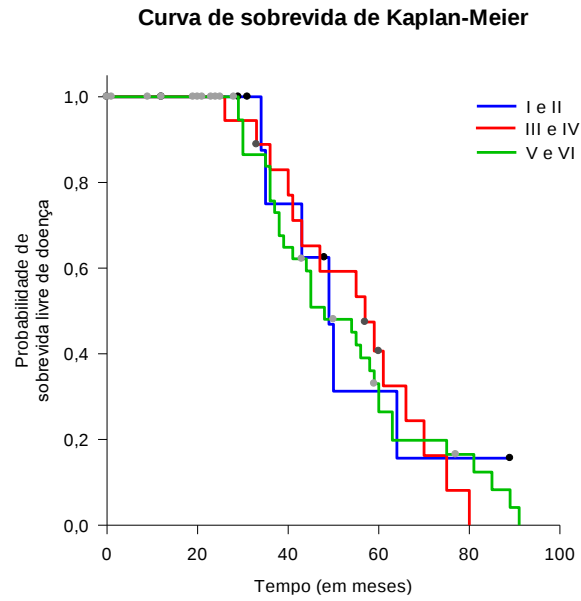


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para análise de sobrevida livre de doença, de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório (Log-Rank $p=0,9048$; Wilcoxon $p=0,7789$).

DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que os diagnósticos citológicos classes V e VI associaram-se a abordagem cirúrgica mais precoce e agressiva, sem, contudo, impactar na evolução dos pacientes com CDT quanto aos desfechos LD em 1 ano, LD na última avaliação ou tempo de sobrevida livre de doença. Esses resultados, bem como outros achados interessantes deste estudo encontram-se discutidos a seguir.

Percentual de diagnósticos citológicos não indicativos de malignidade

Dentre os pacientes com CDT avaliados neste trabalho, 63,9% apresentaram diagnósticos citológicos classes V e VI, ou seja, suspeitos ou compatíveis com malignidade. Aproximadamente 23% apresentaram citologias classes III ou IV e 13% classes I e II. Chama a atenção o relativo baixo percentual (2,8%) de diagnóstico compatível com material insuficiente, o que poderia ser justificado pela forma de abordagem do serviço durante o procedimento de PAAF, a qual é sempre realizada guiada por US, com o material recém obtido sendo checado por profissional experiente na área. O achado de que cerca de 36% dos casos de CDT apresentaram diagnósticos citológicos pré-operatórios diferentes das classes V e VI de Bethesda estão de acordo com outros estudos^{25,16}, diferindo apenas de Lima e colaboradores¹³, que encontraram um inesperado elevado percentual de diagnósticos citológicos com menor probabilidade de malignidade (classes I a IV): cerca de 65%, sendo que um total de 29,4% correspondeu à classe II, o que difere em muito do encontrado no presente estudo, que foi de 10,2%.

Dessa forma, o percentual de casos com diagnósticos citológicos pré-operatórios não indicativos de malignidade, em pacientes com CDT, tem apresentado uma grande variabilidade entre os diferentes estudos. Dentre os fatores responsáveis por essa variação poderiam ser citados a falta de reavaliação de diagnósticos

citológicos antigos, bem como a não padronização quanto à avaliação de materiais de arquivo, além de características próprias dos serviços, tais como metodologia utilizada no procedimento de coleta da amostra, taxas gerais de malignidade e *expertise* dos patologistas. Além disso, é importante ressaltar que os próprios critérios para a indicação da tireoidectomia nos casos com diagnósticos citológicos classes I-IV poderiam interferir nesses percentuais.

Diagnóstico citológico, status clínico e sobrevida livre de doença

Não identificamos associação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e o *status* clínico dos pacientes, utilizando a classificação dinâmica de risco. Da mesma forma, o diagnóstico citológico não se associou à sobrevida livre da doença, corroborando com os achados de outros estudos^{16,18,19}, apesar dos parâmetros utilizados para avaliação da sobrevida livre de doença aplicados por tais autores não serem exatamente aqueles preconizados pela ATA⁷. Por outro lado, os presentes resultados diferem do que foi relatado por outros estudos^{13,17,21}, que sugerem um efeito protetor do diagnóstico citológico não-maligno na evolução dos pacientes.

Dessa forma, há ainda grande controvérsia na literatura sobre o impacto da citologia na evolução dos pacientes, sendo que a padronização dos sistemas de classificação de risco e de resposta ao tratamento certamente facilitará a comunicação multicêntrica, podendo vir a contribuir para a resolução das dúvidas existentes.

Tempo entre a PAAF e a terapia cirúrgica

Em nosso estudo, observou-se associação entre diagnóstico citológico suspeito ou maligno (classes V e VI) e a realização da terapia cirúrgica mais precocemente, corroborando com os achados de García-Pascual e colaboradores¹⁶. De fato, o diagnóstico citológico pré-operatório, por meio da PAAF, poderia impactar na velocidade e, talvez na agressividade da abordagem cirúrgica. Porém, o impacto desse diagnóstico na evolução dos pacientes ainda é controverso. Em um primeiro momento, a abordagem mais precoce de doenças neoplásicas pareceria associada a melhor evolução dos casos. Contudo, conforme já avaliado por outros autores¹⁹ o diagnóstico precoce do CDT por meio da PAAF, apesar de encurtar o tempo entre a detecção do nódulo e a tireoidectomia, não interfere na evolução dos pacientes.

Nesse contexto, há um movimento crescente em países desenvolvidos para a realização do seguimento ativo de pacientes com nódulos com diagnósticos citológicos malignos, ou seja, classes V ou VI, e de tamanho <1,5cm, sem que sejam submetidos a nenhuma intervenção cirúrgica^{26,27}. Para tanto, os pesquisadores sugerem um acompanhamento seriado a cada 6 a 12 meses com avaliação imagenológica por um radiologista experiente, contando, preferencialmente, com o mesmo radiologista nas reavaliações. Nas condições reportadas por tais autores, poucos tumores apresentaram crescimento maior que 3mm em 5 anos, sendo esse crescimento tumoral o parâmetro para a intervenção cirúrgica^{26,27}. Todavia, tal conduta ainda não se aplica a nossa realidade, dadas às limitações para a obtenção de exames radiológicos seriados nas condições propostas. A longo prazo, poderia ser uma alternativa para redução de riscos anestésicos-cirúrgicos e gastos desnecessários, tendo em vista que se estima uma redução de 4,1 vezes nos custos financeiros a partir da realização do acompanhamento ativo²⁶.

Abordagem cirúrgica

No presente estudo, observou-se associação entre diagnóstico citológico classes V ou VI e realização de TT em 1 tempo, corroborando com os achados de García-Pascual e colaboradores¹⁶. Já os pacientes com citologias não sugestivas de malignidade (I a IV) foram menos submetidos à TT em 1 tempo, tendo sido reoperados após o diagnóstico histológico de câncer, sem que essa abordagem impactasse na sobrevida livre de doença. Nesse sentido, a extensão da abordagem cirúrgica vem sendo objeto de discussão no mundo todo. De acordo com as diretrizes mais recentes da ATA⁷, os pacientes com tumores de risco de recorrência baixo ou intermediário (<4 cm, sem extensão extratireoidiana, metástase linfonodal, história familiar de câncer de tireoide ou que tenham sido previamente submetidos à radioterapia), poderiam ser candidatos a lobectomia tireoidiana como alternativa à TT. A tireoidectomia parcial apresenta como vantagens a redução do risco de hipoparatiroidismo e de lesão dos nervos laríngeo superior e recorrente¹⁹. Todavia, tais complicações também estão associadas com a experiência do cirurgião¹⁹, sendo que o índice de complicações aumenta para as cirurgias de totalização²⁰. Não foi escopo deste trabalho avaliar a taxa de complicações pós-operatórias, a qual será alvo de investigação futura, com foco naquelas decorrentes das totalizações em relação às TT em 1 tempo.

Outro achado com relação à abordagem cirúrgica foi a maior frequência de realização de esvaziamento cervical nos pacientes com diagnósticos classes V ou VI em relação aos demais, o que difere do relatado por García-Pascual e colaboradores¹⁶. A realização do esvaziamento cervical acarreta em maior risco de complicações³⁰, sendo que o benefício da realização do procedimento profilaticamente ainda é controverso na literatura. Ficaria reservado para os casos de pacientes com alto risco de recorrência (extensão extratireoideana grosseira,

ressecção incompleta de tumor, metástases à distância ou linfonodos maiores que 3 cm) ou quando a exposição cirúrgica demonstrasse a presença de linfonodos suspeitos⁷.

Nossos achados corroboram com o estudo de Kleiman e colaboradores, no qual também verificou-se que pacientes com citologias III e IV são menos submetidos a TT em 1 tempo e ao esvaziamento cervical do que aqueles com citologias V e VI, sem que isso impactasse na evolução dos pacientes¹⁸. Os demais estudos que avaliaram o impacto do diagnóstico citológico na evolução dos pacientes não consideraram o tipo de abordagem cirúrgica.

Tireoglobulina estimulada

Houve associação entre dosagem da primeira TgS pós-operatória e o diagnóstico citológico, sendo que pacientes com citologias classes V/VI apresentam valores significativamente maiores de TgS na primeira avaliação pós-operatória do que aqueles com classes III/IV. No grupo I/II, houve um caso com TgS bastante elevada (>300 ng/mL), já com metástase pulmonar detectada previamente ao diagnóstico histológico. Trata-se, portanto, de um *outlier* que, excluído, altera as relações entre os grupos, tornando o grupo I/II semelhante ao III/IV e inferior ao V/VI em relação à dosagem da tireoglobulina estimulada. Os demais estudos citados neste trabalho não avaliaram a relação entre TgS e o diagnóstico citológico. Até o presente momento, não foram encontrados estudos que reportaram tal associação.

Nas análises univariadas, a concentração da primeira TgS pós-operatória se mostrou como fator preditivo para resposta excelente à terapia em 1 ano de seguimento. Dessa forma, poderia se hipotetizar que as classes V/VI, por estarem associadas a valores de TgS pós-operatórios maiores, apresentariam pior

prognóstico. Considerando-se esta hipótese como verdadeira, o aumento de cada 1 ng/mL, detectado na primeira TgS pós-operatória, implicaria em 0,7 vezes menos chance dos pacientes estarem livres da doença em 1 ano de seguimento e na última avaliação. Nesse sentido, os dados da curva ROC nos permitem inferir que valores de TgS pós-operatória $\geq 4,65$ ng/mL possuem uma sensibilidade de 72,4% para identificar quem não estará livre de doença em 1 ano de seguimento e na última avaliação. Esse achado vai ao encontro dos de outros autores que descrevem os valores da primeira TgS como marcador prognóstico da doença^{24,31,32,33}. Assim, valores da 1ª TgS pós-operatória maiores que 5ng/mL parecem indicar a presença de possíveis metástases, sendo úteis para guiar terapêuticas adjuvantes^{23,34,35}. *Cutoffs* mais elevados, por sua vez, têm mostrado maiores capacidades de predição de metástases à distância e mais graves³⁶. Neste estudo, a concentração da 1ª TgS, apesar de se mostrar um importante marcador do prognóstico, não pôde ser incluída nas análises de regressão logística multivariadas dada a sua colinearidade com as demais variáveis.

Estadiamento quanto ao risco de recorrência e de morte

Não foi observada associação entre o diagnóstico citológico e o risco de recorrência, corroborando com os resultados de outros autores¹³. Porém, estudo recente com grande casuística, relatou associação entre ambos²⁰. Tais autores pautaram suas conclusões no estabelecimento de uma associação entre a citologia e achados que poderiam sugerir maior risco de recorrência, tais como o subtipo histológico e a presença de recidiva local e metástases à distância. Contudo, não utilizaram os mesmos critérios de risco de recorrência estabelecidos pela ATA⁷, o que

torna difícil uma comparação entre os estudos quanto a eventual relação entre o diagnóstico citológico e o risco de recorrência.

A despeito da falta de associação entre o diagnóstico citológico e o risco de recorrência, neste estudo, as classificações de baixo risco e alto risco de recorrência mostraram-se como importantes preditoras da evolução dos casos nas análises univariadas, sendo que os de baixo risco apresentaram maior chance de estarem livres de doença tanto em 1 ano de seguimento, quanto na última avaliação. Os de alto risco, por sua vez, apresentaram maior chance de não estarem livres de doença nos dois desfechos avaliados. Este achado foi confirmado na análise de regressão logística multivariada, considerando-se o *status* da doença em 1 ano, sendo que, no caso do *status* da doença na última avaliação, o risco de recorrência não pôde ser avaliado dada a sua colinearidade com a variável “LD em 1 ano”.

Recentemente, foi publicada a 8ª edição da AJCC/TNM³⁷ quanto ao estadiamento de risco de morte pela neoplasia. Esta nova versão trouxe algumas alterações voltadas, especialmente, à melhora da precisão quanto à previsão de mortalidade doença-específica^{38,39}. Os principais pontos modificados nesta edição foram: a idade de corte para estratificação dos estadios mais avançados aumentou de 45 para 55 anos, estabeleceu-se maior tolerância à microinvasão extra-tireoidiana e maior permissividade quanto às metástases linfonodais. Embora essas alterações tenham proporcionado um reestadiamento significativo dos pacientes, quanto ao risco de morte, sua utilidade restringe-se, principalmente, à avaliação e manejo iniciais, não representando parâmetro sensível para o seguimento³⁹.

No presente estudo, considerou-se a 7ª edição da AJCC/TNM¹¹, parâmetro vigente à época da coleta dos dados. Não se observou uma associação entre o diagnóstico citológico e o risco de morte, similarmente ao descrito por outros

autores^{13,16}, porém diferente do que foi encontrado por VanderLaan e colaboradores que encontraram associação entre citologias classe VI de Bethesda e estadiamentos TNM mais avançados¹⁷. Também nas análises univariadas, o estadiamento da AJCC/TNM não se associou a nenhum dos desfechos, corroborando com a ideia de que o mesmo não representa valor prognóstico quanto à resposta terapêutica ou persistência da neoplasia, restringindo-se como preditor de mortalidade doença-específica. Neste estudo, apenas um caso evoluiu a óbito consequente ao CDT, sendo que o mesmo foi classificado como estadio IV, de acordo com a AJCC/TNM.

Classificação dinâmica da resposta terapêutica

Interessantemente, neste estudo, a classificação dinâmica de risco mostrou-se, *per se*, como uma preditora da evolução dos casos. Pacientes que estavam livres de doença, ou seja, apresentavam resposta excelente, em 1 ano de seguimento, mostraram chance 15 vezes maior de apresentar essa mesma resposta na última avaliação. Esses achados estão de acordo com os de outros autores, que já haviam relatado o efeito preditor positivo da resposta excelente à terapia^{12,22,40}. Dentre eles, o estudo mais recente, de Jeon e colaboradores, avaliou 1359 pacientes com CDT submetidos à TT associada à RIT e, especificamente para pacientes que obtiveram resposta excelente à terapia inicial, sugerem uma abordagem de seguimento com menos exames complementares, dada a grande capacidade da resposta excelente se manter inalterada ao longo do seguimento. Assim, aqueles autores sugerem, para os pacientes que a partir de 24 meses após a terapia inicial obtiveram resposta excelente, seja feita apenas a avaliação da função tireoideana a cada ano, associada a US cervical a cada 18 meses, sendo a dosagem de TgS e anti-Tg reavaliada somente após 5 anos⁴⁰.

Radioiodoterapia

No presente estudo, não houve associação entre o diagnóstico citológico e a dose de RIT, sendo tal achado também descrito por outros autores^{16,18}, porém diferente do que foi descrito por Rago e colaboradores²¹, que encontrou menor dose acumulada de ¹³¹I para os pacientes com citologia Thy 3 em relação àqueles com citologia Thy 4-5. Nessa classificação citológica, a classe Thy 3 subdivide-se em “A” e “B”, sendo a “A” compatível com a classe III de Bethesda e a “B” com a classe IV. Já as classes Thy 4 e 5 corresponderiam às classes V e VI de Bethesda, respectivamente²¹.

