

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

FACULDADE DE MEDICINA

Flávia Ramos Kazan Oliveira

**Imunoexpressão das metaloproteinases 1 e 2 nos
subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma
papilífero de tireoide: relação com prognóstico**

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

Orientadora: Prof^ª. Associada Dr^ª. Gláucia M. F. S. Mazeto

Coorientador: Dr. Cristiano Claudino Oliveira

Botucatu

2021

Flávia Ramos Kazan Oliveira

Imunoexpressão das metaloproteinases 1 e 2 nos
subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma
papilífero de tireoide: relação com prognóstico

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

Orientadora: Prof^a. Associada Dr^a. Gláucia M. F. S. Mazeto

Coorientador: Dr. Cristiano Claudino Oliveira

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

Oliveira, Flávia Ramos Kazan.

Imunoexpressão das metaloproteinases 1 e 2 nos subtipos
histológicos da variante folicular do carcinoma papilífero de
tireoide : relação com prognóstico / Flávia Ramos Kazan Oliveira.
- Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Coorientador: Cristiano Claudino Oliveira

Capes: 40101061

1. Biomarcadores tumorais. 2. Carcinoma papilar, Variante
folicular. 3. Prognóstico. 4. Metaloproteinase 1 da matriz. 5.
Metaloproteinase 2 da matriz.

Palavras-chave: Biomarcadores tumorais; Carcinoma papilar, Variante
folicular; Metaloproteinase 1 da matriz; Metaloproteinase 2 da matriz;
Prognóstico.

EPÍGRAFE

“Há, verdadeiramente, duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe está a ignorância.”

(Hipócrates)

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo à minha família, meu alicerce.

À minha mãe Sueli por ser um exemplo de vida e de força. Obrigada por todo o trabalho de bastidores cuidando do Bento e de todos nós.

Ao meu pai Bento (*in memoriam*) por me inspirar na escolha da medicina e sempre me incentivar a continuar estudando. Obrigada por ser meu maior exemplo de caráter, honestidade, inteligência e caridade.

Aos meus irmãos pelo apoio incondicional de sempre. Camila, obrigada por ser minha melhor amiga. Gustavo, obrigada pelo exemplo de perfeccionismo e buscar sempre o melhor. À minha cunhada Nathália pelas trocas de experiências e ao meu afilhado Pedro por completar nossa alegria.

Ao meu marido Nilo por estar ao meu lado durante os anos de mestrado. Obrigada pelo incentivo para continuar crescendo.

Ao meu filho Bento por me ensinar diariamente o que é o amor. Obrigada por fazer os meus dias mais felizes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Sou grata à minha família pelo apoio que sempre me deram durante toda a minha vida e que compreenderam minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Deixo um agradecimento especial à minha orientadora pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa. Muito obrigada Dr^a. Gláucia por ter me corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar, por sua escrita impecável, sua organização e toda a luta para que terminássemos esse trabalho. Por ter participado de toda a minha formação, pode ter a certeza que levarei um pouco da senhora por toda a minha vida médica e acadêmica.

Agradeço muito ao meu coorientador Dr. Cristiano por toda a contribuição desde a elaboração desse projeto. Mesmo com a distância, sempre se fez presente auxiliando em todas as etapas, em especial com todo o seu conhecimento e técnica na imunoistoquímica.

Agradeço também ao Dr. Hélio, meu professor que desde a iniciação científica me auxiliou com seu vasto conhecimento em estatística. Obrigada por todos os ensinamentos e toda a paciência durante a análise dos nossos dados.

Obrigada Dr^a. Vânia e Dr^a. Adriana por toda a contribuição para minha formação de especialista e continuarem colaborando com a minha evolução acadêmica.

Agradeço ao meu amigo e cunhado Felipe Augusto pela contribuição com a coleta dos dados em meio à pandemia.

Quero agradecer à Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho e a todos os meus professores pela elevada qualidade de ensino oferecido. Obrigada por tornar-se a minha segunda casa. Saudades eternas e muito amor pela FMB-UNESP.

Grata à Rede D'Or São Luiz pela contribuição para a realização do estudo de imunoistoquímica do nosso trabalho.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

<u>1.</u>	<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	<u>11</u>
<u>2.</u>	<u>ÍNDICE DE FIGURAS</u>	<u>13</u>
<u>3.</u>	<u>ÍNDICE DE TABELAS</u>	<u>16</u>
<u>4.</u>	<u>RESUMO</u>	<u>18</u>
<u>5.</u>	<u>ABSTRACT</u>	<u>21</u>
<u>6.</u>	<u>INTRODUÇÃO</u>	<u>24</u>
<u>7.</u>	<u>JUSTIFICATIVA</u>	<u>31</u>
<u>8.</u>	<u>HIPÓTESE</u>	<u>33</u>
<u>9.</u>	<u>OBJETIVOS</u>	<u>35</u>
<u>10.</u>	<u>MATERIAIS E MÉTODOS</u>	<u>37</u>
10.1	FINANCIAMENTO	38
10.2	DELINEAMENTO	38
10.3	SELEÇÃO DA AMOSTRA	39
10.4	METODOLOGIA	41
10.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
<u>11.</u>	<u>RESULTADOS</u>	<u>48</u>
<u>12.</u>	<u>DISCUSSÃO</u>	<u>81</u>
<u>13.</u>	<u>CONCLUSÃO</u>	<u>89</u>
<u>14.</u>	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>91</u>
<u>15.</u>	<u>ANEXOS</u>	<u>96</u>
	ANEXO I: APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	97
	ANEXO II: EMENDA APROVADA PELO CEP	100
	ANEXO III: PERSISTÊNCIA E RECORRÊNCIA DA DOENÇA NEOPLÁSICA	103
	ANEXO IV: PROTOCOLO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO DOS CDT NO HC-FMB	104

1.LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Adenoma folicular
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
Anti-Tg	Anti-tireoglobulina
Ca	Carcinoma
CDT	Carcinoma diferenciado da tireoide
CF	Carcinoma folicular
CMT	Carcinoma medular de tireoide
CP	Carcinoma papilífero
CPC	Carcinoma papilífero clássico
DA	Doença em atividade
DP	Desvio padrão
DTI	Dose terapêutica de radioiodo
EIVFCP	Encapsulado invasivo da variante folicular do carcinoma papilífero
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IC	Intervalo de confiança
¹³¹I	Iodo 131
LD	Livre de doença
MMPs	Metaloproteinases da matriz
NIFTP	<i>Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PCI	Pesquisa de corpo inteiro
Tg	Tireoglobulina
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
TT	Tireoidectomia total
VFCP	Variante folicular do carcinoma papilífero
VFCPNE	Variante folicular do carcinoma papilífero não encapsulado

2.ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma representativo da seleção dos casos estudados.	40
Figura 2: Exemplo de caso diagnosticado como <i>Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i> (NIFTP). Lesão tumoral bem delimitada, encapsulada, sem sinais de infiltração da cápsula ou de crescimento arquitetural papilífero (Hematoxilina & Eosina, 40x).....	42
Figura 3: Carcinoma papilífero da tireoide, variante folicular, encapsulado, com invasão capsular (indicada com a seta) e extensão extratireoidiana. (Hematoxilina & Eosina, 200x).	42
Figura 4: Carcinoma papilífero da tireoide, variante folicular, não encapsulado. A: lesão sem cápsula, de limites imprecisos, ainda que de aspecto nodular, com bordas infiltrativas no tecido tireoidiano e presença de calcificações centrais. Marcas de caneta azul demarcam os limites da neoplasia (Hematoxilina & Eosina, 40x). B: ressalta-se a arquitetura folicular e o padrão nuclear típico da entidade (Hematoxilina & Eosina, 400x).	43
Figura 5: Avaliação imunofenotípica da metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1), em áreas de normalidade, periferia tumoral e centro tumoral. No presente caso, a área normal foi classificada como extensão de 1+. No tumor, as áreas central e periférica tiveram classificação de 2+ (400x).....	44
Figura 6: Exemplo da extensão de imunocoloração graduada como 1+ para a metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1). Marcador citoplasmático, presente em parte das células de interesse apenas (200x).....	45
Figura 7: Exemplo da diferença de imunocoloração para metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1) entre a periferia, 2+, e o centro tumoral, 1+ (40x).	45
Figura 8: Imagem que exemplifica a diferença de extensão da imunocoloração para metaloproteinase de matriz 2 (MMP-2) no centro da neoplasia (2+) e na sua periferia (3+). O centro da neoplasia está ressaltado pelas áreas de calcificação distrófica (200x).	46
Figura 9: Sobrevida livre de doença estrutural comparando os subtipos NIFTP (<i>noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features</i>), encapsulado invasivo (EIVFCP) e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCPNE). Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,075$, Log Rank (Matel-Cox).	73
Figura 10: Sobrevida livre de doença estrutural comparando os subtipos NIFTP (<i>noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features</i>) e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero) denominados como NÃO-NIFTP. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,033$, Log Rank (Matel-Cox).	73
Figura 11: Sobrevida livre de doença estrutural comparando os subtipos NIFTP (<i>noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features</i>) unifocal, NIFTP multifocal e	

os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero) denominados como NÃO-NIFTP. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; p=0,094, Log Rank (Matel-Cox).	74
Figura 12: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão no tumor geral para metaloproteinase da matriz-1 (MMP-1), subdividida em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+). Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; p=0,724, Log Rank (Matel-Cox).....	75
Figura 13: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão das metaloproteinase da matriz-1 (MMP-1), subdividida em negativa e positiva. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; p=0,716, Log Rank (Matel-Cox).	76
Figura 14: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão, no tumor geral, para metaloproteinase da matriz-2 (MMP-2), subdividida em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+). Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; p=0,510, Log Rank (Matel-Cox).....	77
Figura 15: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão para metaloproteinase da matriz-2 (MMP-2), subdividida em negativa e positiva. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; p=0,336, Log Rank (Matel-Cox).	78
Figura 16: Análise por correspondência múltipla que correlaciona a imunoexpressão para metaloproteinases de matriz 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2) tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) com os subtipos NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features), encapsulado invasivo (EIVFCP) e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCPNE).	78
Figura 17: Análise por correspondência múltipla que correlaciona a imunoexpressão para metaloproteinases de matriz 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2) tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) entre NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features), e os demais subtipos encapsulado invasivo (EIVFCP) e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCPNE), agrupados como NÃO-NIFTP.	79
Figura 18: Análise por correspondência múltipla que correlaciona a imunoexpressão das metaloproteinases de matriz 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2) tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) entre NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features) unifocal e multifocal.	80

3.ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos, histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.....	50
Tabela 2: Comparação entre os subtipos NIFTP (<i>noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features</i>), encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero quanto a dados demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.	54
Tabela 3: Comparação entre os subtipos NIFTP (<i>noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features</i>) e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero) denominados como NÃO-NIFTP quanto a dados clínicos, histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.	58
Tabela 4: Comparação entre os subtipos NIFTP (<i>noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features</i>), subdividido como unifocal ou multifocal, e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero), denominados como NÃO-NIFTP, quanto a dados clínicos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.	62
Tabela 5: Comparação entre os casos livres da doença e com doença em atividade na última consulta quanto a dados demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos.	66
Tabela 6: Associação entre atividade da doença na última consulta e os dados demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos investigados.	69

4. RESUMO

Introdução: As metaloproteinases da matriz (MMPs) têm sido estudadas como marcadores de malignidade e na avaliação prognóstica de diversos tipos de carcinomas diferenciados da tireoide, mas não nos subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCP): não encapsulado, encapsulado invasivo e encapsulado não invasivo (NIFTP). **Objetivos:** Comparar os subtipos da VFCP quanto à expressão proteica das MMP-1 e MMP-2, relacionando-a com o prognóstico. **Métodos:** Foi realizado estudo caso-controle, no qual foram avaliados 74 casos operados devido a VFCP, os quais foram classificados em três grupos, de acordo com a revisão do material histológico tumoral: não encapsulado, encapsulado invasivo e NIFTP. Os grupos foram comparados quanto à expressão imunoistoquímica das MMP-1 e MMP-2 no tecido tumoral, bem como quanto a dados clínico-laboratoriais, histológicos, terapêuticos e evolutivos. A imunoexpressão proteica das MMPs foi então avaliada em relação a parâmetros referentes ao prognóstico dos casos (*status* na última avaliação e tempo de sobrevida livre de doença estrutural). Foram utilizados os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, exato de Fisher, qui-quadrado de tendência e mapas perceptuais de análise de correspondência múltipla, além das curvas de Kaplan-Meier. Foi considerado o *Odds ratio* para as dimensões de efeito, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** O grupo NIFTP apresentou maiores percentuais de casos sem imunoexpressão para MMP-1, em relação aos demais grupos, tanto individualmente (45,8%X9,4%X11,1%; $p=0,023$), como quando agrupados como NÃO-NIFTP (45,8%X9,8%; $p=0,039$). Na comparação entre os grupos NIFTP unifocal, NIFTP multifocal e NÃO-NIFTP, o NIFTP unifocal apresentou menor percentual de casos positivos para MMP-1 (72,2%X100,0%X95,1%; $p=0,031$). NIFTP se correlacionou com a imunoexpressão negativa e intensa para MMP-1, e moderada para MMP-2, enquanto que o subtipo encapsulado invasivo se correlacionou com a imunoexpressão moderada para MMP-1, e negativa e intensa para MMP-2. Na comparação NIFTP com NÃO-NIFTP, os resultados foram semelhantes. Não foram observadas outras associações entre as MMPs e o prognóstico dos casos. **Conclusões:** Os subtipos encapsulado invasivo e não encapsulado apresentaram maiores percentuais de casos com imunoexpressão positiva para MMP-1 em relação ao NIFTP. NIFTP e encapsulado

invasivo apresentaram padrões opostos de correlação quanto à expressão de MMP-1 e MMP-2. NIFTP multifocal e os tumores NÃO-NIFTP apresentaram maior positividade para MMP-1 do que o NIFTP unifocal. Não foram observadas relações entre os subtipos da VFCP, a imunoexpressão das MMPs estudadas e o prognóstico.