Em todos os cenários simulados, tanto pela análise de regressão logística univariada, quanto pela análise de associação, tanto a primeira dose quanto a dose acumulada de ¹³¹I mostraram-se contrárias aos desfechos favoráveis, tanto em 1 ano como na última avaliação. Quanto maior era a dose, menor era a chance de estar livre de doença nos dois momentos avaliados. Na análise por modelo de regressão linear multivariada, a dose acumulada de ¹³¹I foi inversamente proporcional à porcentagem de tempo livre de doença, confirmando o achado das regressões univariadas. A dose de ¹³¹I se associou com o estadiamento da AJCC/TNM, de tal forma que indivíduos com estadio maior ou igual a III tiveram dose acumulada de ¹³¹I maior que indivíduos com estadio menor ou igual a II. Todavia, o estadiamento não foi um bom marcador de prognóstico pelas análises de regressão logística. Assim, ter pior estadiamento associou-se a maior dose de ¹³¹I, o que era esperado, uma vez que casos mais graves demandam tratamentos mais agressivos. Porém, essa conduta não implicou em melhora no prognóstico.

Avaliação anatomopatológica

Alguns autores estabelecem associações entre diagnósticos citológicos com maior probabilidade de malignidade (V e VI) e características anatomopatológicas de maior agressividade, tais como presença de invasão extratireoidiana e/ou angiolinfática e de metástases linfonodais^{13,17,18,20}, fato não observado em nosso estudo, no qual nenhum dos parâmetros anatomopatológicos associou-se aos diagnósticos citológicos.

Já na análise de associação com o *status* da doença em 1 ano, dentre os parâmetros anatomopatológicos avaliados, as variáveis metástase linfonodal, invasão perineural e invasão de partes moles se associaram a não estar livre de doença, confirmadas pela análise de regressão logística univariada como fatores de risco, exceto para a invasão perineural, que apresentou intervalo de confiança irregular. Na análise de associação com o *status* da doença na última avaliação, a presença de metástases linfonodais, invasão angiolinfática, invasão perineural e presença de tireoidite linfocítica se associaram ao desfecho, sendo as três primeiras fatores de risco e a última fator de proteção demonstrados na regressão logística univariada.

Na análise de regressão logística multivariada, considerando-se o *status* da doença em 1 ano, os parâmetros metástase linfonodal e invasão de partes moles não foram incluídos devido a sua colinearidade com o risco de recorrência. Já a para o *status* da doença na última avaliação, os parâmetros metástase linfonodal, invasão de partes moles e invasão angiolinfática e tireoidite linfocítica não foram incluídos por apresentarem colinearidade a variável “LD em 1 ano”. A invasão perineural não se associou ao *status* da doença na última avaliação na análise multivariada.

Este trabalho tem a limitação de ser um estudo de caráter retrospectivo e refletir a experiência de um único centro, sendo composto de uma casuística modesta, porém rigorosamente selecionada, mas que talvez não tenha sido suficiente para

evidenciar todas as diferenças estatísticas. Entretanto, pode-se ressaltar o mérito de terem sido contempladas as diretrizes mais atuais quanto aos parâmetros para o diagnóstico e seguimento do CDT, fato ainda pouco observado na literatura. Além disso, seus resultados permitem o levantamento de novas hipóteses e o registro da experiência de nosso serviço.

Sumarizando, este estudo não encontrou associação entre o diagnóstico citológico e a evolução dos pacientes com CDT. Porém, permitiu reforçar a importância prognóstica do risco de recorrência e da avaliação da resposta terapêutica como parâmetros de seguimento, validando a resposta excelente como marcador de bom prognóstico. Esses achados são particularmente relevantes neste momento, em que surgem promessas de revolução no diagnóstico, com o uso de ferramentas de biologia molecular associadas à análise citológica, e no manejo do CDT, com a proposta de não abordagem cirúrgica dos microcarcinomas. Sem dúvida, mostram-se necessários uma maior padronização da análise citológica, bem como dos protocolos de seguimento, para uma melhor comparação de dados entre diferentes serviços e da efetividade das novas tecnologias, sendo necessários mais estudos para esclarecer o valor prognóstico da análise citológica na evolução dos pacientes.

CONCLUSÕES

Concluimos que os pacientes com CDT, classificados de acordo com diferentes diagnósticos citológicos pré-operatórios, não diferiram quanto à evolução. Apesar dos pacientes com CDT com citologias não suspeitas ou não compatíveis com malignidade terem sido submetidos ao tratamento mais tardiamente e com abordagens menos agressivas, isso não interferiu no desfecho quanto ao *status* dos casos em um ano e na última avaliação, bem como na sobrevida livre de doença.

Como achados adicionais deste estudo, observamos que o risco de recorrência representa importante marcador prognóstico para a resposta terapêutica em 1 ano de seguimento e que esta, quando excelente, prediz resposta excelente também na última avaliação. Além disso, encontramos associação entre citologias suspeitas/malignas e níveis mais elevados de tireoglobulina estimulada pós-operatória, e, destes com menor chance de sobrevida livre de doença em 1 ano e na última avaliação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maniakas A, Davies L, Zafereo ME. Thyroid disease around the world. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(3):631-42.
2. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [citado 20 Dez 2020]. 120 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 283 p.
4. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of thyroid nodules. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2019 [citado 20 Dez 2020];99(4):571—86. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.001>
5. Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(5):658-65 doi: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA.
6. Addams-Williams J, Watkins D, Owen S, Williams N, Fielder C. Non-thyroid neck lumps: appraisal of the role of fine needle aspiration cytology. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(3):411-5.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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* [Internet]. 2016 [citado 20 Dez 2020];26(1):1–133. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>

8. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023–9.
9. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2017;6(6):217–22.
10. Rocha JTQ. Estudo clínico-patológico de pacientes com nódulos tireoidianos categoria III de Bethesda [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho; 2019.
11. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs [Internet]. Lyon: IARC Press; 2004 [citado 20 Dez 2020]. Disponível em: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/BB9.pdf>
12. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association S. *Thyroid.* 2010;20(12):1341–9.
13. Lima ARLR, Medeiros KMM, Parente CMRV, Caldas AS, Faria MS, Magalhães M, et al. Does the Bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(1):12–5.
14. Trimboli P, Palermo A, Deandrea M, Piccardo A, Campennì A, Valabrega S, et al. Prognosis of patients with differentiated thyroid carcinomas having a preoperative cytological report of indeterminate at low or high risk . A multicenter

study. *Endocrine* [Internet]. 2019 [citado 20 Dez 2020];66(3):557-62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02013-9>

15. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:593-9.
16. García-Pascual L, Balsells M, Fabbi M, Del Pozo C, Valverde MT, Casalots J, et al. Prognostic factors and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma with false negative or nondiagnostic FNAC before surgery. Comparison with a control group. *Endocrine*. 2011;40(3):423–31.
17. Vanderlaan PA, Marqusee E, Krane JF. Features associated with locoregional spread of papillary carcinoma correlate with diagnostic category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2012;25:245-53.
18. Kleiman DA, Beninato T, Soni A, Shou Y, Zarnegar R, Iii TJF. Does Bethesda category predict aggressive features in malignant thyroid nodules ? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3484–90.
19. Trimboli P, Nigri G, Guidobaldi L, Romanelli F, Aurello P, Crescenzi A, et al. Early diagnosis by FNA cytology should not influence the outcome of differentiated thyroid cancer. *Endocr J*. 2016;63(4):367-73.
20. Liu X, Medici M, Kwong N, Kim MI, Larsen PR, Cho NL, et al. Bethesda categorization of thyroid nodule cytology and prediction of thyroid cancer type and prognosis. 2016;26(2):256–61.
21. Rago T, Scutari M, Loiacono V, Tonacchera M, Scuotri G, Romani R, et al. Patients with indeterminate thyroid nodules at cytology and cancer at histology have a more favorable outcome compared with patients with suspicious or

- malignant cytology. *Thyroid* [Internet]. 2018 [citado 20 Dec 2020];28(10):1318–24. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0522>
22. Shen F-C, Hsieh C-J, Huang I-C, Chang Y-H, Wang P-W. Dynamic Risk Estimates of outcome in chinese patients with well-differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation. *Thyroid* [Internet]. 2017 [citado 20 Dez 2020];27(4):531-6. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0479>
23. Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer endocrine-related. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(10):R553–66.
24. Trevizam PGC, Tagliarini JV, Castilho EC, Alencar Marques M, Kiy Y, Mazeto GMFS. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ¹³¹I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res* [Internet]. 2017 [citado 20 Dez 2020];42(1):42–8. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07435800.2016.1173056>
25. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic , 2001 – 2007: an institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol*. 2010;40(1):E27-32.
26. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016 [citado 20 Dez 2020];44(3):307–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.004>
27. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2017 [citado 20 Dez

2020];10065:1–6.

Disponível

em:

<http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoto.2017.1442>

28. Cox C, Bosley M, Southerland LB, Ahmadi S, Perkins J, Roman S, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? Surgery [Internet]. 2019 [citado 20 Dez 2020];163(1):75-80. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.04.039>
29. Benkhadoura M, Taktuk S, Alobedi R. Recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism rates in reoperative thyroid surgery. Turkish J Surg. 2017;33(1):14–7.
30. Goepfert RP, Clayman GL. Management of the central compartment in differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2018 [citado 20 Dez 2020];44(3):327–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.004>
31. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2754-63.
32. Amui IO, Tagliarini JV, Castilho EC, Marques MA, Kiy Y, Corrente JE, et al. The first postoperative-stimulated serum thyroglobulin is a prognostic factor for thyroid microcarcinomas. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2017 [citado 20 Dez 2020];85(1):37-42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.005>
33. Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW. The role of postoperative stimulated thyroglobulin as prognostic factor for differentiated thyroid cancer in children and adolescents. Thyroid. 2017;27(6):787-92.

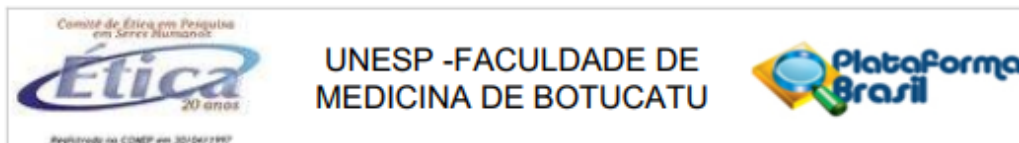
34. Tarasova VD, Tuttle RM. A Risk-adapted approach to follow-up in differentiated thyroid cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(1):1–10.
35. Kwon SY, Kim J, Jung SH, Chong A, Song HC, Bom HS, et al. Preablative stimulated thyroglobulin levels can predict malignant potential and therapeutic responsiveness of subcentimeter-sized, 18F-fluorodeoxyglucose-avid cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(1):e32–8.
36. Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(11):e9781.
37. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer International Publishing; 2017. 983 p.
38. Hyuk T, Nam Y, In H, Young S, Choe J, Kim J, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol* [Internet]. 2017 [citado 20 Dez 2020];71:81–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.004>
39. Vaisman F, Tuttle RM. Clinical assessment and risk stratification in differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin Nort Am* [Internet]. 2019 [citado 20 Dez 2020];48(1):99–108. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.002>
40. Jeon MJ, Kim M, Park S, Oh H, Kim TY, Kim WB, et al. A follow-up strategy for patients with an excellent response to initial therapy for differentiated thyroid carcinoma: less is better. *Thyroid*. 2018;28(2):187–92.

41. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2019;40(4):855–66.
42. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):D1-16.
43. Edge SB, Compton CC, Fritz AG, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
44. Sana AG, Ganly I, Shaha AR, English C, Wills J, Tuttle R. Using the ATA risk stratification system to refine and individualize the AJCC 8 th edition disease specific survival estimates in. *Thyroid*. 2018;28(10):1293–300.
45. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, Kam BLR, Ginhoven TM Van, Visser WE, et al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association. *Thyroid*. 29(8):1073-9.
46. Vita R, Ieni A, Tuccari G, Benvenga S. The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):301–9.
47. Ieni A, Vita R, Magliolo E, Santarpia M, Bari F Di, Benvenga S, et al. One-third of an archival series of papillary thyroid cancer (Years 2007-2015) has coexistent chronic lymphocytic thyroiditis, which is associated with a more favorable Tumor-node-metastasis staging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:337.
48. Shen FC, Hsieh CJ, Huang IC, Chang YH, Wang PW. Dynamic risk estimates of outcome in chinese patients with well-differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation. *Thyroid*. 2017;27(4):531-6.

49. Ruben R, Pavithran PV, Menon VU, Nair V, Kumar H. Performance of ATA Risk Stratification Systems, response to therapy, and outcome in an indian cohort of differentiated thyroid carcinoma patients: a retrospective study. *Eur Thyroid J.* 2019;8(6):312–8.

ANEXOS

ANEXO I: APROVAÇÕES DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 71719317.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.257.743

Apresentação do Projeto:

A punção de tireóide com agulha fina (PAF) é um método diagnóstico amplamente utilizado no diagnóstico dos Carcinomas Diferenciados de Tireóide (CDT). Seus resultados são interpretados segundo a classificação de Bethesda como: Malignos (Classe VI), Suspeitos de Malignidade (V), Diagnóstico Indeterminado (IV e III), Benignos (II) e Punção Não Diagnóstica (I). Apesar de geralmente ser a PAF considerada acurada, há situações em que o método não diagnostica corretamente os CDT.

Neste estudo, os pesquisadores se propõem a realizar levantamento de prontuário de sujeitos com diagnóstico por PAF classes I/II (9 sujeitos), III/IV (20 sujeitos) e V/VI (80 sujeitos), para avaliar a evolução clínica e a concordância com resultados anatomo-patológicos pós tireoidectomia. Todos esses sujeitos foram submetidos a seguimento laboratorial e terapêutico padrão do serviço. Serão avaliados: idade no momento da cirurgia, tempo entre a PAF e a cirurgia, características da abordagem cirúrgica, estadiamento do tumor, recorrência, terapia com iodo, tempo de sobrevida e tempo de sobrevida livres da doença;

Objetivo da Pesquisa:

Estudar a relação entre o diagnóstico citológico obtido por punção com a evolução dos pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609
CEP: 18.618-970
E-mail: kleber@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.257.743

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos desde que mantida a confidencialidade, os benefícios são indiretos, decorrentes do conhecimento obtido com o estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante e factível nas condições propostas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam-se os termos de anuência necessários, e solicitação de dispensa do TCLE tendo em vista o estudo retrospectivo envolvendo pacientes atendidos há muito tempo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 04/09/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado o Relatório Final de Atividades, o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 04/09/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_956898.pdf	24/07/2017 12:46:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_05_7_2017.pdf	24/07/2017 12:45:40	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.doc	24/07/2017 12:44:55	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	ORcAMENTO.docx	24/07/2017	Gláucia Maria	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: kleber@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.257.743

Orçamento	ORcAMENTO.docx	12:44:30	Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	24/07/2017 12:43:13	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declarcaoinstituicao.pdf	24/07/2017 12:42:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	24/07/2017 12:42:10	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 04 de Setembro de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: kleber@fmb.unesp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de acordo com o diagnóstico citológico pré-operatório

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71719317.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.011.705

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto com a finalidade de comunicação de alteração do título do estudo, com objetivo acadêmico: "Relação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e a evolução em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide: um estudo retrospectivo". A justificativa para tal solicitação é que a alteração foi sugerida pela banca durante o Exame Geral de Qualificação para o Mestrado do aluno Renato Colenci, realizado em final de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Já avaliados anteriormente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados anteriormente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda ao projeto com a finalidade de comunicação de alteração do título do estudo, com objetivo acadêmico: "Relação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e a evolução em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide: um estudo retrospectivo". A justificativa para tal solicitação é que a alteração foi sugerida pela banca durante o Exame Geral de Qualificação para o Mestrado do aluno Renato Colenci, realizado em final de 2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados documentos:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.011.705

- Carta explicativa do pesquisador principal.
- Documento da PG – assinado pelo orientador e aluno.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 04/05/2020, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA. Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1533585_E1.pdf	31/03/2020 14:02:59		Aceito
Outros	just_mud.pdf	31/03/2020 14:02:07	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	mudanca_titulo.pdf	31/03/2020 13:43:19	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_05_7_2017.pdf	24/07/2017 12:45:40	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	dispensaTCLE.doc	24/07/2017 12:44:55	Gláucia Maria Ferreira da Silva	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.011.705

Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.doc	24/07/2017 12:44:55	Mazeto	Aceito
Orçamento	ORcAMENTO.docx	24/07/2017 12:44:30	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	24/07/2017 12:43:13	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declarcaoinstituicao.pdf	24/07/2017 12:42:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	24/07/2017 12:42:10	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 06 de Maio de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n Bairro: Rubião Junior UF: SP Município: BOTUCATU Telefone: (14)3880-1609	CEP: 18.618-970 E-mail: cep@fmb.unesp.br
--	---

ANEXO II: PROTOCOLO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES

O protocolo padrão de tratamento e seguimento do HC-FMB²⁴ para pacientes com diagnóstico de CDT, no período proposto, consistia na realização de tireoidectomia total (TT), seguida de pesquisa de corpo inteiro (PCI) com iodo ¹³¹I (¹³¹I) e monitoramento dos níveis séricos de tireoglobulina plasmática com estimulação pelo TSH endógeno (TgS), três meses após a cirurgia. Os pacientes eram, então, submetidos à radioiodoterapia (RIT) com ¹³¹I, de acordo com o estadio da doença e risco de recorrência/morte e nova PCI era feita cinco dias após a RIT. Esses procedimentos eram realizados sob dieta pobre em iodo, durante quinze dias, e ausência de tratamento com levotiroxina, por 30 dias. Na maioria dos casos, a PCI foi realizada com a câmera gama ACTi 3420 T acoplada a computador IMAC, compondo o sistema *Gammatome* T-9000, com colimador *pinhole* (CGR, França). As doses de ¹³¹I foram administradas, em sua maioria, pela divisão de Medicina Nuclear (Nuclimagem) do hospital da Santa Casa de São Paulo. A partir de dezembro de 2014, passaram a ser administradas pelo Serviço de Medicina Nuclear do HCB. Os tratamentos foram escalonados de acordo com a extensão inicial da doença, de tal forma que as doses administradas foram: 30 a 100 mCi (3.70 GBq) de ¹³¹I para casos de baixo-risco; 150 mCi (5.55 GBq) para casos de risco intermediário; 200 mCi (7.40GBq) para pacientes com doença avançada (casos T4 e/ou M1). Essa dose foi administrada quando os valores de TSH excederam 50 µIU/mL. Um ano após a RIT, os pacientes foram submetidos a nova PCI, dosagem TgS e TSH, US cervical e radiografia de tórax.

ANEXO III – ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA E CURVA ROC DA TgS PARA O DESFECHO “LIVRE DE DOENÇA EM 1 ANO DE SEGUIMENTO”

Além da análise de associação entre as variáveis clínico-epidemiológicas e o desfecho “LD em 1 ano de seguimento” apresentadas na tabela 5 do texto principal, realizamos também a análise de regressão logística univariada, sendo que o desfecho LD em 1 ano de seguimento associou-se positivamente com as seguintes variáveis: idade (OR= 1,037; 95%IC: 1,010-1,064; p= 0,0073), 1ª PCI pós-operatória negativa (OR= 1,6552; 95%IC: 1,391 – 287,595; p= 0,0294) e baixo risco de recorrência (OR= 14,666; 95%IC: 3,723 – 57,779; p= 0,0003). Houve associação negativa com as seguintes variáveis: realização de TT em 1 tempo (OR= 0,163; 95%IC: 0,035 - 0,753; p= 0,0201), realização de esvaziamento cervical (OR= 0,395; 95%IC: 0,175 – 0,891; p= 0,0251), presença de metástase linfonodal (OR= 0,096; 95%IC: 0,035 – 0,257; p< 0,0001), presença de invasão de partes moles (OR= 0,279; 95%IC: 0,101 – 0,772; p= 0,0140), concentração da 1ªTgS pós-operatória (OR= 0,749; 95%IC:0,624 – 0,899; p= 0,0019) e quantidade de ¹³¹I na 1ª dose (OR= 0,98; 95%IC: 0,971- 0,990; p< 0,0001). Os grupos, classificados de acordo com os diagnósticos citológicos, não apresentaram associação com esse desfecho (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação dos fatores que interferem, isoladamente, no desfecho “estar livre de doença em um ano de seguimento”.

Variável	Categoria	E	OR	IC	p*
Idade		0,0361	1,037	1,010-1,064	0,0073
Sexo	Masculino	-	-	-	0,8033
	Feminino	0,0722	1,155	0,371-3,600	
Classificação Bethesda	I/II	0,00927	1,468	0,446-4,835	0,9819
	III/IV	0,3656	2,097	0,776-5,664	0,3091
	V/VI	-	-	-	
TT realizada em 1 tempo	Sim	-0,9082	0,163	0,035-0,753	0,0201
	Não	-	-	-	
Realização de EC	Sim	-0,4643	0,395	0,175-0,891	0,0251
	Não	-	-	-	

Tempo entre a PAAF e TT		0,0623	1,064	0,987-1,148	0,1046
Tipo de carcinoma	Papilífero	0,3756	2120	0,450-9,982	0,342
	Outros	-	-	-	
Maior diâmetro tumoral		0	1	0,771-1,297	1
Multicentricidade	Sim	-0,3274	0,520	0,235-1,149	0,1058
	Não	-	-	-	
Tireoidite linfocítica	Sim	0,0589	1,125	0,509-2,486	0,7709
	Não	-	-	-	
Metástase linfonodal	Sim	-11,741	0,096	0,036-0,257	<0,0001
	Não	-	-	-	
Presença de cápsula tumoral	Sim	-0,00503	0,990	0,397-2,467	0,9828
	Não	-	-	-	
Invasão de cápsula tumoral	Sim	-0,3241	0,523	0,163-1,679	0,2762
	Não	-	-	-	
Invasão de partes moles	Sim	-0,6391	0,279	0,101-0,772	0,0140
	Não	-	-	-	
Invasão angiolinfática	Sim	-0,4314	0,422	0,170-1,048	0,0630
	Não	-	-	-	
Invasão perineural	Sim	-6,897	<0,001	<0,001->999	0,9713
	Não	-	-	-	
Estadiamento 7ª AJCC/TNM	I ou II	-	-	-	0,5455
	III ou IV	-0,1457	0,747	0,290-1,922	
1ª PCI pós-operatória	Negativa	1,6552	20	1,391-287,595	0,0294
	Positiva cervical	-0,3147	2,789	0,486-16,016	0,5077
	Positiva à distância	-	-	-	
Anti-Tg positiva	Sim	-0,376	0,471	0,169-1,313	0,1502
	Não	-	-	-	
Concentração da 1ª TgS		-0,2893	0,749	0,624-0,899	0,0019
Metástase à distância	Sim	-6,91	0,001	<0,001->999	0,9678
	Não	-	-	-	
1ª dose de ¹³¹I		-0,0199	0,98	0,971-0,990	<0,0001
Risco de Recorrência	Baixo	1,1454	14,666	3,723-57,779	0,0003
	Intermediário	0,3947	6,923	1,656-28,933	0,2409
	Alto	-	-	-	

*p-valor obtido por meio de Regressão Logística Univariada. Significância: p< 0,05. E= Estimativa; EC = Esvaziamento cervical; IC= Intervalo de confiança; OR=*Odds Ratio*; PAAF = punção aspirativa por agulha fina; TgS = Tireoglobulina estimulada; TT = tireoidectomia total.

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”

Este anexo (Tabela 3) contém os critérios de seleção das variáveis para a construção do modelo de regressão logística multivariado apresentado na tabela 6 do texto principal.

Tabela 3. Variáveis com $p < 0,25$ à análise univariada e suas respectivas avaliações de colinearidade.

Variável	Colinearidade	Método de avaliação da colinearidade/ critério de inclusão ou exclusão do modelo
Idade	-	VIF
Citologia (Bethesda)	-	VIF
TT realizada em 1 tempo	Com a Citologia	Qui-quadrado
Esvaziamento cervical	Com a Citologia	Qui-quadrado
Multicentricidade	-	VIF
Metástase linfonodal	Com o RR	Qui-quadrado
Invasão angiolinfática	Com o RR	Qui-quadrado
Invasão perineural	-	Separação dos dados
Invasão de partes moles	Com o RR	Qui-quadrado
Risco de Recorrência	-	VIF
1ª PCI pós-operatória positiva em região cervical	Com o RR	Qui-quadrado
Metástase à distância	-	Separação dos dados
1ª dose de ¹³¹ I	Com o RR	Mann Whitney
Dose acumulada ¹³¹ I	Com o RR	Mann Whitney
Tempo entre a PAAF e a TT	Com a Citologia	Mann Whitney
Concentração da 1ª TgS	Com a Citologia e com o RR	Mann Whitney
Anti-Tg detectável	-	VIF

RR= Risco de recorrência; TgS= tireoglobulina estimulada; TT = Tireoidectomia total; VIF= *Variance impact fator*.

ANEXO V - ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA PARA O DESFECHO “LIVRE DE DOENÇA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO”

Assim como demonstrado no Anexo III para o desfecho “LD em 1 ano”, realizamos também para o desfecho “LD na última avaliação” a regressão logística univariada (Tabela 4), que demonstrou associação positiva com as seguintes variáveis: presença de tireoidite linfocítica (OR=2,702; 95%IC: 1,116 – 5,540; p= 0,0276), baixo risco de recorrência (OR= 9,2; 95%IC: 2,768 – 30,581; p= 0,0014) e resposta excelente em 1 ano de seguimento (OR= 14,759; 95%IC: 5,556 – 39,204; p< 0,0001). Houve associação negativa com as seguintes variáveis: realização de esvaziamento cervical (OR= 0,340; 95%: 0,144 – 0,806; p= 0,0143), presença de metástase linfonodal (OR= 0,125; 95%IC: 0,049 – 0,317; p< 0,0001), presença de invasão de partes moles (OR= 0,202; 95%IC: 0,072 – 0,567; p= 0,0024), presença de invasão angiolinfática (OR= 0,376; 95%IC: 0,150 – 0,939; p= 0,0363), concentração da 1ªTgS pós-operatória (OR= 0,777; 95%IC: 0,656 – 0,920; p= 0,0033), quantidade de ¹³¹I na 1ª dose (OR= 0,986; 95%IC: 0,977 – 0,994; p= 0,0006) e dose acumulada de ¹³¹I (OR= 0,985; 95%IC: 0,977 – 0,994; p= 0,0007). Os grupos, classificados de acordo com os diagnósticos citológicos, não apresentaram associação com esse desfecho (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação dos fatores que interferem, isoladamente, no desfecho "Estar livre de doença na última avaliação"

Variável	Categoria	E	OR	IC	p*
Idade		0,0251	1,025	1,000-1,052	0,0521
Sexo	Masculino	-	-	-	0,6317
	Feminino	-0,1509	0,739	0,215-2,541	
Classificação Bethesda	I/II	0,2446	1,250	0,354-4,420	0,5656
	III/IV	-0,2662	0,750	0,292-1,927	0,4427
	V/VI	-	-	-	
Tireoidectomia total realizada em 1 tempo	Sim	-0,3074	0,541	0,163-1,794	0,3151
	Não	-	-	-	

Realização de EC	Sim	-0,5389	0,340	0,144-0,806	0,0143
	Não	-	-	-	
Tempo entre a PAAF e TT		0,0258	1,026	0,963-1,093	0,4236
Tipo de carcinoma	Papilífero	0,5051	2,746	0,581-2,985	0,2025
	Outros	-	-	-	
Maior diâmetro tumoral		-0,0506	0,951	0,736-1,227	0,6976
Multicentricidade	Sim	-0,0371	0,929	0,417-2,069	0,8561
	Não	-	-	-	
Tireoidite linfocítica	Sim	0,4970	2,702	1,116-6,540	0,0276
	Não	-	-	-	
Metástase linfonodal	Sim	-1,0401	0,125	0,049-0,317	<0,0001
	Não	-	-	-	
Presença de cápsula tumoral	Sim	-0,2719	0,581	0,232-1,451	0,2445
	Não	-	-	-	
Invasão de cápsula tumoral	Sim	-0,1037	0,813	0,246-2,686	0,7339
	Não	-	-	-	
Invasão de partes moles	Sim	-0,7999	0,202	0,072-0,567	0,0024
	Não	-	-	-	
Invasão angiolinfática	Sim	-0,4897	0,376	0,150-0,939	0,0363
	Não	-	-	-	
Invasão perineural	Sim	-0,909	0,162	0,016-1,615	0,1209
	Não	-	-	-	
Estadiamento 7ª AJCC/TNM	I ou II	-	-	-	0,8158
	III ou IV	-0,0581	0,890	0,335-2,365	
1ª PCI pós-operatória	Negativa	0,103	1,108	0,303-4,059	0,877
	Positiva cervical	-	-	-	
Anti-Tg positivo	Sim	-0,2778	0,574	0,204-1,610	0,2912
	Não	-	-	-	
Concentração da 1ª TgS		-0,2524	0,777	0,656-0,920	0,0033
Metástase à distância	Sim	-7,1106	<0,001	<0,001- >999,999	0,9692
	Não	-	-	-	
1ª dose de ¹³¹I		-0,0145	0,986	0,977-0,994	0,0006
Dose acumulada de ¹³¹I		-0,0149	0,985	0,977-0,994	0,0007
Risco de Recorrência	Baixo	0,9617	9,200	2,768-30,581	0,0014
	Intermediário	0,2958	4,727	1,332-16,781	0,3598
	Alto	-	-	-	
Resposta excelente em 1 ano de seguimento	Sim	1,3459	14,759	5,556 -39,204	<0,0001
	Não	-	-	-	

*p-valor obtido por meio de Regressão Logística Univariada. Significância: p< 0,05. E= Estimativa; EC = Esvaziamento cervical; IC= Intervalo de confiança; OR=*Odds Ratio*; PAAF = punção aspirativa por agulha fina; TgS = Tireoglobulina estimulada; TT = tireoidectomia total.

Dada a associação encontrada entre a concentração da 1ª TgS e o desfecho “estar livre de doença na última avaliação”, foi construída curva ROC para avaliar a

sensibilidade e especificidade com relação a este desfecho (figura 2). A tabela 5 corresponde à tabela de contingência para determinação dos valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

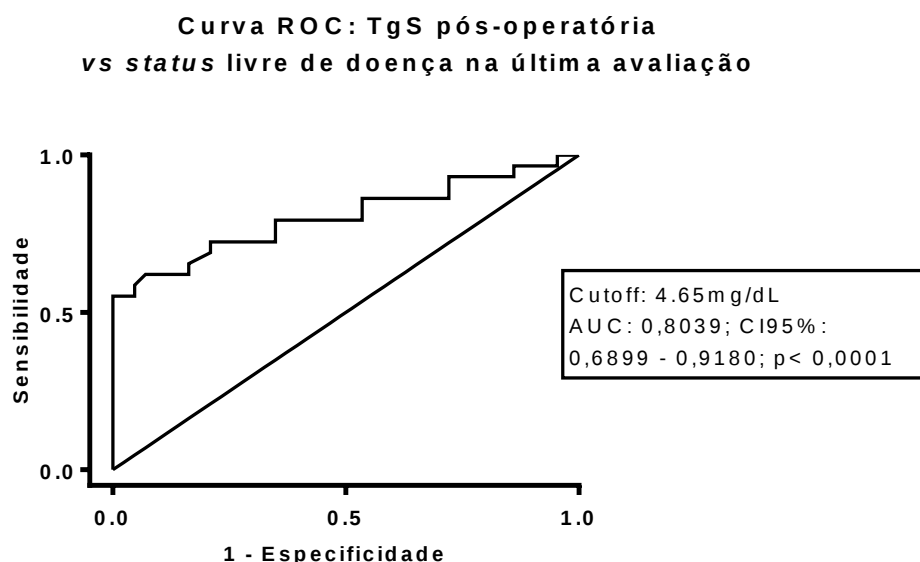


Figura 2. Curva ROC para a concentração da primeira tireoglobulina estimulada (TgS) capaz de indicar se os pacientes estariam ou não livres da doença na última avaliação (TgS = 4,65 ng/mL, área sob a curva = 0,8039, $p < 0,0001$).