Descritores: Biomarcadores Tumorais; Carcinoma Papilar, Variante Folicular; Metaloproteinase 1 da Matriz; Metaloproteinase 2 da Matriz; Neoplasias da Glândula Tireoide; Prognóstico.

5.ABSTRACT

Introduction: Matrix metalloproteinases (MMPs) have been studied as markers of malignancy and in the prognostic evaluation of many types of different thyroid carcinoma, but not in the histological subtypes of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FV-PTC): non-encapsulated, invasive encapsulated and encapsulated noninvasive (NIFTP). **Objectives:** To compare FV-PTC's subtypes regarding the protein expression of MMP-1 and MMP-2, relating it to the prognosis. **Methods:** A case-control study was performed, in which 74 surgery cases of the FV-PTC were evaluated, these cases were classified in three groups according to the review of the tumoral histologic material: non-encapsulated, invasive encapsulated and NIFTP. The groups were then compared in regards to the immunohistochemistry expression of MMP-1 and MMP-2 in the tumoral tissue, as well as in regards to clinical-laboratory, histologic, therapeutic and evolutionary data. The MMPs' protein immunoexpression was then evaluated in regards to the parameters referring to the prognosis of the cases (status in the last evaluation and survival time free of structural diseases.) The tests used were: Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Fisher's exact, Pearson's chi-squared and perceptual mappings of multiple correspondence analysis, as well as Kaplan-Meier curves. The *Odds ratio* was considered for the effect size, with a confidence interval (CI) of 95%. The significance level used was 5%. **Results:** The NIFTP group presented higher percentages of cases without immunoexpression for the MMP-1, when compared to the other groups, individually (45.8%X9.4%X11.1%; $p=0.023$,) and also when grouped as NON-NIFTP (45.8%X9.8%; $p=0.039$). In the comparison of the groups unifocal NIFTP, multifocal NIFTP and NON-NIFTP, unifocal NIFTP presented a lower percentage of MMP-1 positive cases (72.2%X100.0%X95.1%; $p=0.031$). NIFTP correlated with negative and intense immunoexpression for MMP-1, and moderate for the MMP-2, while the invasive encapsulated subtype correlated with moderate immunoexpression for the MMP-1, and negative and intense for the MMP-2. The comparison between NIFTP and NON-NIFTP showed similar results. Other associations between the MMPs and the cases' prognosis were not observed. **Conclusion:** The invasive encapsulated and non-encapsulated subtypes presented a higher percentage of cases with positive immunoexpression towards MMP-1 than the NIFTP. NIFTP and the invasive encapsulated indicated opposite correlation patterns regarding the MMP-1 and MMP-

2 expression. Multifocal NIFTP and the NON-NIFTP tumors presented higher positivity towards MMP-1 than the unifocal NIFTP. Relationships between FV-PTC's subtypes, the studied MMP's immunoexpression and the prognosis were not observed.

Keywords: Biomarkers, Tumor; Carcinoma, Papillary, Follicular; Matrix Metalloproteinase 1; Matrix Metalloproteinase 2; Thyroid Neoplasms; Prognosis.

6. INTRODUÇÃO

A incidência de câncer de tireoide aumentou nas últimas décadas. (1) Os carcinomas (Ca) que acometem a glândula podem ser classificados como diferenciados (CDT), medulares (CMT) e anaplásicos. Os CDT, divididos entre os carcinomas papilífero (CP) e folicular (CF), são os mais frequentes e correspondem a mais de 90% de todos os cânceres de tireoide. (2) O CP representa de 50 a 80% dos casos, (3) e apresenta diversas variantes, das quais a forma clássica é a mais comum (70 a 80%), seguida da variante folicular (VFCP), cuja incidência aumentou em quatro vezes nas últimas três décadas, havendo, inclusive, relatos de maior prevalência do que a variante clássica. (4)

Considerada inicialmente como um subtipo mais agressivo de CDT, semelhante ao CF, a VFCP passou a ser associada, posteriormente, a melhor prognóstico. (5) Diante dessa mudança de conceito, abordagens terapêuticas menos agressivas passaram a ser utilizadas em muitos casos, optando-se por tireoidectomias parciais em oposição às totais (TT), não indicação de dose ablativa de iodo radioativo e metas de manutenção para o hormônio estimulador da tireoide (TSH) mais elevadas. (2) Com essas medidas mais conservadoras, os principais marcadores séricos utilizados para seguimento, a tireoglobulina e o anticorpo anti-tireoglobulina (Anti-Tg), podem permanecer positivos com a permanência de tecido tireoidiano remanescente. Dessa forma, o estabelecimento de novos parâmetros para esses marcadores séricos para seguimento desses casos tem se mostrado necessário, particularmente, para a detecção de persistência e recorrência tumorais. Além disso, novos marcadores tumorais para as neoplasias tireoidianas têm sido buscados.

A VFCP é entidade complexa, dividida em três subtipos histológicos, com agressividades aparentemente diferentes: não encapsulado, encapsulado invasivo e encapsulado não invasivo. Considerando-se os comportamentos distintos que esses subtipos poderiam apresentar, Nikiforov *et al.* propuseram, em 2016, uma nova denominação para o encapsulado não invasivo, a variante menos agressiva e mais estudada: NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*). (6) O NIFTP mostrou-se, molecularmente, mais próximo das neoplasias tireoidianas foliculares do que das papilíferas e, segundo aqueles autores, provavelmente representaria uma forma benigna ou precursora do subtipo

encapsulado invasivo, a exemplo do que ocorreria na evolução do adenoma folicular (AF) para o CF. (6) Por outro lado, existem relatos de NIFTP associado a metástases linfonodais (7) ou mutações BRAFV600E em alguns pacientes. (8) Assim, esse assunto ainda é controverso, e as etapas envolvidas no suposto processo de evolução tumoral do NIFTP para o encapsulado invasivo, (6) bem como as diferenças evolutivas entre os três subtipos da VFCP, ainda não foram totalmente elucidadas.

O diagnóstico diferencial pré-operatório dos subtipos da VFCP é improvável. Frequentemente, esses tumores, quando submetidos à punção aspirativa por agulha fina (PAAF), resultam em diagnósticos citológicos classes III ou IV de Bethesda. Por poder corresponder a lesões de diferentes naturezas e carrear riscos de malignidade muito variáveis (6-40%), essas categorias diagnósticas, em geral, resultam em condutas heterogêneas que vão desde a solicitação de nova PAAF, realização de testes complexos envolvendo análises moleculares, até cirurgia. (9,10)

O diagnóstico histológico final da VFCP, por sua vez, representa um considerável desafio. Apesar de, assim como no caso do CP clássico (CPC), esse diagnóstico ser baseado nas características nucleares das células epiteliais tireoidianas, na VFCP essas características são associadas à presença de arquitetura folicular em determinada extensão do material. Já o diagnóstico dos diferentes subtipos histológicos da VFCP é ainda mais desafiador. O encapsulado invasivo se assemelha ao CF em alguns aspectos histológicos, como cápsula espessa e presença de invasão vascular e da cápsula tumoral. Já o subtipo infiltrativo ou não encapsulado da VFCP é semelhante, do ponto de vista molecular, ao CPC. (11) Os tumores classificados como NIFTP, por sua vez, possuem características citológicas encontradas no CP, sem preditores de agressividade como invasão capsular ou invasão angiolinfática, conforme o quadro 1. (12) Essa entidade se constitui no diagnóstico patológico mais controverso dentre os tumores da tireoide nas últimas décadas. (11) De fato, as lesões foliculares encapsuladas frequentemente exibem características nucleares limítrofes, com variabilidade interobservador considerável, mesmo entre especialistas em tireoide, (13) apresentando ainda comportamento incerto.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para definição de *Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* (NIFTP), conforme a WHO, 2017. (12)

1- Tumor encapsulado ou com evidente demarcação.
2- Padrão folicular de crescimento com todas as seguintes características: 2.1- Menos de 1% de formações papilíferas. 2.2- Ausência de corpos psamomatosos. 2.3- Menos de 30% de áreas sólidas, trabeculares ou insulares.
3- Características nucleares típicas de carcinoma papilífero (escore nuclear 2 ou 3)*
4- Ausência de invasão angiolinfática ou invasão capsular.
5- Ausência de necrose tumoral.
6- Ausência de atividade mitótica (menos de três mitoses por dez campos de grande aumento).

*Escore nuclear: (1) Tamanho e formato (aumento de tamanho nuclear, sobreposição, alongamento e aglomeração celular). (2) Irregularidades de membrana nuclear (contornos irregulares, “grooves” nucleares, dobras nucleares, pseudoinclusões). (3) Características de cromatina (núcleos de padrão vítreo, clareamento nuclear com marginação). Cada item vale um ponto no escore, cuja soma final varia de zero a três.

Além das dificuldades diagnósticas com a histologia, as comparações entre os três subtipos da VFPC quanto a aspectos gerais e moleculares têm resultado em achados controversos. Alguns estudos não têm observado diferenças nos perfis moleculares ou clínico-patológicos entre eles. Por outro lado, menor frequência de metástases linfonodais e mutações *BRAF* têm sido observadas no NIFTP, em relação aos tumores NÃO-NIFTP (encapsulado invasivo e não encapsulado), enquanto que mutações do gene *RAS* têm sido frequentemente identificadas nas formas encapsuladas e raramente na não encapsulada. (14) Apesar dos estudos relatados, NIFTP e NÃO-NIFTP não têm sido comparados quanto ao prognóstico em longo prazo e, particularmente, quanto a persistência, recorrência, resposta à terapia e tempo de sobrevida livre de doença estrutural.

Aparentemente, após a classificação relativamente recente dos subtipos da VFPC, diversas pesquisas têm focado, especificamente, no NIFTP, com particular

atenção em suas características e comportamento indolente. Alguns questionamentos vêm sendo levantados quanto a diferentes padrões apresentados por essas lesões, principalmente em relação ao tamanho tumoral, presença de multifocalidade e de características oncocíticas, além da prevalência em diferentes áreas geográficas. (15) De fato, levando-se em consideração a ocorrência de metástase linfonodal, por exemplo, embora o risco seja pequeno no NIFTP, ele não é nulo e diferentes comportamentos tumorais podem ser observados, dependendo do tamanho da lesão. (16).

Diante da variabilidade morfológica e evolutiva dos subtipos da VFPC, o estudo de aspectos relacionados à fisiopatologia do processo carcinogênico desses tumores parece promissor. No processo de carcinogênese e progressão tumoral em geral, a capacidade de invasão local é uma característica fundamental. Nesse sentido, emerge o papel das metaloproteinases da matriz (MMPs), família de enzimas proteolíticas capazes de degradar a membrana basal, favorecendo a invasão de células malignas para o estroma ao redor do tumor primário, extravasamento para os tecidos adjacentes e ingresso nas circulações sanguínea e linfática, com formação de metástases à distância. (17) Existem ainda evidências que apontam para a capacidade em modificar e sustentar um microambiente facilitador para o crescimento e a disseminação da neoplasia. (18)

As MMPs são produzidas por uma variedade de tipos de células, incluindo células epiteliais, fibroblastos e células inflamatórias. Sua atividade pode ser controlada em diferentes níveis: transcrição, ativação proteolítica da forma zimogênica e inibição de sua forma ativa. Embora sejam classificadas de forma numérica, com base em sua estrutura enzimática e substratos específicos, essa classificação não reflete a realidade. De fato, apesar de terem sido identificadas mais de 28 MMPs, as MMP-4, MMP-5 e MMP-6 foram eliminadas devido a terem sido identificadas duplicações. (18)

Apesar de diversas MMPs terem sido relacionadas com mecanismos de invasão, disseminação metastática e angiogênese tumoral, (19) as MMP-1 e MMP-2 têm sido as mais frequentemente avaliadas em lesões da glândula tireoide, com resultados promissores. Maior expressão de MMP-1 tem sido relatada em lesões malignas, tais como o CF, em relação a benignas, tais como o AF. (20) Além da

relação entre maior expressão dessa enzima e malignidade, (21) a MMP-1 têm sido associada a maior agressividade tumoral. (22) Sua presença no CDT tem sido correlacionada com invasão laringotraqueal, multifocalidade e metástases regionais e à distância. (23) De fato, estudo recente relatou maior expressão de MMP-1 em casos de CP com metástases, principalmente as localizadas no compartimento cervical lateral, sendo que os autores a consideraram como preditora destas. (24) Por outro lado, outros autores têm relatado expressão da proteína em lesões foliculares, tanto benignas quanto malignas (25) e ausência de correlação com invasão, metástase e recorrência. (21) Não foram encontrados relatos da avaliação da MMP-1 na VFPC.

Com relação à MMP-2, sua produção estaria aumentada tanto no Ca de tireoide como em condições benignas, tais como em tecidos em processo de remodelação ou reparo. (26) Por outro lado, Cho Mar *et al.* analisaram sua expressão, por meio de estudo imunoistoquímico, em CF com diferentes graus de invasão, AF e bócio, tendo observado positividade nas lesões malignas, mas não nas benignas. (25) Já Maeta *et al.*, comparando CP com tecidos ou regiões não tumorais, identificaram maiores expressão e atividade de MMP-2 no CP. (27) Também Marecko *et al.* identificaram maior expressão da MMP-2 no CP do que em AF ou em tecido peritumoral, conseguindo diferenciar o tumor maligno dos tecidos benignos. Ainda, naquele estudo, a MMP-2 foi capaz de distinguir a VFPC do AF. (28) Além disso, os níveis séricos dessa MMP têm sido utilizados na diferenciação entre lesões tireoidianas benignas e malignas. (29,30) Pasioka *et al.* relataram concentrações séricas elevadas de MMP-2 em pacientes com tumores malignos, quando comparados àqueles com tumores benignos de tireoide. (31) Aparentemente, a MMP-2 estaria associada mais aos CDT do que às outras neoplasias tireoidianas. Assim, Korem *et al.*, comparando CP, CF, CMT, AF e bócio multinodular, relataram que a imunoexpressão da MMP-2, por imunoistoquímica, foi maior nos CP do que nas outras lesões estudadas. (32) Além disso, embora a MMP-2 tenha sido associada a malignidade tireoidiana, sua relação com agressividade tumoral ainda é controversa. Alguns autores observaram associação entre a MMP-2 e invasão tumoral e metástases, tanto no CP como no CF. (26) Maeta *et al.* relataram relação entre maior expressão da MMP e tumores

maiores, metástases linfonodais, estágios clínicos mais avançados, invasão vascular e intratireoideana e metástases a distância. (27) Da mesma forma, Tan *et al.* observaram que a positividade para MMP-2 se associou com invasão extratiroideana, metástase linfonodal e profundidade de invasão tumoral, (33) enquanto que Marecko *et al.* relataram que a expressão elevada da MMP-2 no CP se associou com metástase linfonodal. (28) Além disso, MMP-2 foi correlacionada à angiogênese tumoral. (34) Por outro lado, Korem *et al.* não conseguiram encontrar diferenças de expressão entre os CP com e sem metástase linfonodal, sugerindo que a MMP-2 não seria útil como marcador prognóstico. (32) Não foram encontrados relatos sobre a avaliação da MMP-2 nos subtipos histológicos da VFCP.

Resumindo, as MMP-1 e 2 têm sido estudadas em diversos tipos de CDT, mostrando ou não relação com o diagnóstico e o prognóstico desses tumores. Contudo, até o momento, não foram encontrados relatos sobre sua utilização na avaliação comparativa dos três subtipos histológicos da VFCP: não encapsulado, encapsulado invasivo e NIFTP. Como o diagnóstico histológico desses subtipos ainda é controverso e pairam dúvidas quanto ao seu comportamento biológico, as MMPs poderiam representar ferramentas úteis para auxiliar na compreensão sobre a biologia desses tumores.

7.JUSTIFICATIVA

A VFCP vem aumentando de incidência nas últimas décadas. Esta variante apresenta três subtipos histológicos (não encapsulado, encapsulado invasivo e NIFTP) com comportamentos aparentemente distintos, os quais apresentam diagnóstico diferencial pré-operatório improvável e histológico complexo. As MMPs têm sido associadas à diferenciação entre lesões benignas e malignas e ao prognóstico dos Ca de tireoide, mas não têm sido estudadas nos subtipos da VFCP.

A avaliação da expressão das MMPs em material histológico desses subtipos poderia propiciar o aumento do conhecimento sobre a biologia tumoral e o estabelecimento de marcadores teciduais para auxiliar no diagnóstico diferencial e na avaliação prognóstica, permitindo abordagens terapêuticas e seguimento individualizados para cada caso.

8.HIPÓTESE

A expressão proteica das metaloproteinases MMP-1 e MMP-2 é maior no material histológico dos subtipos não encapsulado e encapsulado invasivo da VFCP do que no subtipo NIFTP, estando relacionada com o prognóstico desses tumores.

9.OBJETIVOS

Este estudo objetivou comparar os subtipos da variante folicular do carcinoma papilífero (não encapsulado, encapsulado invasivo e NIFTP) quanto à imunoexpressão das metaloproteinases MMP-1 e MMP-2, relacionando-a ao prognóstico dos casos.

10. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CAAE: 91434218.0.0000.5411; parecer no. 2.763.332; 10/07/2018; Anexos I e II).

10.1 Financiamento

Estudo realizado com financiamento próprio dos autores e contribuição da Rede D'Or São Luiz para a realização do estudo de imunoistoquímica.

10.2 Delineamento

Trata-se de um estudo caso-controle, no qual foram avaliados os resultados da análise imunoistoquímica para MMP-1 e MMP-2, em material de arquivo de tecidos tireoidianos com diagnóstico de VFCP e suas subclassificações (não encapsulado, encapsulado invasivo ou NIFTP), comparando-os e relacionando-os com o prognóstico dos casos, de acordo com dados coletados dos prontuários médicos dos pacientes.

As lâminas e blocos dos casos de VFCP selecionados foram reavaliados e subclassificados como não encapsulado, encapsulado invasivo ou NIFTP, de acordo com os critérios estabelecidos recentemente, (6) por patologista experiente na área. Posteriormente, os três subtipos tumorais foram comparados quanto à expressão proteica tecidual das metaloproteinases MMP-1 e MMP-2, avaliada por meio de análise de imunoistoquímica.

O prognóstico dos casos foi avaliado por meio da análise do *status* da doença neoplásica na última consulta e do tempo de sobrevida livre de doença estrutural. Foi considerado como livre da doença (LD) na última consulta, o paciente que apresentou resposta excelente e como com doença em atividade (DA), o paciente que apresentou respostas bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada, de acordo com os últimos *guidelines* da ATA. (2) O tempo de sobrevida livre de doença estrutural (em meses) foi definido como o intervalo entre a

TT e a data da eventual persistência/recorrência (Anexo III) ou da última consulta. Caso a TT tenha sido realizada em 2 tempos, a data considerada como referência foi a totalização. Alguns casos não foram submetidos a dose terapêutica de iodo (DTI) e, por esse motivo, utilizou-se como parâmetro o marco da TT. A eventual persistência/recorrência de doença estrutural era detectada por meio de exames realizados precocemente após a TT, conforme protocolo do serviço (Anexo IV).

Foram ainda avaliados outros dados clínico-laboratoriais, histológicos, terapêuticos e evolutivos, tais como: idade no momento da cirurgia (anos), sexo (masculino; feminino), dados anatomopatológicos [tamanho (em centímetros - cm), multicentricidade e contralateralidade do tumor, presença de tireoidite linfocítica]; esvaziamento cervical (sim ou não), estadiamento TNM, segundo *American Joint Committee on Cancer Seventh Edition* (35) risco de recorrência [de acordo com a *American Thyroid Association* (ATA)], (2) tratamento com dose terapêutica de radioiodo (DTI; sim ou não; número de doses); persistência e/ou recorrência da doença (Anexo III), presença de respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento e resposta à terapia na última avaliação [de acordo com os últimos *guidelines* da ATA (2)], tempo de seguimento (em meses) e óbitos.

10.3 Seleção da amostra

Inicialmente, foram avaliados todos os casos com diagnóstico histopatológico de VFCP, segundo arquivo do Serviço de Endocrinologia e de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), submetidos a TT até 27 de março de 2019, totalizando 83 casos. Tratou-se de uma amostra por conveniência, tendo sido analisada a totalidade de casos com o diagnóstico de interesse avaliada em hospital terciário. Dessa forma, não foi realizado cálculo do tamanho amostral para o estudo.

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão especificados abaixo, sete casos não puderam ser avaliados quanto à evolução pois apresentavam CPC concomitantemente, enquanto que outros dois pacientes não apresentavam dados evolutivos. Em nove casos não foi possível realizar a análise imunoistoquímica, pois

o material não estava disponível para realização da técnica. Portanto, setenta e quatro casos foram efetivamente estudados quanto a aspectos demográficos, histológicos, de estadiamento, além da avaliação de aspectos laboratoriais e evolutivos (Figura 1). Os dados imunoistoquímicos para MMP-1 e MMP-2 foram avaliados em 65 casos.

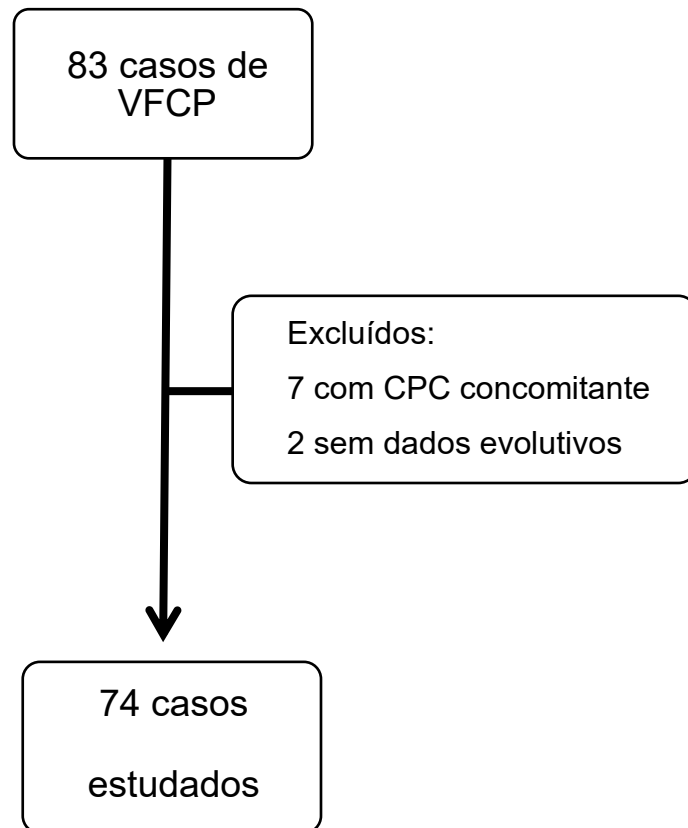


Figura 1: Fluxograma representativo da seleção dos casos estudados.

CPC= carcinoma papilífero clássico; VFCP= variante folicular do carcinoma papilífero.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os casos submetidos a TT até 27 de março de 2019 no HC-FMB, que apresentavam diagnóstico anatomopatológico de VFCP.

Crêterios de exclusão

Os cr terios de exclusão foram: diagnóstico diferente de VFCP após reavalia o anatomopatológica, material histológico que não permitiu definir a subclassifica o da VFCP, tumores multifocais nos quais uma das lesões era de neoplasia maligna diferente de VFCP e ausência de dados relativos   evolu o clínica.

10.4 Metodologia

Protocolo de tratamento e seguimento

Todos os pacientes com CDT em acompanhamento no HC-FMB são submetidos a tratamento e seguimento segundo protocolo do serviço, baseado nos principais e mais recentes *guidelines*. A descri o detalhada deste protocolo ao qual os pacientes do estudo foram submetidos, encontra-se no Anexo IV.

Reavalia o morfológica

Todos os casos de tireoidectomia do serviço de Patologia da FMB/UNESP cujo diagnóstico tenha sido de VFCP foram revisados e classificados conforme a Organiza o Mundial da Saúde em sua classifica o de 2017, seguindo-se os cr terios estabelecidas no quadro 1. (12) Assim, foram subdivididos em três grupos: NIFTP, VFCP encapsulado invasivo e VFCP não encapsulado (Figuras 2, 3 e 4).