Tabela 5. Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação entre a primeira tireoglobulina estimulada (TgS) pós-operatória e o *status* clínico na última avaliação.

1ª TgS Pós-operatória	Doentes em 1 ano		Total
	Sim	Não	
≥ 4,65ng/mL (positivo)	21	9	30
< 4,65ng/mL (negativo)	8	34	42
Total	29	43	72

ANEXO VI – SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS PARA CONSTRUÇÃO DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADO PARA O DESFECHO “ESTAR LIVRE DE DOENÇA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO”

Este anexo (Tabela 6) contém os critérios de seleção das variáveis para a construção do modelo de regressão logística multivariado apresentado na tabela 9 do texto principal.

Tabela 6. Variáveis com $p < 0,25$ à análise univariada e suas respectivas avaliações de colinearidade.

Variável	Colinearidade	Método de avaliação da colinearidade/ critério de inclusão ou exclusão do modelo
Idade	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Teste t
Esvaziamento cervical	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Tipo de carcinoma	-	VIF
Tireoidite linfocítica	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Metástase linfonodal	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Metástase à distância	-	Separação total dos dados
Cápsula tumoral	-	VIF
Invasão perineural	-	VIF
Invasão angiolinfática	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Invasão de partes moles	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Risco de Recorrência LD em 1 ano	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
1ª dose de 131I	-	VIF
Dose acumulada 131I	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Tempo entre PAAF e TT	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado
Concentração da 1ª TgS	Com <i>status</i> LD em 1 ano	Qui-quadrado

ANEXO VII – OUTROS RESULTADOS

Considerando-se os resultados anteriores quanto à dose terapêutica de ^{131}I , foi avaliada presença de associação entre esta e o estadiamento TNM, observando-se associação entre estadios mais avançados (III e IV) e maior dose. Os estadios I e II receberam $136,6 \pm 52,8$ mCi, enquanto os estadios III e IV receberam $179,5 \pm 52,69$ mCi ($p < 0,0001$; figura 2).

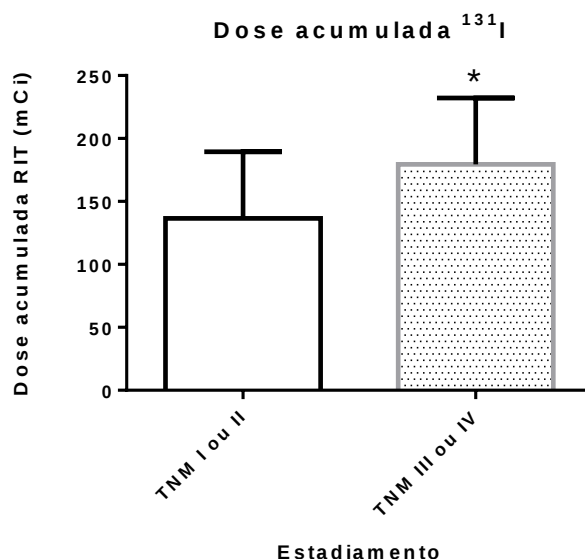


Figura 3. Associação entre o estadiamento TNM e a dose acumulada de ^{131}I . * $p < 0,0001$.

ANEXO VIII – ARTIGO 1

Journal of Endocrinological Investigation

Is There a Relationship Between Preoperative Cytological Diagnosis and Evolution in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? A Retrospective Study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JENI-D-20-01143	
Full Title:	Is There a Relationship Between Preoperative Cytological Diagnosis and Evolution in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? A Retrospective Study	
Article Type:	Original Article	
Funding Information:	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (process no. 147474/2018-3, request no. 46227) Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (process N° 134071/2019-0)	Mr. Renato Colenci Mr. Renato Colenci
Abstract:	Purpose Cytological analysis and Bethesda classification of thyroid nodules is the standard method of diagnosing differentiated thyroid carcinoma (DTC). However, even for nodules with a non-malignant cytological diagnosis, there is a not insignificant risk of cancer. There are doubts whether this lack of certainty would influence patient prognosis. We compared patients with DTC, classified according to the preoperative cytological diagnosis, regarding their evolution. Methods A retrospective study was carried out with 108 DTC patients submitted to total thyroidectomy (TT) between 2009 and 2015, divided into three groups according to preoperative cytological diagnosis (Bethesda classification): classes I/II, III/IV, and V/VI. Groups were compared for evolution considering response to treatment at last evaluation as well as time disease free. Statistical analysis used ANOVA, chi squared, and Kaplan-Meier curves with $p < 0.05$ considered significant. Results There was no significant difference between groups for evolution at final evaluation (disease free status; classes I/II: 71.4%; classes III/IV: 60%; classes V/VI: 66.6%; $p = 0.7433$), as well as time disease free (in months; classes I/II: 34.57 ± 25.82; classes III/IV: 38.04 ± 26.66; classes V/VI: 30.84 ± 26.34; $p = 0.3841$). They differed for time between nodule puncture and TT [in months; V/VI (2.35 ± 2.48) < III/IV (7.32 ± 6.34) < I/II (13.36 ± 8.9); $p < 0.0001$]. Conclusions DTC patients classified according to preoperative cytological diagnosis did not differ for evolution. Although patients with non-malignant cytological diagnoses were submitted to TT later, this did not affect the evolution of the cases.	
Corresponding Author:	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto, M.D., Ph.D. Botucatu Medical School Botucatu, Sao Paulo BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Botucatu Medical School	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Renato Colenci	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Renato Colenci Marcos Ferreira Minicucci, M.D., P.h.D Carlos Segundo Paiva Soares Cristiano Claudino Oliveira Mariângela Esther de Alencar Marques Jose Vicente Tagliarini	

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	We would like to submit the manuscript "Is There a Relationship Between Preoperative Cytological Diagnosis and Evolution in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? A Retrospective Study" to publication in Journal of Endocrinological Investigation as a Original Article. We declare that this manuscript contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere at the same time. All authors also declare that approved the submitted version of the manuscript, that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper, and confirm that all the research meets the ethics guidelines, including adherence to the legal requirements of the country where the study was performed. This manuscript shows that DTC patients classified according to preoperative cytological diagnosis did not differ for evolution. We are very grateful for your attention.
Suggested Reviewers:	Celso Ubirajara M. Friguglietti, M.D., PhD frigugli@uol.com.br Expertise in the area.

[Click here to view linked References](#)

Is There a Relationship Between Preoperative Cytological Diagnosis and Evolution in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? A Retrospective Study

Renato Colenci¹, Marcos Ferreira Minicucci¹, Carlos Segundo Paiva Soares², Cristiano Claudino de Oliveira³, Mariângela Esther de Alencar Marques³, José Vicente Tagliarini², Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto¹

¹ Internal Medicine department, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University (Unesp), Botucatu, São Paulo, Brazil 18618-000

² Otolaryngology and Head and Neck Surgery department, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University (Unesp), Botucatu, São Paulo, Brazil 18618-000

³ Pathology department, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University (Unesp), Botucatu, São Paulo, Brazil 18618-000

Address correspondence to:

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2129-7256>

Internal Medicine department, Botucatu Medical School, Unesp
18618-970 - Botucatu - SP – Brazil.

Phone: +55 14 3880-1171; FAX: +55 14 3882-2238

Email: g.mazeto@unesp.br

ORCIDs:

Renato Colenci: 0000-0003-0254-4071

Carlos Segundo Paiva Soares: 0000-0003-0121-9533

Cristiano Claudino de Oliveira: 0000-0001-6682-5230

Marcos Ferreira Minicucci: 0000-0002-5980-4367

Mariângela Esther de Alencar Marques: 0000-0001-6947-5627

José Vicente Tagliarini: 0000-0002-0869-724X

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto: 0000-0003-2129-7256

Abstract

Purpose Cytological analysis and Bethesda classification of thyroid nodules is the standard method of diagnosing differentiated thyroid carcinoma (DTC). However, even for nodules with a non-malignant cytological diagnosis, there is a not insignificant risk of cancer. There are doubts whether this lack of certainty would influence patient prognosis. We compared patients with DTC, classified according to the preoperative cytological diagnosis, regarding their evolution.

Methods A retrospective study was carried out with 108 DTC patients submitted to total thyroidectomy (TT) between 2009 and 2015, divided into three groups according to preoperative cytological diagnosis (Bethesda classification): classes I/II, III/IV, and V/VI. Groups were compared for evolution considering response to treatment at last evaluation as well as time disease free. Statistical analysis used ANOVA, chi squared, and Kaplan-Meier curves with $p < 0.05$ considered significant.

Results There was no significant difference between groups for evolution at final evaluation (disease free status; classes I/II: 71.4%; classes III/IV: 60%; classes V/VI: 66.6%; $p = 0.7433$), as well as time disease free (in months; classes I/II: 34.57 ± 25.82 ; classes III/IV: 38.04 ± 26.66 ; classes V/VI: 30.84 ± 26.34 ; $p = 0.3841$). They differed for time between nodule puncture and TT [in months; V/VI (2.35 ± 2.48) $<$ III/IV (7.32 ± 6.34) $<$ I/II (13.36 ± 8.9); $p < 0.0001$].

Conclusions DTC patients classified according to preoperative cytological diagnosis did not differ for evolution. Although patients with non-malignant cytological diagnoses were submitted to TT later, this did not affect the evolution of the cases.

Keywords Biopsy, Fine-Needle; Cytology; Thyroid Neoplasms; Prognosis.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Declarations:

- *Funding:* The present study was supported by fellowships from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC/CNPQ, process no. 147474/2018-3, request no. 46227) and from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; process N° 134071/2019-0).
- *Conflicts of interest/Competing, interests:* None declared.
- *Ethics approval:* the present study was approved by ethics committee (N° 71719317.0.0000.5411; legal opinion N° 2.257.743).
- *Consent to participate:* does not apply to this work.
- *Availability of data and material:* The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.
- *Authors' contributions:* All the authors contributed to the manuscript.

Introduction

Of all tumours which affect the endocrine system, thyroid cancer is the commonest malignant neoplasia with incidence rates increasing worldwide [1, 2]. It can be categorised into five histological groups: papillary carcinoma and its variants, follicular carcinoma and its variants, oncocytic carcinoma (from Hürthle cells), poorly differentiated carcinoma and undifferentiated carcinoma [3]. The first three groups are generically classified as differentiated thyroid carcinomas (DTC), which correspond to around 90% of malignant thyroid neoplasms, mostly manifesting by the presence of nodules.

Fine needle aspiration biopsy (FNAB), with aspirated material analysis, is the standard method for evaluating thyroid nodules and diagnosing DTC, given its high rates of sensitivity (65 to 98%) and specificity (72 to 100%)[4], as well as being cost effective and having a low incidence of complications. Cytological diagnosis has been standardized since 2009, with the advent of the Bethesda classification [4, 5], which indicates the therapeutic approach to these lesions.

Although DTC prognosis is generally good, some cases present in a more aggressive form or evolve with persistent disease during follow-up. In fact, 1-30% of cases evolve to death due to neoplasia and up to 55% present disease persistence or recurrence [5], which can considerably impact patient quality of life and treatment costs [6]. It is therefore imperative that cases are adequately evaluated for prognostic factors in order to consider how aggressive initial treatment and follow-up should be. In this sense, staging according to the *American Joint Committee on Cancer* (AJCC/TNM)[7] has been used to evaluate risk of death while the staging system proposed by the *American Thyroid Association* (ATA)[5] has been shown useful in predicting risk of disease recurrence. Both systems are used after initial

therapeutic approach when definitive DTC diagnosis has already been established. Thus, markers that could also be used in the preoperative phase of these tumours and could help anticipate behaviour and more appropriate treatment planning are still needed.

In this context, some authors have reported that preoperative cytological diagnosis could be one more factor in DTC prognosis [8–13]. However, despite the relevance of Bethesda classification in thyroid neoplasia diagnosis, its role is still controversial [14, 15]. Some of the factors responsible for this lack of consensus could be the lack of adherence to cytological classification standardisation, which still persists, and a lack of uniformity in outcome assessment. In the latter case, ATA has proposed a dynamic classification system for response to initial treatment [5], which has shown promise in evaluating patient status during follow-up [16, 17], and which could represent an adequate form of standardisation for outcomes from different studies, in a similar way to Bethesda classification for cytological diagnoses [4].

The objective of this work was to compare patients with DTC classified according to preoperative cytological diagnosis as to whether or not they were free of the disease at last evaluation, as well as length of time free of the disease.

Materials and methods

This retrospective observational study compared DTC patients according to their preoperative cytological diagnosis and evolution. Approval was obtained from our Research Ethics Committee before the start of research activities (CAAE N° 71719317.0.0000.5411; legal opinion N° 2.257.743).

Study population and selection criteria

Sample size was calculated according to Lima et al, [12], in which an excellent response rate of 92.1% was seen in Bethesda category II and in categories V/VI was 74.5%. Considering a test power of 80% and an alpha of 0.017 (Bonferroni correction for comparison between the three cytological groups: I/II, III/IV, & V/VI), minimum sample size was found to be 104 patients.

We initially evaluated 404 cases with anatomopathological DTC diagnosis followed in a specialised outpatient clinic at a tertiary hospital using a specific protocol [18]. We included patients from 2009 who had been submitted to FNAB prior to surgery with cytological diagnosis classified according to Bethesda[4], and having undergone thyroidectomy up to 2015, with a minimum postoperative follow-up of 24 months. At that time, in the host hospital of the study, the standard treatment for all cases was total thyroidectomy (TT) followed by radioiodine therapy (RIT). Cases were excluded when nodule puncture biopsy was different to histological DTC diagnosis. Thus 108 patients were effectively studied (Figure 1).

Evaluated variables and patient grouping

The main variable of interest in this study was cytological diagnosis of the material obtained by FNAB from thyroid nodular lesions according to Bethesda[4] classification. FNAB was indicated in the host hospital of the study, and during the specified data collection period, for nodules larger than 1cm or if smaller with suspicious characteristics from ultrasound (US; e.g. microcalcifications, blurred margins). In cases of multiple thyroid nodules, the dominant ones and those with suspect characteristics were punctured. All FNAB were guided by ultrasound, with a 23-gauge (25x6mm) needle coupled to a 10mL syringe. The aspirated material was stained with Giemsa and Papanicolau and slides were evaluated by two

experienced cytologists and classified according to the Bethesda system [4]. Cases were divided into three groups: classes I/II (non-diagnostic or unsatisfactory sample / benign), III/IV (atypia or follicular lesion of undetermined significance / suspicion or compatible with follicular neoplasm), and V/VI (suspected malignancy / malignant).

Other variables were also studied, including: age at time of surgery (years); gender (male; female); time between FNAB and surgery (in months); anatomopathological data (histological type, tumour diameter, multicentricity, lymphocytic thyroid, lymph nodal metastases, tumour capsule, tumour capsular invasion, vascular invasion, perineural invasion, and soft tissue invasion); staging for risk of death, according to the 7th edition of the AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) classification system / TNM[19], and for ATA recurrence risk (low, intermediate, or high)[5]; result of post-operative whole body study (negative, positive cervical, and/or at distance); presence of metastases; and follow-up time (in months). Histopathological diagnosis of thyroid neoplasms was performed as previously described [20]. Follow-up time, in months, was considered as the interval between TT and last consultation date.