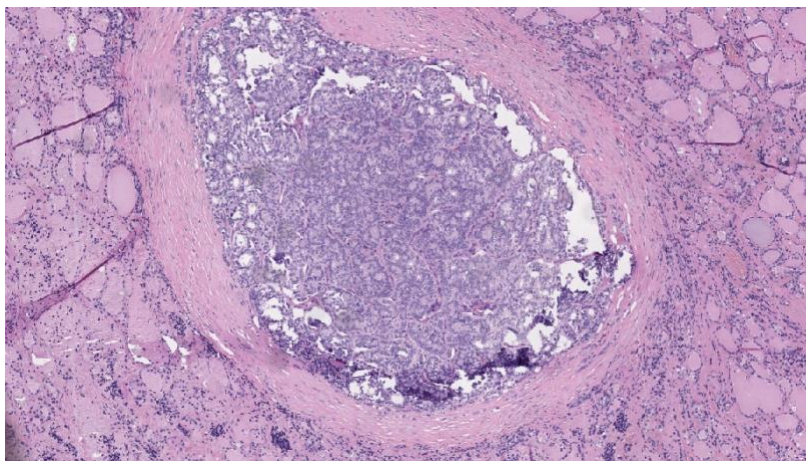


Figura 2: Exemplo de caso diagnosticado como *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* (NIFTP). Lesão tumoral bem delimitada, encapsulada, sem sinais de infiltração da cápsula ou de crescimento arquitetural papilífero (Hematoxilina & Eosina, 40x).

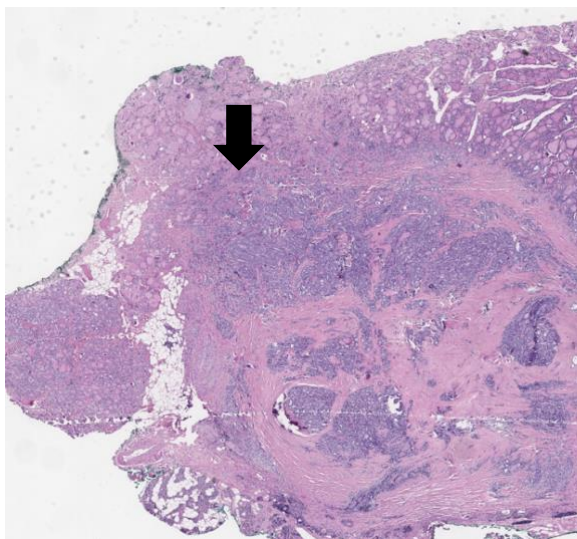


Figura 3: Carcinoma papilífero da tireoide, variante folicular, encapsulado, com invasão capsular (indicada com a seta) e extensão extratireoidiana. (Hematoxilina & Eosina, 200x).

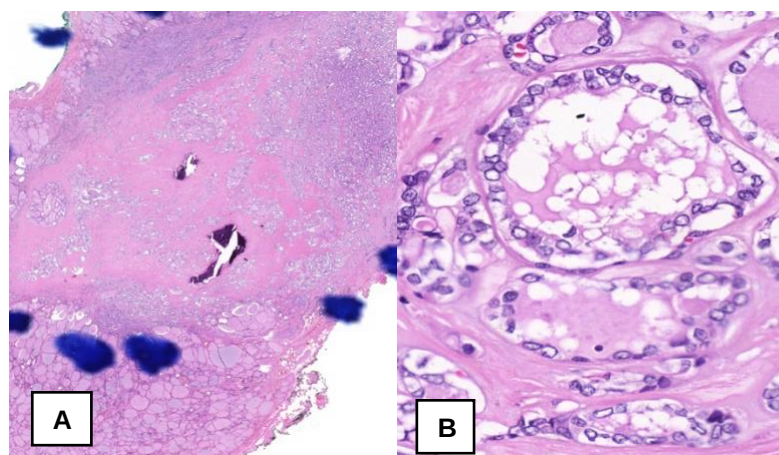


Figura 4: Carcinoma papilífero da tireoide, variante folicular, não encapsulado. **A:** lesão sem cápsula, de limites imprecisos, ainda que de aspecto nodular, com bordas infiltrativas no tecido tireoidiano e presença de calcificações centrais. Marcas de caneta azul demarcam os limites da neoplasia (Hematoxilina & Eosina, 40x). **B:** ressalta-se a arquitetura folicular e o padrão nuclear típico da entidade (Hematoxilina & Eosina, 400x).

Avaliação da MMP-1 e MMP-2 por técnica imunoistoquímica

Foi realizada reação de imunoistoquímica automatizada para os anticorpos MMP-1 (Clone SB12e – Marca SouthernBiotech) e MMP-2 (Clone SB13a - Marca SouthernBiotech) no equipamento Benchmark Ultra (VENTANA). Foram padronizados os anticorpos e as reações seguiram as etapas: desparafinização em solução de EZ Prep, aplicação de Coveslip (LCS) após lavagens e antes das aplicações dos reagentes subsequentes, recuperação antigênica por calor (95°C) em solução recuperante CC1 por 64 minutos, lavagem com Reaction Buffer, seguida da aplicação dos anticorpos primários MMP-1, diluído em 1/50 por 60 minutos, e MMP-2, diluído em 1/200 por 52 minutos. A detecção foi realizada com o Kit ultraView Universal DAB, seguida de lavagens com Reaction buffer. Realizada contracoloração com Hematoxilina por 12 minutos seguido de incubação com Bluing Reagent (pós-contrastante) por 4 minutos. Lavagem das lâminas em Reaction buffer, passagem em água corrente e montagem das lâminas. As reações de imunoistoquímica foram realizadas no Laboratório de Anatomia Patológica do

Núcleo Técnico Operacional São Paulo da Rede D'Or/São Luiz, conforme o protocolo descrito.

Com relação a interpretação, a lâmina histológica representativa do tumor foi avaliada em relação a imunoexpressão de MMP-1 e MMP-2. Cada um dos anticorpos foi avaliado em três topografias: células neoplásicas centrais (no centro tumoral), células neoplásicas periféricas (frente de invasão/justapostas à cápsula tumoral, quando aplicável), e células da tireoide normal adjacente à neoplasia (Figura 5). Utilizaram-se três formas de avaliação da extensão de marcação das metaloproteinases. Primeiramente, categorizou-se a imunomarcação como positiva ou negativa. Posteriormente, estratificou-se a extensão da coloração em um sistema de graduação em cruzes [0, quando negativa; 1+, quando positiva em até 24,9% das células (Figura 6); 2+, quando positiva entre 25 e 49,9% (Figura 7); 3+, quando positiva entre 50 e 74,9% (Figura 8); 4+, quando positiva acima de 75% das células). Por fim, para fins de análise estatística, as categorias do sistema de graduação em cruzes foram assim agrupadas: negativa; extensão moderada (1+/2+, ou seja, positiva em até 49,9%) e extensão intensa (3+/4+, ou seja, positiva acima de 50% das células).

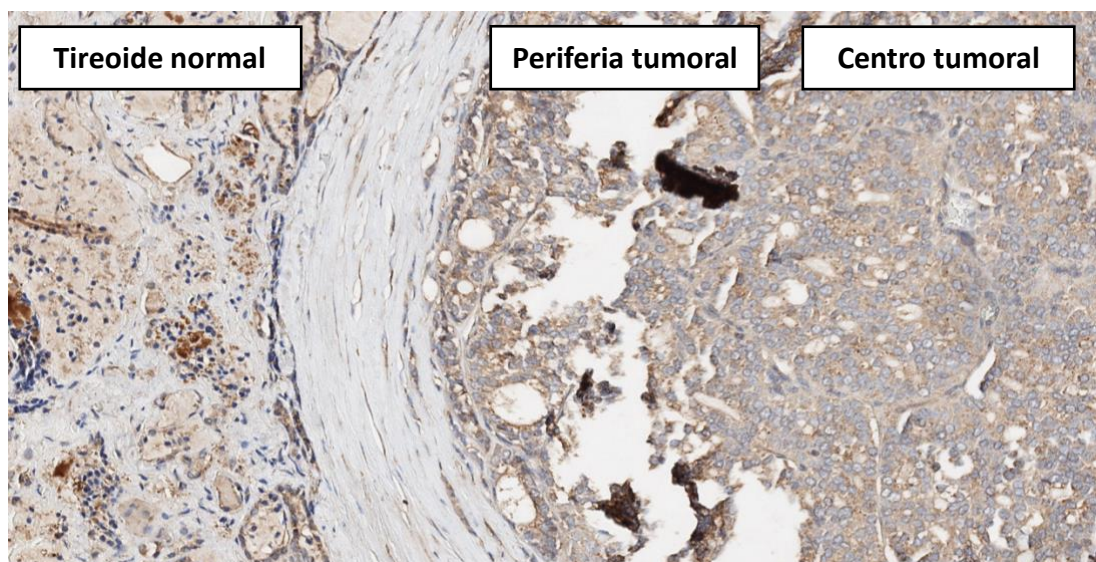


Figura 5: Avaliação imunofenotípica da metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1), em áreas de normalidade, periferia tumoral e centro tumoral. No presente caso, a área normal foi classificada como extensão de 1+. No tumor, as áreas central e periférica tiveram classificação de 2+ (400x).

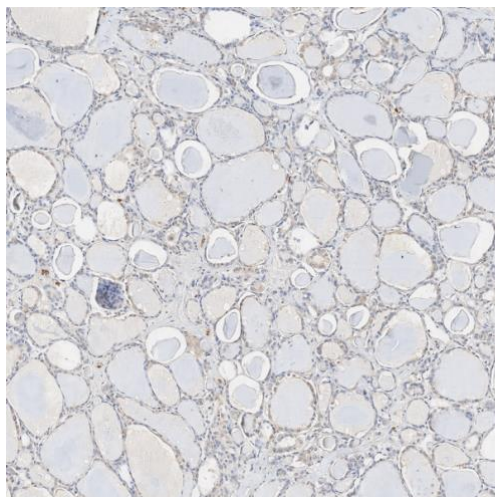


Figura 6: Exemplo da extensão de imunocoloração graduada como 1+ para a metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1). Marcador citoplasmático, presente em parte das células de interesse apenas (200x).

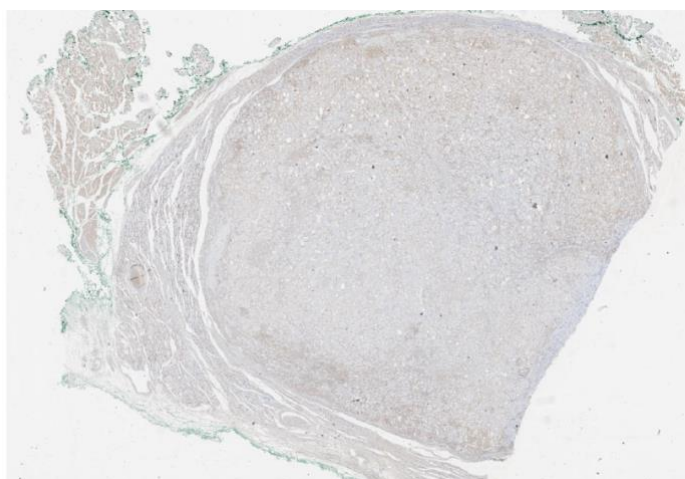


Figura 7: Exemplo da diferença de imunocoloração para metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1) entre a periferia, 2+, e o centro tumoral, 1+ (40x).

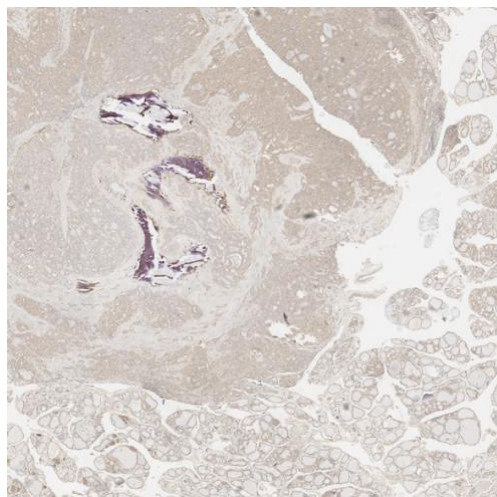


Figura 8: Imagem que exemplifica a diferença de extensão da imunocoloração para metaloproteinase de matriz 2 (MMP-2) no centro da neoplasia (2+) e na sua periferia (3+). O centro da neoplasia está ressaltado pelas áreas de calcificação distrófica (200x).

10.5 Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA). Posteriormente, foram submetidos à análise estatística por meio do programa computacional IBM SPSS (versão 25). As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrão (DP) ou medianas e quartis [percentis 25 e 75 (p25-p75)], se a normalidade não foi indicada pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos foram realizadas pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. As variáveis qualitativas foram representadas por percentuais e as comparações entre os subgrupos foram realizadas pelos testes exato de Fisher e qui-quadrado de tendência (significância exata). A comparação longitudinal dos subgrupos quanto à recidiva foi realizada por análise de sobrevivência (Log-Rank), e representada pelas curvas de Kaplan-Meier. As associações multivariadas entre os escores histológicos de MMPs e os subtipos tumorais foram exploradas a partir dos mapas perceptuais da análise de correspondência múltipla. O nível de significância adotado foi de 5%.

As dimensões de efeito, considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%, foram *Odds ratio* (OR) para duas variáveis dicotômicas ou para a comparação de variáveis dicotômicas e ordinais para cada nível e diferença entre as médias para comparações entre variáveis dicotômicas e contínuas.

11. RESULTADOS

Os dados demográficos, histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos dos 74 casos, encontram-se na tabela 1. A amostra caracterizou-se por maioria do sexo feminino (89,2%), com idade média ($\pm$ DP) de 50,58 ($\pm$ 13,84) anos. Treze casos (17,6%) apresentavam tireoidite linfocítica no material histológico. Quanto aos subtipos da VFCP, tratavam-se de 38 (51,4%) encapsulado invasivo, 26 (35,1%) NIFTP e 10 não encapsulado (13,5%). Os tumores apresentaram maior diâmetro médio ($\pm$ DP) de 1,63 ($\pm$ 1,35) cm, com 32 (43,2%) sendo multifocais e 21 (28,4%) apresentando lesões contralaterais. Dos 26 NIFTP, sete (26,9%) eram multifocais. Quarenta e dois casos (56,8%) foram submetidos a linfadenectomia cervical. A maioria não apresentou detecção de metástase linfonodal (63 casos; 85,1%) ou à distância (71 casos; 95,9%). Um caso (1,4%) apresentou metástase em pulmões, um (1,4%) em pulmões e coluna e um (1,4%) em pulmões e mediastino superior. Sessenta e quatro casos (86,5%) eram estadios I ou II da AJCC e 52 (70,3%) apresentavam baixo risco de recorrência. A maioria dos pacientes (65; 87,8%) apresentou captação na 1ª. PCI pós-operatória (62 casos – 83,8% com captação cervical e 3 – 4,1% com captação à distância). Na primeira avaliação pós TT, o anticorpo anti-Tg resultou positivo em nove casos (12,2%). A maioria dos pacientes (63 casos; 85,1%) recebeu dose terapêutica de iodo, sendo a maior parte deles dose única (59 casos; 93,7%). Quatro casos receberam duas doses (6,3%). Dezesseis pacientes (21,6%) apresentaram persistência da doença um ano após a realização da TT. Durante o seguimento, quinze pacientes (20,3%) apresentaram resposta bioquímica e/ou estrutural incompletas. Dezesseis casos (21,6%) apresentaram persistência e dois (2,7%) recorrência da doença. Na última avaliação, a maioria dos pacientes apresentava resposta excelente (55 casos; 74,3%), enquanto que 16 (21,6%) estavam com doença em atividade. Foram contabilizados dois óbitos (2,7%), não relacionados à neoplasia. O tempo médio ($\pm$ DP) de seguimento foi de 76,03 ($\pm$ 61,55) meses e o de sobrevida livre de doença estrutural de 63,66 ($\pm$ 66,29) meses. A imunoexpressão para MMP-1 observada no tecido tumoral em geral foi mais frequentemente positiva (58 casos; 78,4%), com a maior parte dos casos apresentando 1+/2+ (56 casos; 75,7%). A imunoexpressão para MMP-2 também foi mais frequentemente positiva

(63 casos; 85,1%), com os casos tendo apresentado extensão similar da imunomarcacão (1+/2+: 31 casos, 41,9%; 3+/4+: 32 casos, 43,2%).

Tabela 1: Dados demográficos, histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.

Dados	
Sexo feminino n (%)	66 (89,2)
Idade (anos) ^s	50,58 ± 13,84
Tireoidite linfocítica n (%)	13 (17,6)
Subtipos da VFCP n (%)	
NIFTP	26 (35,1)
Encapsulado invasivo	38 (51,4)
Não encapsulado	10 (13,5)
Maior diâmetro (cm) ^s	1,63 ± 1,35
Multifocalidade n (%)	32 (43,2)
Contralateralidade n (%)	21 (28,4)
Linfadenectomia cervical n (%)	42 (56,8)
Metástase linfonodal n (%)	11 (14,9)
Metástases à distância n (%)	3 (4,1)
Estadiamento AJCC n (%)	
I	50 (67,6)
II	14 (18,9)
III	7 (9,5)
IV	3 (4,1)
Estadiamento AJCC (agrupado) n (%)	
I/II	64 (86,5)
III/IV	10 (13,5)
Risco de recorrência n (%)	
Baixo	52 (70,3)
Intermediário	10 (13,5)
Alto	12 (16,2)
Risco de recorrência (agrupado) n (%)	
Baixo	52 (70,3)
Intermediário/Alto	22 (29,7)
Captação na 1ª PCI pós operatória	

Cervical	62 (95,4)
À distância	3 (4,6)
1ª. anti-Tg positivo pós-TT n (%)	9 (12,2)
Dose terapêutica de iodo n (%)	63 (85,1)
Número de doses de ¹³¹ I n (%)	
0	10 (13,5)
1	59 (79,7)
2	4 (5,4)
Respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante seguimento n (%)	15 (20,3)
Persistência da doença n (%)	16 (21,6)
Recorrência da doença n (%)	2 (2,7)
Resposta à terapia na última avaliação n (%)	
Indeterminada	9 (12,2)
Estrutural incompleta	4 (5,4)
Bioquímica incompleta	5 (6,8)
Excelente	55 (74,3)
Doença em atividade na última avaliação n (%)	16 (21,6)
Óbito n (%)	2 (2,7)
Tempo de seguimento/Sobrevida (meses) §	76,03 ± 61,55
Tempo de sobrevida livre de doença estrutural (meses) §	63,66 ± 66,29
MMP-1 no centro tumoral n (%)	
Negativa	15 (20,3)
1+	36 (48,6)
2+	13 (17,6)
3+	0 (0,0)
4+	1 (1,4)
MMP-1 no centro tumoral (agrupada) n (%)	
Negativa	15 (20,3)
Moderada	49 (66,2)
Intensa	1 (1,4)
MMP-1 na periferia tumoral n (%)	
Negativa	7 (9,5)
1+	20 (27)
2+	36 (48,6)
3+	1 (1,4)
4+	1 (1,4)
MMP-1 na periferia tumoral (agrupada) n (%)	
Negativa	7 (9,5)

Moderada	56 (75,7)
Intensa	2 (2,7)
MMP-1 tumoral geral n (%)	
Negativa	7 (9,5)
1+	20 (27)
2+	36 (48,6)
3+	1 (1,4)
4+	1 (1,4)
MMP-1 tumoral geral (agrupada) n (%)	
Negativa	7 (9,5)
Moderada	56 (75,7)
Intensa	2 (2,7)
MMP-1 positivo n (%)	58 (78,4)
MMP-2 no centro tumoral n (%)	
Negativa	4 (5,4)
1+	15 (20,3)
2+	23 (31,1)
3+	21 (28,4)
4+	2 (2,7)
MMP-2 no centro tumoral (agrupada) n (%)	
Negativa	4 (5,4)
Moderada	38 (51,4)
Intensa	23 (31,1)
MMP-2 na periferia tumoral n (%)	
Negativa	2 (2,7)
1+	8 (10,8)
2+	24 (32,4)
3+	29 (39,2)
4+	2 (2,7)
MMP-2 na periferia tumoral (agrupada) n (%)	
Negativa	2 (2,7)
Moderada	32 (43,2)
Intensa	31 (41,9)
MMP-2 tumoral geral n (%)	
Negativa	2 (2,7)
1+	6 (8,1)
2+	25 (33,8)
3+	30 (40,5)
4+	2 (2,7)

MMP-2 tumoral geral (agrupada) n (%)	
Negativa	2 (2,7)
Moderada	31 (41,9)
Intensa	32 (43,2)
MMP-2 positivo n (%)	63 (85,1)

n (%) = número (porcentagem); ^smédia ± desvio padrão; cm = centímetros; AJCC = American Joint Committee on Cancer;; PCI = pesquisa de corpo inteiro; Anti-Tg = anti-tireoglobulina; TT = tireoidectomia total; MMP-1= metaloproteinase da matriz-1; MMP-2= metaloproteinase da matriz-2.

A comparação entre os grupos, considerando-se os pacientes classificados de acordo com o subtipo tumoral apresentado, encontra-se na tabela 2. Os grupos diferiram quanto à imunoexpressão para MMP-1 no centro tumoral agrupada, tendo o NIFTP apresentado maior porcentagem de casos com imunoexpressão negativa (45,8% para NIFTP; 9,4% para encapsulado invasivo e 11,1% para não encapsulado; $p=0,023$). Diferiram ainda quanto ao sexo, sendo que o encapsulado invasivo apresentou maior porcentagem de pacientes do sexo feminino (80,8% para NIFTP; 97,4% para encapsulado invasivo e 80,0% para não encapsulado; $p=0,038$); presença de metástase linfonodal ao diagnóstico, com o encapsulado invasivo tendo apresentado a maior porcentagem (0,0% para NIFTP; 26,3% para encapsulado invasivo e 10,0% para não encapsulado; $p=0,007$); risco de recorrência, com o grupo NIFTP sendo o de maior porcentagem de baixo risco (92,3% para NIFTP; 57,9% para encapsulado invasivo e 60,0% para não encapsulado; $p=0,005$); DTI, com menor percentual do grupo NIFTP tendo recebido esse tratamento (66,7% para NIFTP; 92,3 para encapsulado invasivo e 90,0% para não encapsulado; $p=0,025$) e presença de respostas bioquímicas e/ou estrutural incompletas durante o seguimento, com o NIFTP tendo apresentado a menor porcentagem (3,8% para NIFTP; 32,4% para encapsulado invasivo e 20,0% para não encapsulado; $p=0,013$). No grupo NIFTP, um caso apresentou resposta bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento e três pacientes não tiveram resposta excelente na última avaliação. Dois deles eram multifocais e todos receberam tratamento com TT e DTI conforme protocolo da época. Não foram

observadas diferenças estatisticamente significantes quanto aos demais parâmetros demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos avaliados.

Em nossa amostra, apenas três casos considerados como NIFTP não apresentaram uma evolução clínica dentro do esperado para esse subtipo tumoral. Os três não tiveram resposta excelente na última avaliação: dois foram considerados como com doença em atividade na última avaliação e um deles com resposta bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento. Dois deles eram multifocais, todos receberam tratamento com TT e DTI conforme protocolo, pois todas as cirurgias foram prévias à subclassificação da VFCP. Nenhum deles estava sendo classificado como NIFTP durante o seguimento clínico, tendo sido reclassificados posteriormente. Também, nenhum deles apresentou doença estrutural durante todo o seguimento.

Tabela 2: Comparação entre os subtipos NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*), encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero quanto a dados demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.