Evaluated outcomes

The main evaluated outcomes related to patient evolution, classified as whether free or not of the disease at last evaluation, as well as disease free survival time. Thus, patients were classified as to status in relation to DTC, considering response to initial treatment evaluated at final consultation. According to the latest ATA guidelines, there are four responses: excellent, biochemically incomplete, structurally incomplete, and indeterminate [5]. Patients were considered disease free (DF) when having an excellent response, and non-disease free (NDF) when having persistent / recurrent DTC (incomplete biochemical, structural, or

indeterminate response) at that time. Survival time free of the disease, in months, was defined as the time between TT and date of eventual persistence/recurrence or of final consultation. We also calculated relative disease-free survival time considering the percentage of time that patients were found free of the disease in relation to total follow-up time.

Statistics

Data were entered into an Excel® (Microsoft Corporation, USA) spreadsheet and submitted to statistical analysis using SPSS/Windows® (version 21) and SAS® (version 9.4). Studied variables were described as means and standard deviations, and that analysis between groups and variables was by using ANOVA, followed by the Tukey test for multiple comparisons in numeric variables with normal distribution. Numbers with asymmetric distribution were adjusted by a generalised linear model with gamma distribution. For categorical variables, the Chi squared or Exact Fisher tests were applied, when necessary, the test of proportions was performed when statistical differences were found between groups. Disease-free survival was analysed using Kaplan-Meier curves, in function of preoperative cytological diagnosis. Values of $p < 0.05$ were considered as significant.

Results

Out of the 108 DTC patients included in the study, most were female (87%), with mean age and follow-up times [$\pm$ standard deviation (SD)] of 49.62 (± 15.6) years and 49.06 (± 16.7) months, respectively. There were 69 cases with cytological diagnosis classes V/VI (63.9%), 25 classes III/IV (23.1%), and 14 classes I/II (13%) (Table 1).

1 The three groups differed for mean time ($\pm$ DP) in months between FNAB
2 and TT: 2.35 ($\pm$ 2.48) for classes V/VI, 7.32 ($\pm$ 6.34) for classes III/IV, and 13.36
3
4 ($\pm$ 8.9) for classes I/II ($V/VI < III/IV < I/II$; $p < 0.0001$). No significant differences were
5
6 observed between groups ($p > 0.05$) for percentage of DF cases at final evaluation,
7
8 or in relation to disease-free time and the other evaluated variables (Table 2).
9

10
11 According to the Kaplan-Meier curves, the three groups also did not differ
12
13 for disease-free survival time (Log-Rank $p=0.9048$; Wilcoxon $p= 0.7789$).
14
15

16
17 Considering the outcome status of the disease at last (Table 3), seventy
18
19 one patients (65.7%) were found DF and 37 (34.3%) NDF. The NDF patients
20
21 presented a lower mean age than DF (43.97 ± 19.96 vs 52.56 ± 11.97 years;
22
23 $p=0.0062$). There was even an association between outcome and the presence of
24
25 lymph node metastases (56.7% in NDF vs 14% in DF; $p<0.0001$), angiolymphatic
26
27 invasion (35.1% in NDF vs 16.9% in DF; $p=0.033$), soft tissue invasion (35.1% in
28
29 NDF vs 9.8% in DF; $p=0.0013$), and distant metastases (13.5% in NDF and no
30
31 cases in DF; $p=0.0015$). The NDF group still showed a higher percentage of cases
32
33 at high recurrence risk (35.1%) than DF (7%; $p<0.001$). On the other hand, a higher
34
35 percentage of DF cases (64.7%) presented a lower recurrence risk than NDF
36
37 (35.1%; $p<0.002$). The DF group presented more time between FNAB and TT than
38
39 NDF (5.63 ± 6.69 vs 3.68 ± 4.75 months; $p<0.0001$), total time in which patients
40
41 were found free of the disease (46.35 ± 19.91 in DF vs 7.35 ± 15.95 months in NDF;
42
43 $p<0.0001$), and percentage of time free of the disease in relation to total follow-up
44
45 time (90.2 ± 21.1 in DF vs 13.2 ± 26.2 months in NDF; $p<0.0001$). Both groups did
46
47 not differ in relation to percentage of cases in each cytological diagnosis class or in
48
49 the remaining evaluated variables ($p>0.05$).
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Discussion

In this study we observed that those with cytological diagnosis classes V/VI were associated with much earlier surgery, without however, impacting DTC patients as to DF outcome at last evaluation or in disease-free survival time.

There is still great controversy about the impact of preoperative cytological diagnosis on patient evolution. In this study, which used dynamic risk classification recommended by the latest ATA guidelines [5], no association was found between preoperative cytological diagnosis and patient clinical status at final evaluation, differing from that reported by other authors [11]. Also, no association was found between disease-free survival time and cytological diagnosis, corroborating the findings of some studies [9, 14], but disagreeing with others [11, 13], who reported more time in patients with a cytology showing lower probability of malignancy. As previously mentioned, the non-standardisation of cytological diagnosis methods and of outcome evaluation could contribute to these divergences. In this study, we used two well-known systems: Bethesda Classification [4] and the ATA dynamic classification system of response to initial therapy [5]. Certainly, the use of these tools will greatly facilitate multicentre communication, as well as providing greater agreement in application of actions.

Other interesting results were also obtained in this study. We found an association between suspected or malignant cytological diagnosis (classes V/VI) and earliest surgical intervention, corroborating García-Pascual et al [14]. In fact, preoperative cytological diagnosis, through FNAB, could impact the speed, and perhaps the aggressiveness of surgical approach. However, the impact of this diagnosis on patient evolution is still controversial. At first, the earlier approach to neoplastic diseases would appear associated with better case evolution. However,

1 as already reported by other authors [15], early DTC diagnosis by FNAB, although
2 reducing the time between nodule detection and thyroidectomy, does not interfere in
3 patient evolution. In this context, there is a growing movement in developed
4 countries for performing active follow-up for patients with <1.5cm sized malignant
5 nodules (cytologies V/VI) without surgical intervention [21, 22]. Thus, serial follow-
6 up is suggested every 6 to 12 months, with imaging evaluation by an experienced
7 professional, preferably the same at all evaluations. Under the conditions reported
8 by these authors, few tumours presented growth greater than 3mm in 5 years, with
9 this amount of tumour growth the parameter for surgical intervention [21, 22].
10 However, such conduct does not yet apply in our reality, given the limitations for
11 achieving serial follow-up under the proposed conditions. On the other hand, this
12 could be a longer term alternative for reducing anaesthetic-surgical risks and
13 unnecessary expenses, as it could provide an estimated 4 fold decrease in costs by
14 performing active follow-up [21].

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34 Our study did not reveal an association between cytological diagnosis and
35 recurrence risk, corroborating results from other authors [12]. However, a recent
36 large study reported an association between both [10], guiding their conclusions
37 towards a relationship between cytology and findings that could suggest a higher
38 risk of recurrence, such as histological subtype and the presence of local
39 recurrence and distant metastases. As the criteria to evaluate recurrence risk were
40 different to the ones in our study [5], made comparison difficult. Despite there being
41 no association with cytological diagnosis in this study, risk of recurrence classified
42 as high or low was associated with disease status at last evaluation, in accordance
43 with the description of other authors [17, 23–25]. This association was not seen in
44 patients classified as intermediate risk of recurrence.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Some studies have reported associations between cytological diagnoses V/VI (suspected malignancy / malignant) and highly aggressive anatomopathological characteristics such as the presence of extrathyroidal and angiolymphatic invasion and lymph node metastases [8–10, 12], a fact not seen in our study, in which none of these anatomopathological parameters were associated with cytological diagnoses. In association analysis for disease outcome “status at final evaluation”, the presence of lymph node metastases, angiolymphatic invasion, perineural invasion, and the presence of lymphocytic thyroiditis is associated to the outcome, ratifying these as evolution markers [26], considered here in light of ATA criteria [5] for evaluating response to treatment. With the exception of lymphocytic thyroiditis, these parameters have been considered together in evaluating ATA recurrence risk [5]. The value of the presence of lymphocytic thyroiditis as a prognosis marker for DTC evolution is still not totally clear [27].

In this study, the 7th edition of AJCC/TNM [19] was considered, once that it was the parameter in force at the time of data collection. No association was seen between cytological diagnosis and risk of death, similar to descriptions by other authors [12, 14], but different to the findings of VanderLaan et al., who found an association between Bethesda cytology Class VI and the more advanced TNM stages [8]. AJCC/TNM staging was also not associated to disease status in final evaluation, reinforcing the concept that it does not have prognostic value regarding therapeutic response or disease persistence, restricting itself as just a predictor of mortality from neoplasia [28]. In his study, only one patient died due to DTC, who was also classified as AJCC/TNM Stage IV.

A worrying finding was that 13% of the cases of DTC had a cytological diagnosis I/II. However, there are studies with similar designs to this one reporting

1 even higher percentages (20.7 to 32.7%) of these cytological classes [12, 14]. The
2 truth is that the rates of false-negative FNA have been very variable. For example, a
3 robust study of 1369 patients and 2010 cytologically benign nodules, of which 325
4 were thyroidectomized (23.7%), reported percentages of just over 1% [29].
5
6
7
8
9

10 This study has the limitation of being retrospective in character and reflects
11 the experience of a single centre, with a modestly sized but rigorously selected
12 sample, but was perhaps not sufficient enough to demonstrate all the statistical
13 differences. However, it is worth mentioning the value of having contemplated the
14 most up-to-date guidelines regarding the parameters for diagnosing and following
15 up DTC, which have until now had little scrutiny in literature. In addition, our results
16 allow us to contemplate new hypotheses and record the experience of our service.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 Concluding, in this study DTC patients classified according to different
27 preoperative cytological diagnoses did not differ with respect to evolution. Despite
28 cases with non-suspicious or compatible with malignancy cytologies having
29 undergone treatment later, this did not interfere with either case status at last
30 evaluation or disease-free survival time.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 **Conflicts of interest/Competing, interests:**

42 None declared.
43
44
45
46
47

48 **Acknowledgements**

49 The authors are grateful to Eloisa Elena Paschoalinotte, of the Escritório de
50 Apoio à Pesquisa (EAP) - Botucatu Medical School – Unesp, for statistical analysis.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

1. Maniakas, A., Davies, L., Zafereo, M.E.: Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 51, 631–642 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.01.014>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Ministério da saúde, Rio de Janeiro (2019)
3. Lloyd, R.V., Osamura, R.Y., Klöppel, G., Rosai, J.: World Health Organization Classification of Tumours. WHO, Lyon (2017)
4. Cibas, E.S., Ali, S.Z., NCI Thyroid FNA State of the Science Conference: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 132, 658–665 (2009). <https://doi.org/10.1309/AJCPHLM3J4LA>
5. Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., Pacini, F., Randolph, G.W., Sawka, A.M., Schlumberger, M., Schuff, K.G., Sherman, S.I., Sosa, J.A., Steward, D.L., Tuttle, R.M., Wartofsky, L.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 26, 1–133 (2016). <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
6. Aschebrook-kilfoy, B., Schechter, R.B., Shih, Y.T., Kaplan, E.L., Chiu, B.C., Angelos, P., Grogan, R.H.: The Clinical and Economic Burden of a Sustained Increase in Thyroid Cancer Incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 22, 1252–1260 (2013). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0242>
7. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R.: American Joint Committee on Cancer - Cancer Staging Manual. Springer, Chicago (2017)
8. Vanderlaan, P.A., Marqusee, E., Krane, J.F.: Features Associated With Locoregional Spread of Papillary Carcinoma Correlate With Diagnostic Category in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 25, 245–253 (2012). <https://doi.org/10.1002/cncy.21189>
9. Kleiman, D.A., Beninato, T., Soni, A., Shou, Y., Zarnegar, R., Iii, T.J.F.: Does

Bethesda Category Predict Aggressive Features in Malignant Thyroid Nodules? *Ann Surg Oncol.* 20, 3484–90 (2013). <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3076-5>

10. Liu, X., Medici, M., Kwong, N., Kim, M.I., Larsen, P.R., Cho, N.L., Nehs, M.A., Ruan, D.T., Gawande, A., Jr, F.M., Barletta, J., Krane, J.F., Cibas, E.S., Yang, T., Alexander, E.K.: Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. *26*, 256–261 (2016). <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0376>
11. Rago, T., Scutari, M., Loiacono, V., Tonacchera, M., Scutari, G., Romani, R., Proietti, A., Piaggi, P., Elisei, R., Basolo, F., Latrofa, F., Vitti, P.: Patients with Indeterminate Thyroid Nodules at Cytology and Cancer at Histology Have a More Favorable Outcome Compared with Patients with Suspicious or Malignant Cytology. *Thyroid.* 28, 1318–1324 (2018). <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0522>
12. Lima, A.R.L.R., Medeiros, K.M.M. de, Parente, C. de M.R.V., Caldas, A. de S., Faria, M. dos S., Magalhães, M., Sobral, C.S.P.: Does the Bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Arch Endocrinol Metab.* 63, 12–15 (2019). <https://doi.org/10.20945/2359-39970000000098>
13. Trimboli, P., Palermo, A., Deandrea, M., Piccardo, A., Campenni, A., Valabrega, S., Grani, G., Santolamazza, G., Bottoni, G., Barnabei, A., Ramundo, V., Lauretta, R., Monte, L., Ferrarazzo, G., Paone, G., Crosetto, C., Maddalena, R., Sergio, R., Alfonsina, B., Sebastiano, C., Enrico, V., Perrella, E., Limone, P., Durante, C., Giovanella, L., Appetecchia, M.: Prognosis of patients with differentiated thyroid carcinomas having a preoperative cytological report of indeterminate at low or high risk . A multicenter study. *Endocrine.* (2019). <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02013-9>
14. García-Pascual, L., Balsells, M., Fabbi, M., Del Pozo, C., Valverde, M.T., Casalots, J., González-González, J.M., Veloso, E., Anglada-Barceló, J.: Prognostic factors and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma with false negative or nondiagnostic FNAC before surgery. Comparison with a control group. *Endocrine.* 40, 423–431 (2011). <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9479-9>

15. Trimboli, P., Nigri, G., Guidobaldi, L., Romanelli, F., Aurello, P., Crescenzi, A., Appetecchia, M., Giovanella, L., Valabrega, S.: Early diagnosis by FNA cytology should not influence the outcome of differentiated thyroid cancer. *Endocr. J.* 63, 367–373 (2016). <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0634>
16. Shen, F.C., Hsieh, C.J., Huang, I.C., Chang, Y.H., Wang, P.W.: Dynamic Risk Estimates of Outcome in Chinese Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer after Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation. *Thyroid.* 27, 531–536 (2017). <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0479>
17. Pitoia, F., Jerkovich, F.: Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer Endocrine-Related. *Endocr. Relat. Cancer.* 26, R553–R566 (2019)
18. Trevizam, P.G.C., Tagliarini, J.V., Castilho, E.C., de Alencar Marques, M., Kiy, Y., Mazeto, G.M.F. da S.: Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ¹³¹I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr. Res.* 42, 42–48 (2017). <https://doi.org/10.3109/07435800.2016.1173056>
19. Edge, S.B., Compton, C.C., Fritz, A.G., Trotti, A.: *AJCC cancer staging manual* (7th ed). Springer, New York (2010)
20. DeLellis, RA.; Lloyd, RV.; Heitz, PU.; Eng, C.: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* IARC Press (2004)
21. Ito, Y., Miyauchi, A., Oda, H.: Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur. J. Surg. Oncol.* 44, 307–315 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.004>
22. Tuttle, R.M., Fagin, J.A., Minkowitz, G., Wong, R.J., Roman, B., Patel, S., Untch, B., Ganly, I., Shaha, A.R., Shah, J.P., Pace, M., Li, D., Bach, A., Lin, O., Whiting, A., Ghossein, R., Landa, I., Sabra, M., Boucai, L., Fish, S., Morris, L.G.T.: Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* 10065, 1–6 (2017). <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1442>
23. Shen, F.-C., Hsieh, C.-J., Huang, I.-C., Chang, Y.-H., Wang, P.-W.: Dynamic Risk Estimates of Outcome in Chinese Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation. *Thyroid.* 27, 531–536 (2017). <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0479>

24. Kelly, A., Barres, B., Kwiatkowski, F., Batisse-Lignier, M., Aubert, B., Valla, C., Somda, F., Cachin, F., Tauveron, I., Maqdasy, S.: Age, thyroglobulin levels and ATA risk stratification predict 10-year survival rate of differentiated thyroid cancer patients. *PLoS One*. 14, 1–13 (2019). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221298>
25. Schlumberger, M., Leboulleux, S., Catargi, B., Deandreis, D., Zerdoud, S., Bardet, S., Rusu, D., Godbert, Y., Buffet, C., Schvartz, C., Vera, P., Morel, O., Benisvy, D., Bournaud, C., Toubert, M.E., Kelly, A., Benhamou, E., Borget, I.: Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 6, 618–626 (2018). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30113-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30113-X)
26. Kim, B.-Y., Choi, J.-E., Lee, E., Son, Y.-I., Baek, C.-H., Kim, S.W., Chung, M.K.: Prognostic factors for recurrence of locally advanced differentiated thyroid cancer. *J. Surg. Oncol*. 116, 877–883 (2017). <https://doi.org/10.1002/jso.24740>
27. Graceffa, G., Patrone, R., Vieni, S., Campanella, S., Calamia, S., Laise, I., Conzo, G., Latteri, M., Cipolla, C.: Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr. Disord*. 19, 4–9 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0351-x>
28. Tuttle, R.M., Tala, H., Shah, J., Leboeuf, R., Ghossein, R., Gonen, M., Brokhin, M., Omry, G., Fagin, J.A.: Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association S. *Thyroid*. 20, 1341–1349 (2010). <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0178>
29. Nou E., Kwong N., Alexander L.K., Cibas E.S., Marqusee E., Alexander E.K.: Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 99, 510-516 (2014). <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3160>.

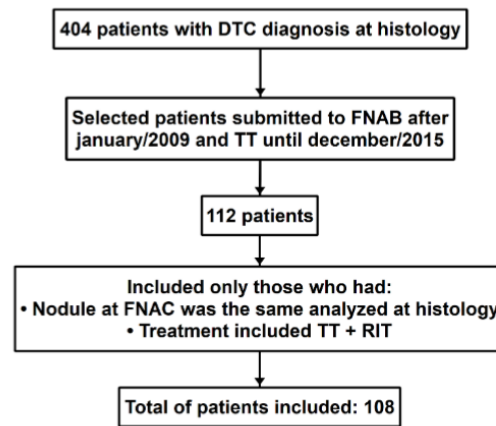


Figure 1. Flowchart illustrating the selection process of the patients.

DTC: differentiated thyroid carcinoma; FNAB: Fine needle aspiration biopsy; RIT: radioiodotherapy;

TT: total thyroidectomy.

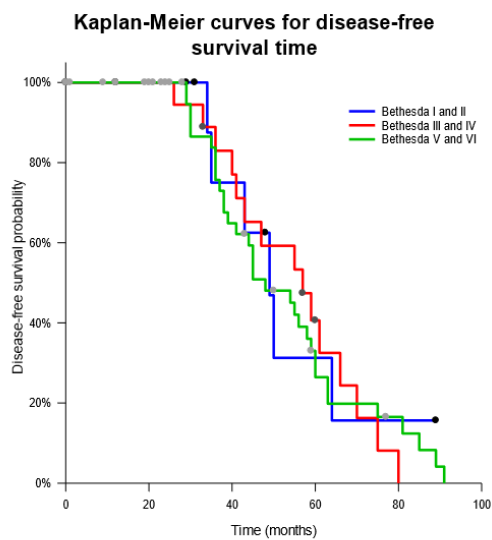


Figure 2. Kaplan-Meier curves for disease-free survival analysis, considering the pre-operative cytologic diagnosis (Log-Rank $p=0.9048$; Wilcoxon $p=0.7789$).

Table 1. Clinical, cyto-histological, laboratorial and evolution data of the 108 patients.

Female[†]	94 (87.0)
Age (years)[§]	49.62 ± 15.6
Cytologic diagnosis (Bethesda category[4])[†]	
<i>I</i>	3 (2.8)
<i>II</i>	11 (10.2)
<i>III</i>	12 (11.1)
<i>IV</i>	13 (12.0)
<i>V</i>	31 (28.7)
<i>VI</i>	38 (35.2)
Time elapsed between FNAB and TT (months)[§]	4.95 ± 6.1
Histologic subtype[†]	
<i>Follicular carcinoma, oncocytic variant</i>	4 (3.7)
<i>Follicular carcinoma</i>	3 (2.8)
<i>Papillary carcinoma, follicular variant</i>	39 (36.1)
<i>Papillary carcinoma, classic variant</i>	57 (52.8)
<i>Papillary carcinoma, oncocytic variant</i>	4 (3.7)
<i>Papillary carcinoma, solid variant</i>	1 (0.9)
Tumor diameter (cm)[§]	1.90 ± 1.5
Multicentricity[†]	60 (55.6)
Lymphocytic thyroiditis [†]	42 (38.9)
Nodal metastasis[†]	31 (28.7)
Capsule[†]	25 (23.2)
Capsule invasion[†]	13 (12.0)
Vascular invasion[†]	25 (23.1)
Perineural invasion[†]	4 (3.7)
Soft tissues invasion[†]	20 (18.5)
AJCC/TNM staging (7th edition)[†]	
<i>I</i>	73 (67.6)
<i>II</i>	13 (12.0)
<i>III</i>	14 (13.0)
<i>IV</i>	8 (7.4)
Recurrence risk (ATA 2015)[†]	
<i>Low</i>	59 (54.6)
<i>Intermediary</i>	31 (28.7)
<i>High</i>	18 (16.7)
1st post-operative WBS[†]	
<i>Negative</i>	11 (10.2)
<i>Positive in the cervical region</i>	90 (83.3)
<i>Positive in the cervical region and in distant focus</i>	6 (5.6)
1st ¹³¹I dose (mCi)[§]	145.36 ± 55.3
Cumulative ¹³¹I dose (mCi)[§]	152.76 ± 83.4
Metastasis[†]	
<i>Nodal</i>	26 (24.1)

<i>Nodal and lung</i>	2 (1.9)
<i>Nodal. lung and spleen</i>	1 (0.9)
<i>Lung</i>	2 (1.9)
Deaths[†]	1 (0.9)
Free of disease in the last evaluation[†]	
Yes	71 (65.7)
No	37 (34.3)
Free of disease along all the follow up period[†]	
Yes	54 (50.0)
No	54 (50.0)
Total time (months) free of disease[§]	32.99 ± 26.3
Total time (months) of follow up (TT to last evaluation)[§]	49.06 ± 16.7
% of time free of disease considering the total time of follow up[§]	63.7 ± 43.2

[†]n (%); [§]means ± standard deviation. AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; cm = centimeters; FNAB = Fine needle aspiration biopsy; mCi = millicurie; TT = total thyroidectomy; WBS = whole body scan.

Table 2. Comparison between the groups of patients according to the cytologic diagnosis, considering the variables studied.

Variables	Cytologic group [†]			P
	I/II 14 (13)	III/IV 25 (23.1)	V/VI 69 (63.9)	
Female [†]	11 (78.5)	20 (80)	63 (91.3)	0.2122
Age (years) [§]	49.93 ± 18.68	48.68 ± 16.42	49.9 ± 14.92	0.9439
Papillary carcinoma [†]	13 (92.8)	21 (84)	67 (97.1)	0.074
Multicentricity [†]	8 (61.5)	12 (48)	40 (59.7)	0.5669
Lymphocytic thyroiditis [†]	5 (35.7)	13 (52)	24 (57.1)	0.3077
Nodal metastasis [†]	3 (21.4)	4 (16)	24 (34.8)	0.1670
Capsule [†]	3 (21.43)	9 (36)	13 (18.8)	0.2161
Capsule invasion [†]	2 (14.3)	3 (12)	8 (11.6)	0.9609
Vascular invasion [†]	3 (21.4)	6 (24)	16 (23.2)	0.9834
Perineural invasion [†]	2 (14.3)	0 (0)	2 (2.9)	0.0645
Soft tissues invasion [†]	3 (21.4)	1 (4)	16 (23.2)	0.1019
AJCC/TNM stage= I or II [†]	12 (85.7)	21 (84)	53 (76.8)	0.6213
Low risk of recurrence [†]	9 (64.2)	17 (68)	33 (47.8)	0.3002
1 st post-operative WBS positive in cervical region [†]	11 (78.5)	18 (72)	62 (89.8)	0.2703
Distant metastasis [†]	1 (7.1)	0(0)	4 (5.8)	0.4433
Free of disease in the last evaluation [†]	10 (71.43)	15 (60)	46 (66.67)	0.7433
Tumor diameter(cm) [§]	1.98 ± 2.14	2.12 ± 1.81	1.81 ± 1.2	0.6292
Time between FNAB and TT (months) [§]	13.36 ± 8.9 ^c	7.32 ± 6.34 ^b	2.35 ± 2.48 ^a	<0.0001
Total time (months) of follow up [§]	51.78 ± 17.73	50.44 ± 16.74	48.01 ± 16.64	0.6699
Total time (months) free of disease [§]	34.57 ± 25.82	38.04 ± 26.66	30.84 ± 26.34	0.3841
% of time free of disease considering the total time of follow up [§]	65.53 ± 41.83	70.15 ± 43.72	61.12 ± 43.68	0.6485

[†]n (%); [§]means± standard deviation; *p-value obtained through chi-square test for the categorical variables, ANOVA for the numeric variables with normal distribution and generalized linear model with gamma distribution for the numeric variables with asymmetric distribution; ^{a, b, c} difference in proportion test between the groups compared by columns (b>a). Significance: p<0.05. AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; FNAB= fine needle aspiration biopsy; mCi = millicurie; TT = total thyroidectomy; WBS= whole body scan.

Table 3. Comparison between patients free of disease and non-free of disease in the last evaluation considering the clinical-epidemiologic variables.

	Status in the last evaluation		p
	Free of disease 71 (65.7 %)	Non-free of disease 37 (34.3 %)	
Female [†]	61 (85.9)	33 (89.1)	0.6307
Age (years) [§]	52.56 ± 11.97	43.97 ± 19.96	0.0062
Cytologic diagnosis (Bethesda) [†]			
I / II	10 (14)	4 (10.8)	0.618
III / IV	15 (21.1)	10 (37.0)	0.501
V / VI	46 (64.7)	23 (62.1)	0.788
Papillary carcinoma [†]	68 (95.7)	33 (89.1)	0.1871
Multicentricity [†]	39 (54.9)	21 (56.7)	0.8561
Lymphocytic thyroiditis [†]	33 (46.4)	9 (24.3)	0.025
Nodal metastasis [†]	10 (14)	21 (56.7)	<0.0001
Capsule [†]	14 (19.7)	11 (29.7)	0.2417
Capsule invasion [†]	8 (11.2)	5 (13.5)	0.7335
Vascular invasion [†]	12 (16.9)	13 (35.1)	0.033
Perineural invasion [†]	1 (1.4)	3 (8.1)	0.0802
Soft tissue invasion [†]	7 (9.8)	13 (35.1)	0.0013
AJCC/TNM stage = I ou II [†]	57 (80.2)	29 (78.3)	0.8157
Recurrence risk [†]			
Low	46 (64.7)	13 (35.1)	0.002
Intermediary	20 (28.1)	11 (29.7)	0.866
High	5 (7)	13 (35.1)	0.001
1 st post-operative WBS positive in cervical region [†]	64 (90.1)	29 (87.8)	0.7398
Distant metastasis [†]	0 (0.0)	5 (13.5)	0.0015
Tumor diameter (cm) [§]	1.86 ± 1.62	1.99 ± 1.22	0.6254
Time between FNAB and TT (months) [§]	5.63 ± 6.69	3.68 ± 4.75	<0.0001
Total time (months) of follow up [§]	50.75 ± 17.5	45.84 ± 14.75	0.1291
Total time (months) free of disease [§]	46.35 ± 19.91	7.35 ± 15.95	<0.0001
% of time free of disease considering the total time of follow up [§]	90.2 ± 21.1	13.2 ± 26.2	<0.0001

[†]n (%); [§]means ± standard deviation; *p-value obtained through chi-square test for the categorical variables, ANOVA for the numeric variables with normal distribution and generalized linear model with gamma distribution for the numeric variables with asymmetric distribution; Significance: p<0.05. AJCC = American Joint Committee on Cancer; FNAB= fine needle aspiration biopsy; mCi = miliCurie; TT = total thyroidectomy; WBS= whole body scan.

De: Journal of Endocrinological Investigation (JENI) <em@editorialmanager.com>

Date: seg., 7 de dez. de 2020 às 14:48

Subject: JENI-D-20-01143 - Submission Confirmation

To: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto <g.mazeto@unesp.br>

Dear Prof. Mazeto,

Thank you for submitting your manuscript, "Is There a Relationship Between Preoperative Cytological Diagnosis and Evolution in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? A Retrospective Study", to Journal of Endocrinological Investigation

The submission id is: JENI-D-20-01143

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal's website.

Your username is: GMazeto-693

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/jeni/>

Thank you very much.

With best regards,

Springer Journals Editorial Office
Journal of Endocrinological Investigation

ANEXO IX – ARTIGO 2

Título:

Valor prognóstico da resposta terapêutica em 1 ano na evolução de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide: um estudo retrospectivo

Autores:

Renato Colenci¹, Marcos Ferreira Minicucci¹, Carlos Segundo Paiva Soares², Cristiano Claudino de Oliveira³, Mariângela Esther de Alencar Marques³, José Vicente Tagliarini², Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto¹

Afiliações dos autores

¹ Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Medicina Interna, Botucatu, SP, Brasil

² Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Botucatu, SP, Brasil

³ Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Patologia, Botucatu, SP, Brasil

Autor correspondente

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
E-mail: g.mazeto@unesp.br

ORCID:

Renato Colenci: 0000-0003-0254-4071
Carlos Segundo Paiva Soares: 0000-0003-0121-9533
Cristiano Claudino de Oliveira: 0000-0001-6682-5230
Marcos Ferreira Minicucci: 0000-0002-5980-4367
Mariângela Esther de Alencar Marques: 0000-0001-6947-5627
José Vicente Tagliarini: 0000-0002-0869-724X
Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto: 0000-0003-2129-7256

Resumo:

Introdução: A classificação de risco que considera a resposta à terapia inicial é útil na avaliação prognóstica dos carcinomas diferenciados da tireoide (CDT). Ainda não

se encontra estabelecido o tempo ideal para que a avaliação com esse sistema seja realizada. **Objetivo:** Avaliar o potencial prognóstico da resposta terapêutica observada 1 ano após a terapia inicial para a evolução em longo prazo de pacientes com CDT. **Método:** Foi realizado estudo retrospectivo com 91 pacientes com CDT submetidos à tireoidectomia total e radioiodoterapia, divididos em dois grupos, de acordo com o *status* na última consulta: livres de doença (LD; resposta excelente) ou não livres de doença (NLD; respostas bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada). Os grupos foram comparados quanto a presença de resposta excelente em 1 ano após a terapia inicial e a outros parâmetros clínico-patológicos. O tempo livre de doença também foi avaliado. Os testes estatísticos utilizados foram o t de Student, Mann-Whitney, qui-quadrado, regressão logística multivariada e curvas de Kaplan-Meier (significância: $p < 0,05$). **Resultados:** Resposta excelente em 1 ano se associou ao *status* LD na última avaliação [83,6% no LD *versus* (vs) 20% no NLD; $p < 0,001$], com 29,9 mais chances desse desfecho (intervalo de confiança: 7,641-117,659; $p < 0,001$) e maiores tempos de sobrevida livre de doença [mediana (mínimo; máximo)], tanto absoluto [em meses; 48 (12; 91) vs 0 (0; 50); $p < 0,001$], como relativo [100 (34,3-100)% vs 0 (0-80,6)%; $p < 0,0001$]. **Conclusão:** A resposta terapêutica em 1 ano de seguimento prevê a evolução em longo prazo em pacientes com CDT.