Dados	Tumores			p
	NIFTP (n= 26)	Encapsulado invasivo (n= 38)	Não encapsulado (n= 10)	
Sexo Feminino n (%) ^f	21 (80,8) ^a	37 (97,4) ^b	8 (80,0) ^a	0,038
Idade (anos) ^{s, k}	51,54 ± 15,72	50,08 ± 13,66	51,80 ± 8,74	0,781
Tireoidite linfocítica n (%) ^f	5 (19,2)	5 (13,2)	3 (30,0)	0,439
Maior diâmetro (cm) ^{s, k}	1,37 ± 1,16	1,78 ± 1,40	1,43 ± 1,28	0,297
Multifocalidade n (%) ^f	7 (26,9)	21 (55,3)	4 (40,0)	0,081
Contralateralidade n (%) ^f	5 (19,2)	13 (34,2)	3 (30,0)	0,482
Linfadenectomia cervical n (%) ^f	11 (42,3)	25 (65,8)	6 (60,0)	0,162
Metástase linfonodal n (%) ^f	0 (0,0) ^a	10 (26,3) ^b	1(10,0) ^a	0,007
Metástases à distância n (%) ^f	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)	0,374
Estadiamento AJCC n (%) ^f				0,127
I / II	25 (96,2)	31 (81,6)	8 (80,0)	
III / IV	1 (3,8)	7 (18,4)	2 (20,0)	

Risco de recorrência n (%) ^f				0,005
Baixo	24 (92,3) ^b	22 (57,9) ^a	6 (60,0) ^a	
Intermediário/Alto	2 (7,7)	16 (42,1)	4 (40,0)	
Captção na 1ª PCI pós operatória n (%) ^q				0,453
Cervical	23 (88,5)	30 (88,2)	9 (90,0)	
À distância	0 (0,0)	3 (8,8)	0 (0,0)	
1ª. anti-Tg positiva pós-TT n (%) ^f	1 (3,8)	9 (26,5)	2 (20,0)	0,050
Dose terapêutica de iodo n (%) ^f	18 (66,7) ^a	36 (92,3) ^b	9 (90,0) ^b	0,025
Persistência da doença n (%) ^f	2 (7,4)	11 (29,7)	3 (30,0)	0,061
Recorrência da doença n (%) ^f	1 (3,8)	1 (2,7)	0 (0,0)	1,000
Persistência e/ou recorrência n (%) ^f	3 (11,5)	12 (32,4)	2 (20,0)	0,172
Respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante seguimento n (%) ^f	1 (3,8) ^a	12 (32,4) ^b	2 (20,0) ^b	0,013
Resposta à terapia na última avaliação n (%) ^q				0,214
Indeterminada	2 (7,7)	5 (13,5)	2 (20,0)	
Estrutural incompleta	0 (0,0)	4 (10,8)	0 (0,0)	
Bioquímica incompleta	1 (3,8)	4 (10,8)	0 (0,0)	
Excelente	23 (88,5)	24 (64,9)	8 (80,0)	
Doença em atividade na última avaliação n (%) ^f	2 (7,7)	12 (32,4)	2 (20,0)	0,061
Óbito n (%) ^f	1 (3,8)	1 (2,7)	0 (0,0)	1,000
Tempo de seguimento/Sobrevida (meses) ^{s, k}	87,42 ± 76,05	72,19 ± 53,15	67,60 ± 47,99	0,967
Tempo de sobrevida livre de doença estrutural (meses) ^{s, k}	83,46 ± 75,97	52,89 ± 59,89	52,00 ± 54,92	0,230
MMP-1 no centro tumoral n (%) ^q				0,148
Negativa	11 (45,8)	3 (9,4)	1 (11,1)	
1+	10 (41,7)	19 (59,4)	7 (77,8)	
2+	2 (8,3)	10 (31,3)	1 (11,1)	
3+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
4+	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-1 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q				0,023
Negativa	11 (45,8) ^b	3 (9,4) ^a	1 (11,1) ^a	
Moderada	12 (50,0)	29 (90,6)	8 (88,9)	
Intensa	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral n (%) ^q				0,073
Negativa	5 (20,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	
1+	10 (41,7)	7 (21,9)	3 (33,3)	
2+	8 (33,3)	22 (68,8)	6 (66,7)	

3+	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	
4+	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q				0,211
Negativa	5 (20,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	
Moderada	18 (75,0)	29 (90,6)	9 (100,0)	
Intensa	1 (4,2)	1 (3,1)	0 (0,0)	
MMP-1 tumoral geral n (%) ^q				0,073
Negativa	5 (20,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	
1+	10 (41,7)	7 (21,9)	3 (33,3)	
2+	8 (33,3)	22 (68,8)	6 (66,7)	
3+	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	
4+	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-1 tumoral geral (agrupada) n (%) ^q				0,211
Negativa	5 (20,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	
Moderada	18 (75,0)	29 (90,6)	9 (100,0)	
Intensa	1 (4,2)	1 (3,1)	0 (0,0)	
MMP-1 positiva n (%) ^f				0,153
MMP-2 no centro tumoral n (%) ^q				0,572
Negativa	0 (0,0)	4 (12,5)	0 (0,0)	
1+	6 (25,0)	4 (12,5)	4 (44,4)	
2+	10 (41,7)	12 (37,5)	1 (11,1)	
3+	6 (25,0)	12 (37,5)	4 (44,4)	
4+	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-2 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q				0,877
Negativa	0 (0,0)	4 (12,5)	0 (0,0)	
Moderada	16 (66,7)	16 (50,0)	5 (55,6)	
Intensa	8 (33,3)	12 (37,5)	4 (44,4)	
MMP-2 na periferia tumoral n (%) ^q				0,454
Negativa	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	
1+	2 (8,3)	3 (9,4)	3 (33,3)	
2+	11 (45,8)	11 (34,4)	1 (11,1)	
3+	9 (37,5)	16 (50,0)	5 (55,6)	
4+	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-2 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q				0,871
Negativa	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	
Moderada	13 (54,2)	14 (43,8)	4 (44,4)	
Intensa	11 (45,8)	16 (50,0)	5 (55,6)	

MMP-2 tumoral geral	n (%) ^q			0,376
Negativa	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	
1+	1 (4,2)	2 (6,3)	3 (33,3)	
2+	12 (50,0)	11 (34,4)	1 (11,1)	
3+	9 (37,5)	17 (53,1)	5 (55,6)	
4+	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MMP-2 tumoral geral (agrupada)	n (%) ^q			0,747
Negativa	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	
Moderada	13 (54,2)	13 (40,6)	4 (44,4)	
Intensa	11 (45,8)	17 (53,1)	5 (55,6)	
MMP-2 positiva	n (%) ^f	24 (100,0)	30 (93,8)	9 (100,0)
				0,631

^sMédia $\pm$ desvio padrão. Testes estatísticos utilizados de acordo com as variáveis estudadas: ^f teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas; ^k teste de Kruskal-Wallis para as variáveis quantitativas com mais de 2 subtipos avaliados; ^q teste de qui-quadrado de tendência para variáveis de natureza ordinal. Letras minúsculas significam diferença entre os grupos ($b > a$). Significância: $p < 0,05$ (ressaltado em negrito). AJCC = American Joint Committee on Cancer; anti-Tg = anti-tireoglobulina; cm = centímetros; MMP-1= metaloproteinase da matriz-1; MMP-2= metaloproteinase da matriz-2; n (%)= número (porcentagem); PCI = pesquisa de corpo inteiro; TT = tireoidectomia total.

A comparação entre NIFTP e os demais subtipos tumorais agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado) encontra-se na tabela 3. Os subtipos tumorais apresentaram diferença estatística quanto à imunoexpressão para MMP-1 com NIFTP com maiores porcentagens de negativos para a avaliação no centro tumoral (45,8% para NIFTP e 9,8% para NÃO-NIFTP; $p=0,039$), no centro tumoral agrupado (45,8% para NIFTP e 9,8% para NÃO-NIFTP; $p=0,009$), na periferia tumoral (20,8% para NIFTP e 4,9% para NÃO-NIFTP; $p=0,030$) e no tumor em geral (20,8% para NIFTP e 4,9% para NÃO-NIFTP; $p=0,030$). Os grupos também diferiram quanto à presença de metástase linfonodal ao diagnóstico, com o NÃO-NIFTP tendo apresentado maior porcentagem (0,0% para NIFTP e 22,9% NÃO-NIFTP; $p=0,006$), risco de recorrência baixo (92,3% para NIFTP e 58,3% NÃO-NIFTP; $p=0,003$), respostas bioquímicas e/ou estrutural incompletas durante o seguimento com maior porcentagem para o NÃO-NIFTP (3,8% para NIFTP e 29,8% para NÃO-NIFTP; $p=0,013$), além de quanto à presença de doença em atividade na última avaliação, com o NÃO-NIFTP tendo apresentado a maior porcentagem (7,7% para NIFTP e 29,8%

para NÃO-NIFTP; $p=0,038$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto aos demais parâmetros clínicos, histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos avaliados (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação entre os subtipos NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*) e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero) denominados como NÃO-NIFTP quanto a dados clínicos, histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.

Dados	Tumores		p
	NIFTP (n= 26)	NÃO-NIFTP (n= 48)	
Sexo Feminino n (%) ^f	21 (80,8)	45 (93,8)	0,120
Idade (anos) ^{s, m}	51,54 ± 15,72	50,45 ± 12,71	0,497
Tireoidite linfocítica n (%) ^f	5 (19,2)	8 (16,7)	0,760
Maior diâmetro (cm) ^{s, m}	1,37 ± 1,16	1,70 ± 1,37	0,196
Multifocalidade n (%) ^f	7 (26,9)	25 (52,1)	0,050
Contralateralidade n (%) ^f	5 (19,2)	16 (33,3)	0,282
Linfadenectomia cervical n (%) ^f	11 (42,3)	31 (64,6)	0,087
Metástase linfonodal n (%) ^f	0 (0,0) ^a	11 (22,9) ^b	0,006
Metástases à distância n (%) ^f	0 (0,0)	3 (6,4)	0,548
Estadiamento AJCC n (%) ^f			0,088
I / II	25 (96,2)	39 (81,3)	
III / IV	1 (3,8)	9 (18,8)	
Risco de recorrência n (%) ^f			0,003
Baixo	24 (92,3) ^b	28 (58,3) ^a	
Intermediário/Alto	2 (7,7)	20 (41,7)	
Captação na 1ª PCI pós operatória n (%) ^q			0,145
Cervical	23 (88,5)	39 (88,6)	
À distância	0 (0,0)	3 (6,8)	
1ª. anti-Tg positiva pós-TT n (%) ^f	2 (8,3)	7 (14,6)	0,708
Dose terapêutica de iodo n (%) ^f	18 (66,7) ^a	45 (91,8) ^b	0,009
Respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o	1 (3,8) ^a	14 (29,8) ^b	0,013

seguimento n (%) ^f			
Persistência da doença n (%) ^f	2 (7,4) ^a	14 (29,8) ^b	0,038
Recorrência da doença n (%) ^f	1 (3,8)	1 (2,1)	1,000
Persistência e/ou recorrência n (%) ^f	3 (11,5)	14 (29,8)	0,091
Resposta à terapia na última avaliação n (%) ^q			0,105
Indeterminada	2 (7,7)	7 (14,9)	
Estrutural incompleta	0 (0,0)	4 (8,5)	
Bioquímica incompleta	1 (3,8)	4 (8,5)	
Excelente	23 (88,5)	32 (68,1)	
Doença em atividade na última avaliação n (%) ^f	2 (7,7) ^a	14 (29,8) ^b	0,038
Óbito n (%) ^f	1 (3,8)	1 (2,1)	1,000
Tempo de seguimento/Sobrevida (meses) ^{s, m}	87,42 ± 76,05	71,21 ± 51,62	0,799
Tempo de sobrevida livre de doença estrutural (meses) ^{s, m}	83,46 ± 75,97	52,70 ± 58,28	0,088
MMP-1 no centro tumoral n (%) ^q			0,039
Negativa	11 (45,8) ^b	4 (9,8) ^a	
1+	10 (41,7)	26 (63,4)	
2+	2 (8,3)	11 (26,8)	
3+	0 (0,0)	0 (0,0)	
4+	1 (4,2)	0 (0,0)	
MMP-1 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,009
Negativa	11 (45,8) ^b	4 (9,8) ^a	
Moderada	12 (50,0)	37 (90,2)	
Intensa	1 (4,2)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral n (%) ^q			0,030
Negativa	5 (20,8) ^b	2 (4,9) ^a	
1+	10 (41,7)	10 (24,4)	
2+	8 (33,3)	28 (68,3)	
3+	0 (0,0)	1 (2,4)	
4+	1 (4,2)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,168
Negativa	5 (20,8)	2 (4,9)	
Moderada	18 (75,0)	38 (92,7)	
Intensa	1 (4,2)	1 (2,4)	
MMP-1 tumoral geral n (%) ^q			0,030
Negativa	5 (20,8) ^b	2 (4,9) ^a	

1+	10 (41,7)	10 (24,4)	
2+	8 (33,3)	28 (68,3)	
3+	0 (0,0)	1 (2,4)	
4+	1 (4,2)	0 (0,0)	
MMP-1 tumoral geral (agrupada) n (%) ^q			0,168
Negativa	5 (20,8)	2 (4,9)	
Moderada	18 (75,0)	38 (92,7)	
Intensa	1 (4,2)	1 (2,4)	
MMP-1 positiva n (%) ^f	19 (79,2)	39 (95,1)	0,091
MMP-2 no centro tumoral n (%) ^q			0,512
Negativa	0 (0,0)	4 (9,8)	
1+	6 (25,0)	8 (19,5)	
2+	10 (41,7)	13 (31,7)	
3+	6 (25,0)	16 (39,0)	
4+	2 (8,3)	0 (0,0)	
MMP-2 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,829
Negativa	0 (0,0)	4 (9,8)	
Moderada	16 (66,7)	21 (51,2)	
Intensa	8 (33,3)	16 (39,0)	
MMP-2 na periferia tumoral n (%) ^q			0,455
Negativa	0 (0,0)	2 (4,9)	
1+	2 (8,3)	6 (14,6)	
2+	11 (45,8)	12 (29,3)	
3+	9 (37,5)	21 (51,2)	
4+	2 (8,3)	0 (0,0)	
MMP-2 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q			1,000
Negativa	0 (0,0)	2 (4,9)	
Moderada	13 (54,2)	18 (43,9)	
Intensa	11 (45,8)	21 (51,2)	
MMP-2 tumoral geral n (%) ^q			0,441
Negativa	0 (0,0)	2 (4,9)	
1+	1 (4,2)	5 (12,2)	
2+	12 (50,0)	12 (29,3)	
3+	9 (37,5)	22 (53,7)	
4+	2 (8,3)	0 (0,0)	
MMP-2 tumoral geral (agrupada) n (%) ^q			1,000

Negativa	0 (0,0)	2 (4,9)	
Moderada	13 (54,2)	17 (41,5)	
Intensa	11 (45,8)	22 (53,7)	
MMP-2 positiva n (%) ^f	24 (100,0)	39 (95,1)	0,527

^sMédia $\pm$ desvio padrão. Testes estatísticos utilizados de acordo com as variáveis estudadas: ^f teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas; ^m teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas com 2 subtipos avaliados; ^q teste de qui-quadrado de tendência para variáveis de natureza ordinal. Letras minúsculas significam diferença entre os grupos ($b > a$). Significância: $p < 0,05$ (ressaltado em negrito). AJCC = American Joint Committee on Cancer; anti-Tg = anti-tireoglobulina; cm = centímetros; MMP-1= metaloproteinase da matriz-1; MMP-2= metaloproteinase da matriz-2; n (%)= número (porcentagem); PCI = pesquisa de corpo inteiro; TT = tireoidectomia total.