Descritores: Neoplasias da Glândula Tireoide, Prognóstico, Fatores de Risco.

Keywords: Thyroid Neoplasms, Prognosis, Risk Factors.

Introdução:

O câncer de tireoide tem mostrado incidência crescente, principalmente ligada a avanços nas ferramentas diagnósticas¹, ou *overdiagnosis*⁴¹, mas também associada ao aumento real na frequência da doença. Representa a principal neoplasia

maligna do sistema endócrino, sendo majoritariamente representado pelo Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT)³. Os avanços no diagnóstico e compreensão da evolução do CDT têm permitido abordagens cada vez mais conservadoras. Dentre os progressos, podemos destacar a padronização das análises citológicas⁵, a evolução da classificação anatomopatológica³, o estadiamento quanto ao risco de morte³⁷ e o refinamento de protocolos⁷ que reúnem essas classificações e permitem uma abordagem ao mesmo tempo mais ampla e individualizada.

Nesse sentido, nos seus últimos *guidelines*, a American Thyroid Association (ATA) incluiu um sistema dinâmico de classificação de risco, o qual se baseia na resposta à terapia inicial e pressupõe quatro possibilidades: excelente, bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada⁷. Este sistema, inicialmente proposto por Tuttle e colaboradores¹² e corroborado pela ATA⁷, contempla uma avaliação multidimensional, baseada em parâmetros clínicos, laboratoriais e imaginológicos. Ele tem se mostrado útil para a tomada de decisão, permitindo abordagens mais individualizadas frente às diversas variáveis que permeiam o diagnóstico de CDT, de tal forma que, para pacientes classificados como com resposta excelente, alguns autores já propõem seguimento menos invasivo e com intervalos mais longos⁴⁰. Todavia, até o momento, não foi estabelecido o tempo mínimo de seguimento necessário à partir do qual os pacientes com baixo risco de recorrência e resposta excelente à terapia inicial poderiam espaçar ou, eventualmente, encerrar, o acompanhamento especializado referente ao CDT⁴². Além disso, o tempo proposto para a realização da primeira avaliação quanto à resposta à terapia inicial ainda não se encontra totalmente estabelecido, variando de seis a 24 meses¹².

O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial prognóstico da resposta terapêutica observada 1 ano após a terapia inicial para a evolução em longo prazo de pacientes com CDT.

Casuística e métodos:

Este estudo, de caráter observacional e retrospectivo, avaliou pacientes com CDT quanto ao *status* da doença na última avaliação e ao tempo de sobrevida livre de doença, de acordo com a resposta à terapia inicial, obtida em 1 ano de seguimento, e com outros parâmetros clínico-laboratoriais.

População estudada e critérios de seleção

Foram inicialmente avaliados todos os 404 casos com diagnóstico anatomopatológico de CDT acompanhados em ambulatório especializado de hospital terciário, seguindo os protocolos estabelecidos pela ATA^{7,24}. Foram incluídos no estudo os pacientes com dados completos necessários para a estratificação de risco e para a avaliação da resposta ao tratamento, conforme o preconizado pela ATA⁷, e submetidos à tireoidectomia total (TT) associada à radioiodoterapia (RIT) até dezembro de 2015, uma vez que, naquele período, esse era o tratamento padrão para todos os pacientes com CDT no hospital-sede do estudo. O tempo de seguimento pós-operatório mínimo de 24 meses também foi considerado como critério de inclusão. Foram excluídos os casos que não preencheram esses critérios.

Variáveis avaliadas e agrupamento dos pacientes

Neste estudo, a principal variável de interesse foi a presença de resposta excelente à terapia inicial, de acordo com o preconizado pela ATA⁷, avaliada 1 ano

após realização de TT e RIT. Foram também avaliados: idade no momento da cirurgia (anos), sexo (masculino; feminino); dados anatomopatológicos (tipo histológico, diâmetro tumoral, multicentricidade, presença de tireoidite linfocítica, metástase linfonodal, presença e invasão de cápsula tumoral, invasão vascular, invasão perineural e invasão de partes moles); estadiamento quanto ao risco de morte, de acordo com a 7ª. edição do sistema de classificação da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)/TNM⁴³, e de recorrência da ATA (baixo, intermediário ou alto)⁷; e tempo de seguimento (em meses). O diagnóstico histopatológico das neoplasias tireoidianas foi realizado conforme previamente descrito¹¹. O tempo de seguimento, em meses, foi considerado como o intervalo entre a TT e a data da última consulta.

Desfechos avaliados

O principal desfecho avaliado foi o *status* dos pacientes na última consulta, classificados quanto a estarem ou não livres da doença. Como desfechos secundários, foram avaliados os tempos absoluto e relativo de sobrevida livre de doença. Foi considerado como livre de doença (LD) o paciente com resposta excelente e como portador de CDT persistente/recorrente (não-livre de doença - NLD) o paciente com respostas indeterminada, bioquímica ou estrutural incompleta na última avaliação realizada, de acordo com o sistema proposto pela ATA⁷. O tempo de sobrevida livre de doença, em meses, foi definido como o intervalo entre a realização do tratamento inicial (TT e RIT) e a data da eventual persistência/recorrência do CDT ou da última consulta. O tempo de sobrevida livre de doença relativo foi calculado como a porcentagem do tempo em que os pacientes se encontravam livres da doença em relação ao tempo total de seguimento.

Análise estatística

Os dados foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e submetidos à análise estatística por meio dos programas computacionais SPSS/Windows® (versão 21) e SAS® (versão 9.4). As variáveis estudadas foram descritas como médias e desvios-padrões, sendo que, para as análises de associação entre os grupos e as variáveis numéricas com distribuição normal, foi utilizado teste t de Student. Para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário, sendo realizado teste de proporção quando encontradas diferenças estatísticas entre os grupos. As variáveis foram submetidas ao teste de regressão logística univariada para avaliação de associação com o desfecho LD na última avaliação. A partir das análises de associação e de regressão logística univariada, foram selecionadas as variáveis independentes com $p < 0,25$ para construção do modelo de regressão logística multivariado. Foram incluídas nesse modelo as variáveis que não apresentavam colinearidade entre si. Para isso, foi considerado o valor do VIF (*variance influence fator*) < 2 como ausência de colinearidade. Não foram incluídas no modelo as variáveis idade, metástase linfonodal, invasão vascular, invasão de partes moles, risco de recorrência e tempo livre de doença, por apresentarem colinearidade com a presença de resposta excelente 1 ano pós-terapia inicial. Para a análise de sobrevida livre de doença, foram traçadas curvas de Kaplan-Meier em função do *status* clínico 1 ano após a terapia inicial. Foi considerado $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

Dentre os 404 casos de CDT estudados, 91 preenchiem os critérios de inclusão e não tinham critérios de exclusão. O processo de seleção dos pacientes para este estudo encontra-se resumido na figura 1.

A maioria dos pacientes estudados era do sexo feminino (86,8%), com tempo de seguimento médio [$\pm$ desvio padrão (DP)] de 50,1 $\pm$ 17,8 meses. Com relação ao tipo histológico, o carcinoma papilífero foi o mais frequente (84 pacientes; 92,3%), sendo que não houve casos de *Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features* (NIFPT). Trinta pacientes (32,9%) apresentavam tireoidite linfocítica concomitante ao tumor. A presença de metástase linfonodal foi observada em 25 (27,4%) pacientes, enquanto que invasões vascular, perineural e de partes moles foram encontradas em 23 (25,2%), quatro (4,4%) e 17 casos (18,6%), respectivamente. A maior parte (61 casos, 67%) apresentava estadio I e baixo risco de recorrência (49 casos, 53,8%). Cinquenta e sete pacientes (62,6%) apresentaram resposta excelente em 1 ano de seguimento e 61 (67%) na última avaliação, sendo que 49 casos (53,8%) mantiveram-se livres de doença durante todo o seguimento. Dentre os 57 pacientes com resposta excelente em 1 ano, seis (10,5%) não estavam livres de doença na última avaliação. Demais dados descritivos encontram-se na tabela 1.

Considerando-se o *status* dos pacientes na última avaliação, observou-se que a presença de resposta excelente à terapia inicial em 1 ano de seguimento se associou ao *status* LD na última avaliação (83,6% no grupo LD vs 20% no NLD; $p < 0,001$). Também se associaram ao desfecho a idade (média $\pm$ DP) à época do tratamento inicial, com os casos LD sendo mais velhos que os NLD [52,18 $\pm$ 12,12 *versus* (vs) 44,03 $\pm$ 20,49 anos; $p = 0,0195$] e a presença de tireoidite linfocítica à

análise histopatológica, a qual foi mais frequente nos pacientes livres de doença na última avaliação (40,9% no grupo LD vs 16,6% no NLD; $p= 0,037$). Já a presença de metástase linfonodal foi maior nos pacientes que não estavam livres de doença na última avaliação (56,6% no grupo NLD vs 13,1% no LD; $p< 0,001$), bem como a invasão de partes moles (33,3% no grupo NLD vs 11,4% no LD; $p= 0,026$). Com relação ao risco de recorrência, o grupo livre de doença apresentou maiores percentuais de casos de baixo risco (63,9% no grupo LD vs 33,3% no NLD; $p< 0,001$). O alto risco de recorrência, por sua vez, associou-se ao *status* NLD (40% no grupo NLD vs 6,6% no LD; $p< 0,001$). O tempo livre de doença, tanto quando considerado o tempo total quanto o proporcional [mediana (mínimo; máximo)], foi maior no grupo LD na última avaliação [49 (24; 91) meses no LD vs 41 (27; 73) meses no NLD; $p< 0,001$; e 100% (3,85%; 100%) vs 0 (0%; 90,91%); $p< 0,001$; respectivamente; Tabela 2].

À análise de regressão logística multivariada (Tabela 3), mantiveram-se associados ao desfecho LD na última avaliação a presença de tireoidite linfocítica [*odds ratio* (OR): 7,607; intervalo de confiança (IC 95%): 1,675 – 34,55; $p= 0,009$] e a resposta excelente em 1 ano de seguimento (OR: 29,9; IC 95%: 7,641 - 117,659; $p< 0,001$).

O tempo de sobrevida livre de doença [mediana (mínimo; máximo)] foi maior nos pacientes que apresentavam resposta excelente em 1 ano de seguimento, tanto absoluto [em meses; 48 (12; 91) vs 0 (0; 50); $p<0,001$; Figura 2], como relativo [100% (34,3% - 100%) vs 0% (0% – 80,6%); $p <0,0001$].

Discussão

Neste estudo, observou-se que pacientes que apresentavam resposta excelente em 1 ano de seguimento, mostraram maior chance de estarem livres da doença na última avaliação, permitindo predizer a evolução dos casos em longo prazo.

Nossos resultados indicam que resposta excelente à terapia inicial após 1 ano de seguimento se associou a chance quase 30 vezes maior de resposta excelente também na última avaliação, realizada, em média, com 50 meses de acompanhamento. Alguns autores, baseados na presença de resposta excelente a partir de 24 meses após a terapia inicial, sugerem seguimento menos rigoroso e com menor solicitação de exames complementares [8]. Porém, dentre os 57 pacientes que apresentaram resposta excelente em 1 ano de seguimento, seis (10,5%) não estavam livres de doença na última avaliação. Nesse sentido, se, por um lado, há a proposta de um seguimento menos invasivo para pacientes de baixo risco e com resposta excelente à terapia inicial ⁴⁰, existem poucos estudos com tempo de seguimento superior a 5 anos que permitam afirmar que esses casos, de fato, não apresentarão recorrência, especialmente considerando-se o caráter insidioso do CDT⁴². Assim, sugerimos que seja mantido seguimento objetivando a detecção de recorrência bioquímica ou estrutural da doença, com avaliação a cada 6 a 24 meses, conforme proposto anteriormente¹², para todos os pacientes com CDT.

A análise do risco de recorrência também se mostrou como uma importante ferramenta para predizer a evolução dos pacientes com CDT, reforçando seu valor no manejo clínico destes pacientes. No presente estudo, observamos que tanto as classificações de baixo como de alto risco de recorrência se associaram à evolução dos pacientes, correspondendo a maior e menor percentuais de casos com *status* livre de doença na última avaliação, respectivamente. Esses resultados ratificam o valor

per se do risco de recorrência, conforme apontado desde a sua idealização¹². Essa ferramenta complementa a avaliação do risco de morte e de sobrevida doença-específica da AJCC/TNM, aumentando sua acurácia e permitindo terapêuticas iniciais mais individualizadas⁴⁴. Além de contribuir para a escolha da terapia inicial, o risco de recorrência deve ser considerado também como fator prognóstico em longo prazo. Assim, mesmo frente à respostas excelentes ao tratamento, porém com alto risco de recorrência, deve-se manter um acompanhamento rigoroso dos casos, conforme sugerem alguns autores⁴⁵. Infelizmente, devido a presença de colinearidade com a resposta excelente em 1 ano após o tratamento inicial, o risco de recorrência não pode ser avaliado na análise multivariada. Da mesma forma, outros fatores frequentemente associados ao prognóstico dos CDT e que mostraram associação com a evolução dos casos, tais como a presença de metástases linfonodais e invasão de partes moles, também não puderam ser submetidos a tal análise.

Outro achado interessante deste trabalho foi a associação observada entre presença de tireoidite linfocítica na análise histológica e *status* livre da doença na última avaliação. Esse achado histológico se associou a chance 7,6 vezes maior do referido desfecho. O papel prognóstico da tireoidite em relação ao câncer de tireoide tem sido debatido há muito tempo na literatura e se mantém controverso. Dentre os fatores que explicam a falta de consenso, podem ser citadas as limitações nos desenhos de estudos publicados até o momento, com falta de estudos prospectivos e multicêntricos⁴⁶. Contudo, de maneira geral, existem evidências apontando para uma melhor evolução nos pacientes com CDT com tireoidite linfocítica associada^{46,47}.

Este trabalho tem a limitação de ser um estudo de caráter retrospectivo e refletir a experiência de um único centro, sendo composto de uma casuística modesta, que talvez não tenha sido suficiente para evidenciar todas as diferenças estatísticas.

Outra limitação é o fato de todos os pacientes terem sido tratados com TT e RIT, o que não ocorre atualmente na maioria dos centros. Porém, tem o mérito de apresentar uma amostra rigorosamente selecionada, analisada de acordo com as diretrizes mais atuais referentes ao diagnóstico e seguimento de pacientes com CDT, fato ainda pouco observado na literatura. Além disso, seus resultados permitem o levantamento de novas hipóteses e o registro da experiência de nosso serviço.

A despeito de um movimento cada vez mais forte no sentido de uma abordagem mais conservadora para o CDT²⁶, uma vez feito o diagnóstico e tratamento iniciais, o seguimento através dos parâmetros multidimensionais sugeridos pela ATA⁷ para avaliação da resposta estrutural e bioquímica tem sido validado em diferentes centros como adequado para garantir uma previsão do comportamento da doença^{40,48,49}. Assim, a eficácia da resposta excelente em 1 ano como ferramenta adicional no manejo destes pacientes pôde ser validada no presente estudo. Todavia, a manutenção de acompanhamento seriado ainda deve ser seguida, dado o comportamento peculiar do CDT, caracterizado por crescimento lento e relativa alta taxa de recidiva, bem como a carência de estudos com mais de 5 anos de seguimento⁴².