A comparação entre os subtipos NIFTP, subdividido como unifocal ou multifocal, e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado), denominados como NÃO-NIFTP, encontra-se na tabela 4. Os subtipos tumorais apresentaram diferença estatística quanto à positividade da imunoexpressão para MMP-1 no tumor em geral, sendo a porcentagem menor no NIFTP unifocal (72,2% para NIFTP unifocal, 100,0% para NIFTP multifocal e 95,1% para NÃO-NIFTP; $p=0,031$). Conforme esperado, os grupos diferiram quanto a multifocalidade com menor porcentagem do NIFTP unifocal (0,0% para NIFTP unifocal, 100,0% para NIFTP multifocal e 52,1% para NÃO-NIFTP; $p=0,000$), contralateralidade com menor porcentagem do NIFTP unifocal (0,0% para NIFTP unifocal, 71,4% para NIFTP multifocal e 33,3% para NÃO-NIFTP; $p=0,000$). Quanto à evolução clínica, os grupos diferiram quanto a presença de metástase linfonodal ao diagnóstico, com o NÃO-NIFTP apresentando maior porcentagem (0,0% para NIFTP unifocal, 0,0% para NIFTP multifocal e 22,9% para NÃO-NIFTP; $p=0,025$); risco de recorrência, com menores porcentagens de NIFTP como um todo classificados como intermediário ou alto risco de recorrência em relação ao NÃO-NIFTP (5,3% para NIFTP unifocal, 14,3% para NIFTP multifocal e 41,7% para NÃO-NIFTP; $p=0,005$) e respostas bioquímicas e/ou estrutural incompletas durante o seguimento, com menor porcentagem tendo sido observada no NIFTP unifocal (0,0% para NIFTP unifocal, 14,3% para NIFTP multifocal e 29,8% para NÃO-NIFTP;

p=0,010). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto aos demais parâmetros avaliados (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação entre os subtipos NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*), subdividido como unifocal ou multifocal, e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero), denominados como NÃO-NIFTP, quanto a dados clínicos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos de 74 pacientes.

Dados	Tumores			p
	NIFTP unifocal (n= 19)	NIFTP multifocal (n= 7)	NÃO-NIFTP (n= 48)	
Sexo Feminino n (%) ^f	15 (78,9)	6 (85,7)	45 (93,8)	0,150
Idade (anos) ^{s, k}	49,26 ± 16,30	57,71 ± 13,12	50,45 ± 12,71	0,322
Tireoidite linfocítica n (%) ^f	4 (21,1)	1 (14,3)	8 (16,7)	0,891
Maior diâmetro (cm) ^{s, k}	1,25 ± 1,14	1,67 ± 1,23	1,70 ± 1,37	0,284
Multifocalidade n (%) ^f	0 (0,0) ^a	7 (100,0) ^b	25 (52,1)	0,000
Contralateralidade n (%) ^f	0 (0,0) ^a	5 (71,4) ^b	16 (33,3)	0,000
Linfadenectomia cervical n (%) ^f	9 (47,4)	2 (28,6)	31 (64,6)	0,133
Metástase linfonodal n (%) ^f	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	11 (22,9) ^b	0,025
Metástases à distância n (%) ^f	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,4)	0,670
Estadiamento AJCC n (%) ^q				0,120
I / II	18 (94,7)	7 (100,0)	39 (81,3)	
III / IV	1 (5,3)	0 (0,0)	9 (18,8)	
Risco de recorrência n (%) ^f				0,005
Baixo	18 (94,7)	6 (85,7)	28 (58,3)	
Intermediário/Alto	1 (5,3) ^a	1 (14,3) ^a	20 (41,7) ^b	
Captação na 1ª PCI pós operatória n (%) ^q				0,121
Cervical	17 (89,5)	6 (85,7)	39 (88,6)	
À distância	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	
Recorrência da doença n (%) ^f	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (2,1)	0,249
Persistência e/ou recorrência n (%) ^f	1 (5,3)	2 (28,6)	14 (29,8)	0,082
Doença em atividade na última avaliação n (%) ^f	1 (5,3)	1 (14,3)	14 (29,8)	0,072
Óbito n (%) ^f	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,589
Respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante	0 (0,0) ^a	1 (14,3) ^b	14 (29,8) ^b	0,010

seguimento n (%)^f

Resposta à terapia na última avaliação n (%) ^g				0,248
Indeterminada	1 (5,3)	1 (14,3)	7 (14,9)	
Estrutural incompleta	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,5)	
Bioquímica incompleta	0 (0,0)	1 (14,3)	4 (8,5)	
Excelente	18 (94,7)	5 (71,4)	32 (68,1)	
Tempo de seguimento/ sobrevida (meses) ^{s, k}	73,74 ± 70,21	124,57 ± 84,28	71,21 ± 51,62	0,182
Tempo de sobrevivência livre de doença estrutural (meses) ^{s, k}	73,42 ± 70,48	110,71 ± 89,22	52,70 ± 58,28	0,158
MMP-1 no centro tumoral n (%) ^g				0,217
Negativa	9 (50,0)	2 (33,3)	4 (9,8)	
1+	7 (38,9)	3 (50,0)	26 (63,4)	
2+	2 (11,1)	0 (0,0)	11 (26,8)	
3+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
4+	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
MMP-1 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^g				0,062
Negativa	9 (50,0)	2 (33,3)	4 (9,8)	
Moderada	9 (50,0)	3 (50,0)	37 (90,2)	
Intensa	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral n (%) ^g				0,276
Negativa	5 (27,8)	0 (0,0)	2 (4,9)	
1+	7 (38,9)	3 (50,0)	10 (24,4)	
2+	6 (33,3)	2 (33,3)	28 (68,3)	
3+	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	
4+	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^g				0,798
Negativa	5 (27,8)	0 (0,0)	2 (4,9)	
Moderada	13 (72,2)	5 (83,3)	38 (92,7)	
Intensa	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (2,4)	
MMP-1 tumoral geral n (%) ^g				0,276
Negativa	5 (27,8)	0 (0,0)	2 (4,9)	
1+	7 (38,9)	3 (50,0)	10 (24,4)	
2+	6 (33,3)	2 (33,3)	28 (68,3)	
3+	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	
4+	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
MMP-1 tumoral geral				0,798

(agrupada) n (%) ^q				
Negativa	5 (27,8)	0 (0,0)	2 (4,9)	
Moderada	13 (72,2)	5 (83,3)	38 (92,7)	
Intensa	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (2,4)	
MMP-1 positiva n (%) ^f	13 (72,2) ^a	6 (100,0) ^b	39 (95,1) ^b	0,031
MMP-2 no centro tumoral n (%) ^q				0,246
Negativa	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,8)	
1+	4 (22,2)	2 (33,3)	8 (19,5)	
2+	10 (55,6)	0 (0,0)	13 (31,7)	
3+	4 (22,2)	2 (33,3)	16 (39,0)	
4+	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	
MMP-2 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q				0,424
Negativa	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,8)	
Moderada	14 (77,8)	2 (33,3)	21 (51,2)	
Intensa	4 (22,2)	4 (66,7)	16 (39,0)	
MMP-2 na periferia tumoral n (%) ^q				0,097
Negativa	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	
1+	2 (11,1)	0 (0,0)	6 (14,6)	
2+	10 (55,6)	1 (16,7)	12 (29,3)	
3+	6 (33,3)	3 (50,0)	21 (51,2)	
4+	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	
MMP-2 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q				0,508
Negativa	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	
Moderada	12 (66,7)	1 (16,7)	18 (43,9)	
Intensa	6 (33,3)	5 (83,3)	21 (51,2)	
MMP-2 tumoral geral n (%) ^q				0,109
Negativa	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	
1+	1 (5,6)	0 (0,0)	5 (12,2)	
2+	11 (61,1)	1 (16,7)	12 (29,3)	
3+	6 (33,3)	3 (50,0)	22 (53,7)	
4+	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (1,6)	
MMP-2 tumoral geral (agrupada) n (%) ^q				0,620
Negativa	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	
Moderada	12 (66,7)	1 (16,7)	17 (41,5)	
Intensa	6 (33,3)	5 (83,3)	22 (53,7)	
MMP-2 positiva n (%) ^f	18 (100,0)	6 (100,0)	39 (95,1)	1,000

^sMédia $\pm$ desvio padrão. Testes estatísticos utilizados de acordo com as variáveis estudadas: ^f teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas; ^k teste de Kruskal-Wallis para as variáveis quantitativas com mais de 2 subtipos avaliados; ^q teste de qui-quadrado de tendência para variáveis de natureza ordinal. Letras minúsculas significam diferença entre os grupos ($b > a$). Significância: $p < 0,05$ (ressaltado em negrito). AJCC = American Joint Committee on Cancer; cm = centímetros; MMP-1= metaloproteinase da matriz-1; MMP-2= metaloproteinase da matriz-2; n (%)= número (porcentagem); PCI = pesquisa de corpo inteiro.

Considerando o desfecho “status na última avaliação” (Tabelas 5 e 6), observou-se que os casos classificados como LD apresentaram percentuais mais elevados com maior imunoexpressão (4+) para MMP-2 no centro tumoral (100,0% para LD e 0,0% para DA; $p=0,046$; OR=1,71; IC=0,15 – 19,81). Os grupos também diferiram quanto à idade [média $\pm$ DP de 52,29 anos $\pm$ 13,12 para LD e 44,38 anos $\pm$ 15,01 para DA; $p=0,042$; OR=(-)7,92; IC=(-)15,54 – (-)0,30], multifocalidade (62,5% para LD e 37,5% para DA; $p=0,005$; OR=5,7; IC=1,63 – 19,98), contralateralidade (57,1% para LD e 42,9% para DA; $p=0,010$; OR=4,93; IC=1,52 – 15,95), presença de metástase linfonodal (27,3% para LD e 72,7% para DA; $p=0,000$; OR=18,33; IC=4,01 – 83,83), presença de metástase à distância (0,0% para LD e 100,0% para DA; $p=0,009$; OR=13,15; IC=1,98 – 87,43). Houve diferença também para estadiamento pela AJCC (82,8% de estádios I/II para LD e 17,2% para DA; $p=0,033$; OR=4,82; IC=1,19 – 19,53), risco de recorrência (86,5% de baixo risco de recorrência para LD e 13,5% para DA; $p=0,014$; OR=4,45; IC=1,39 – 14,26), captação à distância na primeira PCI pós operatória (0,0% para LD e 100,0% para DA; $p=0,008$; OR=13,5; IC=2,03 – 89,99), respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento (0,0% para LD e 100,0% para DA; $p=0,000$; OR=855,00; IC=160,71 – 4548,70), persistência da doença (6,3% para LD e 93,8% para DA; $p=0,000$; OR=855,00; IC=50,48 – 14481,99), persistência e/ou recorrência (5,9% para LD e 94,1% para DA; $p=0,000$; OR=0,54; IC=0,05 – 6,10), resposta à terapia na última avaliação (100,0% dos classificados como resposta excelente estão LD e 0,0% de DA; $p=0,000$; OR=0,00; IC=0,00 – 0,01) e tempo de sobrevida livre de doença estrutural [média $\pm$ DP de 79,52 meses $\pm$ 65,46 para LD e 4,06 meses $\pm$ 11,17 para DA; $p=0,000$; OR=(-)75,45; IC=(-)93,49 – (-)57,41]. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto aos demais parâmetros clínicos,

histológicos, de estadiamento, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos avaliados (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Comparação entre os casos livres da doença e com doença em atividade na última consulta quanto a dados demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos.