Concluindo, a resposta terapêutica em 1 ano de seguimento prevê a evolução em longo prazo de pacientes com CDT, com os casos que obtiveram resposta excelente em 1 ano tendo apresentado melhores desfechos. Esses achados reforçam o uso da classificação dinâmica de risco para orientar o seguimento destes pacientes.

Referências

1. Maniakas A, Davies L, Zafereo ME. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(3):631–42.

2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019. 120 p.
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, editor. Lyon; 2017. 283 p.
4. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. Surg Clin North Am [Internet]. 2019 Aug;99(4):571–86. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.001>
5. Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol [Internet]. 2009;132(5):658–65. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846805>
6. Addams-Williams J, Watkins D, Owen S, Williams N, Fielder C. Non-thyroid neck lumps: Appraisal of the role of fine needle aspiration cytology. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2009;266(3):411–5.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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 [Internet]. 2016;26(1):1–133. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
8. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. JAMA Oncol. 2016;2(8):1023–9.
9. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. J Am Soc Cytopathol. 2017;6(6):217–22.
10. Rocha JTQ. Estudo clínico-patológico de pacientes com nódulos tireoidianos categoria III de Bethesda. Vol. Dissertação. 2019.
11. DeLellis, RA.; Lloyd, RV.; Heitz, PU.; Eng C. World Health Organization

Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs [Internet]. IARC Press; 2004. Disponível em: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/BB9.pdf>

12. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association S. *Thyroid*. 2010;20(12):1341–9.
13. Lima ARLR, Medeiros KMM de, Parente C de MRV, Caldas A de S, Faria M dos S, Magalhães M, et al. Does the Bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(1):12–5.
14. Trimboli P, Palermo A, Deandrea M, Piccardo A, Campennì A, Valabrega S, et al. Prognosis of patients with differentiated thyroid carcinomas having a preoperative cytological report of indeterminate at low or high risk . A multicenter study. *Endocrine* [Internet]. 2019; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02013-9>
15. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:593–9.
16. García-Pascual L, Balsells M, Fabbi M, Del Pozo C, Valverde MT, Casalots J, et al. Prognostic factors and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma with false negative or nondiagnostic FNAC before surgery. Comparison with a control group. *Endocrine*. 2011;40(3):423–31.
17. Vanderlaan PA, Marqusee E, Krane JF. Features Associated With Locoregional Spread of Papillary Carcinoma Correlate With Diagnostic Category in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2012;25:245–53.
18. Kleiman DA, Beninato T, Soni A, Shou Y, Zarnegar R, Iii TJF. Does Bethesda Category Predict Aggressive Features in Malignant Thyroid Nodules ? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3484–90.
19. Trimboli P, Nigri G, Guidobaldi L, Romanelli F, Aurello P, Crescenzi A, et al.

- Early diagnosis by FNA cytology should not influence the outcome of differentiated thyroid cancer. *Endocr J*. 2016;63(4):367–73.
20. Liu X, Medici M, Kwong N, Kim MI, Larsen PR, Cho NL, et al. Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. 2016;26(2):256–61.
 21. Rago T, Scutari M, Loiacono V, Tonacchera M, Scuotri G, Romani R, et al. Patients with Indeterminate Thyroid Nodules at Cytology and Cancer at Histology Have a More Favorable Outcome Compared with Patients with Suspicious or Malignant Cytology. *Thyroid* [Internet]. 2018;28(10):1318–24. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0522>
 22. Shen F-C, Hsieh C-J, Huang I-C, Chang Y-H, Wang P-W. Dynamic Risk Estimates of Outcome in Chinese Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation. *Thyroid* [Internet]. 2017 Apr;27(4):531–6. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0479>
 23. Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer Endocrine-Related. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(10):R553–66.
 24. Trevizam PGC, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M, Kiy Y, Mazeto GMF da S. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ¹³¹I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res* [Internet]. 2017;42(1):42–8. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07435800.2016.1173056>
 25. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration Cytology With Corresponding Histology at Mayo Clinic , 2001 – 2007: An Institutional Experience of 1,945 Cases. *Diagn Cytopathol*. 2010;40(1):E27–32.
 26. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2016;44(3):307–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.004>
 27. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active

- Surveillance. JAMA Otolaryngol Neck Surg [Internet]. 2017;10065:1–6. Disponível em: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoto.2017.1442>
28. Cox C, Bosley M, Southerland LB, Ahmadi S, Perkins J, Roman S, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? Surg (United States) [Internet]. 2018;163(1):75–80. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.04.039>
 29. Benkhadoura M, Taktuk S, Alobedi R. Recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism rates in reoperative thyroid surgery. Turkish J Surg. 2017;33(1):14–7.
 30. Goepfert RP, Clayman GL. Management of the central compartment in differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2018;44(3):327–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.004>
 31. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(August):2754–63.
 32. Amui I de O, Tagliarini JV, Castilho EC, Marques M de A, Kiy Y, Corrente JE, et al. The first postoperative-stimulated serum thyroglobulin is a prognostic factor for thyroid microcarcinomas. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2017;(xx). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.005>
 33. Zanella A, Scheffel RS, Ph D, Pasa MW. The Role of Postoperative Stimulated Thyroglobulin as Prognostic Factor for Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents. Thyroid. 2016;27(6):ahead of print.
 34. Tarasova VD, Tuttle RM. A Risk-adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. Rambam Maimonides Med J. 2016;7(1):1–10.
 35. Kwon SY, Kim J, Jung SH, Chong A, Song HC, Bom HS, et al. Preablative stimulated thyroglobulin levels can predict malignant potential and therapeutic responsiveness of subcentimeter-sized, 18F-fluorodeoxyglucose-avid cervical

- lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. Clin Nucl Med. 2016;41(1):e32–8.
36. Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol. 2020;53(11):e9781.
 37. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. American Joint Committee on Cancer - Cancer Staging Manual. 8th ed. AJCC, editor. Chicago: Springer International Publishing; 2017. 983 p.
 38. Hyuk T, Nam Y, In H, Young S, Choe J, Kim J, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. Oral Oncol [Internet]. 2017;71:81–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.004>
 39. Vaisman F, Tuttle RM. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin NA [Internet]. 2019;48(1):99–108. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.002>
 40. Jeon MJ, Kim M, Park S, Oh H, Kim TY, Kim WB, et al. A Follow-Up Strategy for Patients with an Excellent Response to Initial Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma : Less Is Better. Thyroid. 2018;28(2):187–92.
 41. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. Head Neck. 2019;40(4):855–66.
 42. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: Can we stop follow-up after 5 years of complete remission? Eur J Endocrinol. 2020;182(5).
 43. Edge SB, Compton CC, Fritz AG, Trotti A. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York: Springer; 2010.
 44. Sana A G, Ganly I, Shaha AR, English C, Wills J, Tuttle R. Using the ATA risk stratification system to refine and individualize the AJCC 8 th edition disease specific survival estimates in. Thyroid. 2018;28(10):1293–300.

45. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, Kam BLR, Ginhoven TM Van, Visser WE, et al. Evaluating the 2015 American Thyroid Association. Thyroid. 2019;00(00):1–7.
46. Vita R, Ieni A, Tuccari G, Benvenga S. The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(4):301–9.
47. Ieni A, Vita R, Magliolo E, Santarpia M, Bari F Di, Benvenga S, et al. One-third of an archival series of papillary thyroid cancer (Years 2007-2015) has coexistent chronic lymphocytic thyroiditis, which is associated with a more favorable Tumor-node-metastasis staging. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8(Dec):1–7.
48. Shen FC, Hsieh CJ, Huang IC, Chang YH, Wang PW. Dynamic Risk Estimates of Outcome in Chinese Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer after Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation. Thyroid. 2017;27(4):531–6.
49. Ruben R, Pavithran P V., Menon VU, Nair V, Kumar H. Performance of ATA Risk Stratification Systems, Response to Therapy, and Outcome in an Indian Cohort of Differentiated Thyroid Carcinoma Patients: A Retrospective Study. Eur Thyroid J. 2019;8(6):312–8.

Figures

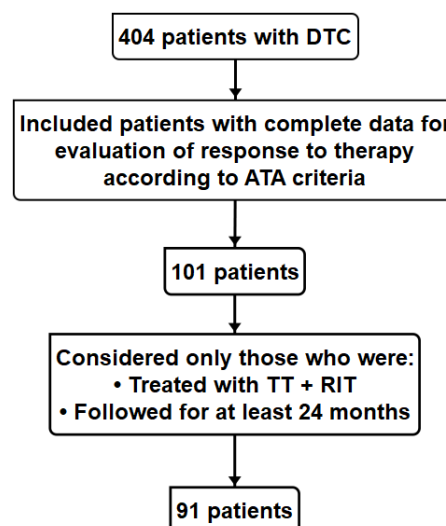


Figure 1. Flowchart illustrating the selection process of the patients.

ATA: American Thyroid Association; DTC: differentiated thyroid carcinoma; RIT: radioiodotherapy; TT: total thyroidectomy.

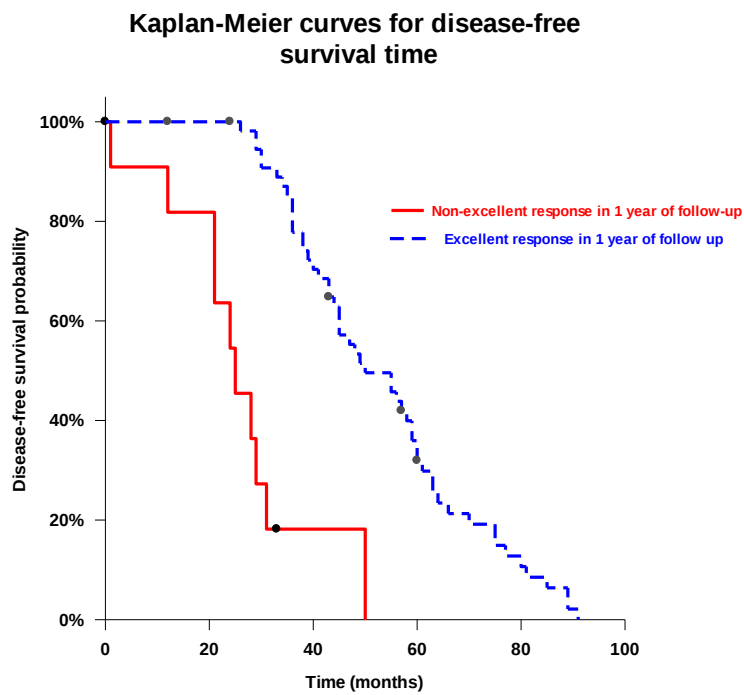


Figure 2. Kaplan-Meier curves for disease-free survival analysis, considering the response to therapy one year after the initial treatment (Log-Rank $p < 0.001$).

Tables

Table 1. Clinical, laboratorial and evolutionary data of the 91 patients.

<i>Dados gerais</i>	
Female[†]	79 (86.81)
Age (years)[§]	49.49 ± 15.7
Histologic subtype[†]	
<i>Follicular carcinoma, oncocytic variant</i>	4 (4.4)
<i>Follicular carcinoma</i>	3 (3.3)
<i>Papillary carcinoma, follicular variant</i>	32 (35.2)
<i>Papillary carcinoma, classic variant</i>	48 (52.7)
<i>Papillary carcinoma, oncocytic variant</i>	3 (3.3)
<i>Papillary carcinoma, solid variant</i>	1 (1.1)
Tumor diameter (cm)[§]	1.93 ± 1.5
Multicentricity[†]	48 (52.7)
Lymphocytic thyroiditis [†]	30 (32.9)
Nodal metastasis[†]	25 (27.4)
Capsule[†]	22 (24.1)
Capsule invasion[†]	12 (13.2)
Vascular invasion[†]	23 (25.2)
Perineural invasion[†]	4 (4.4)
Soft tissues invasion[†]	17 (18.6)
AJCC/TNM staging (7th edition)[†]	
<i>I</i>	61 (67.0)
<i>II</i>	10 (11.0)
<i>III</i>	14 (15.4)
<i>IV</i>	6 (6.6)
Recurrence risk (ATA 2015)[†]	
<i>Low</i>	49 (53.8)
<i>Intermediary</i>	26 (28.6)
<i>High</i>	16 (17.6)
Excellent response in 1 year of follow up[†]	57 (62.6)
Free of disease in 1 year and at the last evaluation[†]	51 (56.0)
Free of disease in the last evaluation[†]	61 (67.0)
Free of disease along all the follow up period[†]	49 (53.8)
Total time (months) free of disease[§]	34.9 ± 26.7
Total time (months) of follow up[§]	50.1 ± 17.8
% of time free of disease considering the total time of follow up[§]	66.5 ± 43.5

[†]n (%); [§]mean ± standard deviation. ATA = American Thyroid Association; AJCC = American Joint Committee on Cancer; cm = centimeters.

Table 2. Comparison between the groups of patients according to the clinical *status* on the last evaluation.

	Status on the last evaluation		p
	Free of disease 57 (62.7 %)	Non-free of disease 34 (37.3 %)	
Female[†]	52 (85.2)	27 (90)	0.744
Age (years)[§]	52.18 ± 12.12	44.03 ± 20.49	0.0195
Papillary carcinoma[†]	58 (95)	26 (86.6)	0.213
Tumor diameter(cm)[‡]	1.3 (0.2 – 8)	1.85 (0.35 – 4.5)	0.1906
Multicentricity[†]	28 (45.9)	15 (50)	0.885
Lymphocytic thyroiditis[†]	25 (40.9)	5 (16.6)	0.037
Nodal metastasis[†]	8 (13.1)	17 (56.6)	<0.001
Capsule[†]	13 (21.3)	9 (30)	0.516
Capsule invasion[†]	7 (11.4)	5 (16.6)	0.521
Vascular invasion[†]	12 (19.6)	11 (36.6)	0.134
Perineural invasion[†]	1 (1.6)	3 (10)	0.103
Soft tissues invasion[†]	7 (11.4)	10 (33.3)	0.026
AJCC/TNM stage= I or II[†]	48 (78.6)	23 (76.6)	0.960
Recurrence risk (ATA 2015)[†]			
<i>Low</i>	39 (63.9)	10 (33.3)	<0.001
<i>Intermediate</i>	18 (29.5)	8 (26.7)	0.971
<i>High</i>	4 (6.6)	12 (40)	<0.001
Excellent response in 1 year of follow up[†]	51 (83.6)	6 (20)	<0.001
Total time (months) of follow up[‡]	49 (24; 91)	41 (27; 73)	0.2585
Total time (months) free of disease[‡]	45 (1; 91)	0 (0; 60)	<0.001
% of time free of disease considering the total time of follow up[‡]	100 (3.85; 100)	0 (0; 90.91)	<0.001

[†]n (%); [§]mean± standard deviation; [‡]median (maximum; minimum); *p-value obtained through chi-square test for the categorical variables, Student's t test for the numeric variables with normal distribution and Mann-Whitney for the numeric variables with asymmetric distribution. Significance: p<0.05. ATA = American Thyroid Association; AJCC = American Joint Committee on Cancer; cm = centimeters.

Table 3. Multivariate logistic regression analysis with variables that could predict free disease clinical status at the last evaluation.

	OR	CI (95%)	p	VIF
Papillary carcinoma	0.577	0.0326 - 10.205	0.708	1.56
Tumor diameter	1.097	0.652 - 1.844	0.728	1.583
Lymphocitic thyroiditis	7.607	1.675 - 34.55	0.009	1.068
Perineural invasion	0.774	0.0499 - 11.996	0.854	1.174
Excellent response in 1 year of follow up	29.985	7.641 - 117.659	<0.001	1.123

*p-value obtained through multivariate logistic regression analysis. Significance: $p < 0.05$. CI= confidence interval (95%); OR=Odds Ratio; VIF= Variance Inflation Factor.