Dados	Status na última avaliação		p
	Livre de doença (n= 58)	Doença em atividade (n= 16)	
Sexo Feminino n (%) ^f	51 (77,3)	15 (22,7)	0,678
Idade (anos) ^{s, m}	52,29 ± 13,12 ^b	44,38 ± 15,01 ^a	0,042
Tireoidite linfocítica n (%) ^f	13 (100,0)	0 (0,0)	0,058
Maior diâmetro (cm) ^{s, m}	1,48 ± 1,18	2,17 ± 1,77	0,067
Multifocalidade n (%) ^f	20 (62,5) ^b	12 (37,5) ^a	0,005
Contralateralidade n (%) ^f	12 (57,1) ^b	9 (42,9) ^a	0,010
Linfadenectomia cervical n (%) ^f	32 (76,2)	10 (23,8)	0,777
Metástase linfonodal n (%) ^f	3 (27,3) ^a	8 (72,7) ^b	0,000
Metástases à distância n (%) ^f	0 (0,0) ^a	3 (100,0) ^b	0,009
Estadiamento AJCC n (%) ^f			0,033
I / II	53 (82,8) ^b	11 (17,2) ^a	
III / IV	5 (50,0)	5 (50,0)	
Risco de recorrência n (%) ^f			0,014
Baixo	45 (86,5) ^b	7 (13,5) ^a	
Intermediário/Alto	13 (59,1)	9 (40,9)	
NIFTP n (%) ^f			0,079
NIFTP unifocal	18 (94,7)	1 (5,3)	
NIFTP multifocal	6 (85,7)	1 (14,3)	
Não NIFTP	34 (70,8)	14 (29,2)	
Subtipos da VFPC n (%) ^f			0,065
NIFTP	24 (92,3)	2 (7,7)	
Encapsulado invasivo	26 (68,4)	12 (31,6)	
Não encapsulado	8 (80,0)	2 (20,0)	
Captação na 1ª PCI pós operatória n (%) ^f			0,008

Cervical	50 (80,6)	12 (19,4)	
À distância	0 (0,0) ^a	3 (100,0) ^b	
1ª. anti-Tg positiva pós-TT n (%) ^f	8 (88,9)	1 (11,1)	0,673
Dose terapêutica de iodo n (%) ^f	47 (74,6)	16 (25,4)	0,107
Respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento n (%) ^f	0 (0,0) ^a	15 (100,0) ^b	0,000
Persistência da doença n (%) ^f	1 (6,3) ^a	15 (93,8) ^b	0,000
Recorrência da doença n (%) ^f	1 (50,0)	1 (50,0)	0,388
Persistência e/ou recorrência n (%) ^f	1 (5,9) ^a	16 (94,1) ^b	0,000
Resposta à terapia na última avaliação n (%) ^q			0,000
Indeterminada	2 (22,2)	7 (77,8)	
Estrutural incompleta	0 (0,0)	4 (100,0)	
Bioquímica incompleta	0 (0,0)	5 (100,0)	
Excelente	56 (100,0) ^b	0 (0,0) ^a	
Óbito n (%) ^f	2 (100,0)	0 (0,0)	1,000
Tempo de seguimento/Sobrevida (meses) ^{s, m}	80,43 ± 66,38	61,56 ± 34,77	0,132
Tempo de sobrevida livre de doença estrutural (meses) ^{s, m}	79,52 ± 65,46 ^b	4,06 ± 11,17 ^a	0,000
MMP-1 no centro tumoral n (%) ^q			0,251
Negativa	11 (73,3)	4 (26,7)	
1+	26 (72,2)	10 (27,8)	
2+	12 (92,3)	1 (7,7)	
3+	0 (0,0)	0 (0,0)	
4+	1 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-1 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,743
Negativa	11 (73,3)	4 (26,7)	
Moderada	38 (77,6)	11 (22,4)	
Intensa	1 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral n (%) ^q			0,570
Negativa	5 (71,4)	2 (28,6)	
1+	15 (75,0)	5 (25,0)	
2+	28 (77,8)	8 (22,2)	
3+	1 (100,0)	0 (0,0)	
4+	1 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-1 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,685
Negativa	5 (71,4)	2 (28,6)	

Moderada	43 (76,8)	13 (23,2)	
Intensa	2 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-1 tumoral geral n (%) ^q			0,570
Negativa	5 (71,4)	2 (28,6)	
1+	15 (75,0)	5 (25,0)	
2+	28 (77,8)	8 (22,2)	
3+	1 (100,0)	0 (0,0)	
4+	1 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-1 tumoral geral (agrupada) n (%) ^q			0,685
Negativa	5 (71,4)	2 (28,6)	
Moderada	43 (76,8)	13 (23,2)	
Intensa	2 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-1 positiva n (%) ^f	45 (77,6)	13 (22,4)	0,658
MMP-2 no centro tumoral n (%) ^q			0,046
Negativa	2 (50,0)	2 (50,0)	
1+	8 (57,1)	6 (42,9)	
2+	20 (87,0)	3 (13,0)	
3+	18 (81,8)	4 (18,2)	
4+	2 (100,0) ^b	0 (0,0) ^a	
MMP-2 no centro tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,213
Negativa	2 (50,0)	2 (50,0)	
Moderada	28 (75,7)	9 (24,3)	
Intensa	20 (83,3)	4 (16,7)	
MMP-2 na periferia tumoral n (%) ^q			0,170
Negativa	1 (50,0)	1 (50,0)	
1+	6 (75,0)	2 (25,0)	
2+	16 (69,6)	7 (30,4)	
3+	25 (83,3)	5 (16,7)	
4+	2 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-2 na periferia tumoral (agrupada) n (%) ^q			0,187
Negativa	1 (50,0)	1 (50,0)	
Moderada	22 (71,0)	9 (29,0)	
Intensa	27 (84,4)	5 (15,6)	
MMP-2 tumoral geral n (%) ^q			0,374
Negativa	1 (50,0)	1 (50,0)	
1+	5 (83,3)	1 (16,7)	
2+	17 (70,8)	7 (29,2)	

3+	25 (80,6)	6 (19,4)	
4+	2 (100,0)	0 (0,0)	
MMP-2 tumoral geral (agrupada) n (%) ^q			0,299
Negativa	1 (50,0)	1 (50,0)	
Moderada	22 (73,3)	8 (26,7)	
Intensa	27 (81,8)	6 (18,2)	
MMP-2 positiva n (%) ^f	49 (77,8)	14 (22,2)	0,411

^sMédia $\pm$ desvio padrão. Testes estatísticos utilizados de acordo com as variáveis estudadas: ^f teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas; ^m teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas com 2 subtipos avaliados; ^q teste de qui-quadrado de tendência para variáveis de natureza ordinal. Letras minúsculas significam diferença entre os grupos ($b > a$). Significância: $p < 0,05$ (ressaltado em negrito). AJCC = American Joint Committee on Cancer; anti-Tg = anti-tireoglobulina; cm = centímetros; MMP-1= metaloproteinase da matriz-1; MMP-2= metaloproteinase da matriz-2; n (%)= número (porcentagem); PCI = pesquisa de corpo inteiro; TT = tireoidectomia total.

Tabela 6: Associação entre atividade da doença na última consulta e os dados demográficos, histológicos, imunoistoquímicos, laboratoriais e evolutivos investigados.

Dados	Odds ratio	IC 95%
Sexo Feminino	2,06	0,23 – 18,18
Idade	(-)7,92	(-)15,54 - (-)0,30
Tireoidite linfocítica	0,21	0,03 – 1,48
Maior diâmetro	0,70	(-)0,05 – 1,44
Multifocalidade	5,7	1,63 – 19,98
Contralateralidade	4,93	1,52 – 15,95
Linfadenectomia cervical	1,35	0,44 – 4,22
Metástase linfonodal	18,33	4,01 – 83,83
Metástases à distância	13,15	1,98 – 87,43
Estadiamento AJCC	4,82	1,19 – 19,53
Risco de recorrência	4,45	1,39 – 14,26
NIFTP		
NIFTP unifocal	0,15	0,02 – 0,95
NIFTP multifocal	0,58	0,07 – 5,06
Não NIFTP	4,94	1,15 – 21,31
Subtipos da VFCP n(%) ^f		
NIFTP	0,20	0,05 – 0,87

Encapsulado invasivo	3,69	1,11 – 12,23
Não encapsulado	0,89	0,17 – 4,69
Captação na 1ª PCI pós operatória n (%) ^f		
Cervical	0,4	0,09 – 1,84
À distância	13,5	2,03 – 89,99
1ª. anti-Tg positiva pós-TT	0,43	0,05 – 3,73
Dose terapêutica de iodo	3,51	0,47 – 26,33
Respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento	855,00	160,71 – 4548,70
Persistência da doença	855,00	50,48 – 14481,99
Recorrência da doença	3,80	0,22 – 64,36
Persistência e/ou recorrência	0,54	0,05 – 6,10
Resposta à terapia na última avaliação		
Indeterminada	21,78	5,46 – 86,82
Estrutural incompleta	19,00	3,28 – 110,15
Bioquímica incompleta	25,91	4,90 – 136,99
Excelente	0,00	0,00 – 0,01
Óbito	0,54	0,05 – 6,10
Tempo de seguimento/Sobrevida	(-)18,87	(-)43,62 – 5,89
Tempo de sobrevida livre de doença estrutural	(-)75,45	(-)93,49 – (-)57,41
MMP-1 no centro tumoral		
Negativa	1,29	0,34 – 4,84
1+	1,85	0,56 – 6,12
2+	0,23	0,03 – 1,64
3+	-	-
4+	3,5	0,24 – 50,79
MMP-1 no centro tumoral (agrupada)		
Negativa	1,29	0,34 – 4,84
Moderada	0,87	0,23 – 3,23
Intensa	3,5	0,24 – 50,79
MMP-1 na periferia tumoral		
Negativa	1,38	0,24 – 7,94
1+	1,17	0,34 – 3,10
2+	0,90	0,28 – 2,86
3+	3,5	0,24 – 50,79
4+	3,5	0,24 – 50,79

MMP-1 na periferia tumoral (agrupada)		
Negativa	1,38	0,24 – 7,94
Moderada	1,06	0,20 – 5,73
Intensa	1,71	0,15 – 19,81
MMP-1 tumoral geral		
Negativa	1,38	0,24 – 7,94
1+	1,17	0,34 – 4,00
2+	0,90	0,28 – 2,86
3+	3,5	0,24 – 50,79
4+	3,5	0,24 – 50,79
MMP-1 tumoral geral (agrupada)		
Negativa	1,38	0,24 – 7,94
Moderada	1,06	0,20 – 5,73
Intensa	1,71	0,15 – 19,81
MMP-1 positiva	0,722	0,13 – 4,17
MMP-2 no centro tumoral		
Negativa	3,69	0,53 – 25,71
1+	3,5	1,01 – 12,07
2+	0,38	0,10 – 1,45
3+	0,65	0,18 – 2,32
4+	1,71	0,15 – 19,81
MMP-2 no centro tumoral (agrupada)		
Negativa	3,69	0,53 – 25,71
Moderada	1,01	0,32 – 3,14
Intensa	0,55	0,15 – 1,93
MMP-2 na periferia tumoral		
Negativa	3,5	0,24 – 50,79
1+	1,13	0,20 – 6,27
2+	1,86	0,58 – 5,97
3+	0,5	0,15 – 1,65
4+	1,71	0,15 – 19,81
MMP-2 na periferia tumoral (agrupada)		
Negativa	3,5	0,24 – 50,79
Moderada	1,91	0,60 – 6,12
Intensa	0,43	0,13 – 1,40
MMP-2 tumoral geral		
Negativa	3,5	0,24 – 50,79

1+	0,64	0,07 – 5,88
2+	1,70	0,53 – 5,44
3+	0,67	0,21 – 2,14
4+	1,71	0,15 – 19,81
MMP-2 tumoral geral (agrupada)		
Negativa	3,5	0,24 – 50,79
Moderada	1,45	0,46 – 4,62
Intensa	0,57	0,18 – 1,82
MMP-2 positiva	0,29	0,02 – 4,87

AJCC = American Joint Committee on Cancer; anti-Tg = anti-tireoglobulina; IC = intervalo de confiança; MMP-1= metaloproteinase da matriz-1; MMP-2= metaloproteinase da matriz-2; n (%)= número (porcentagem); PCI = pesquisa de corpo inteiro; TT = tireoidectomia total.

Considerando-se a sobrevida livre de doença estrutural, na comparação entre NIFTP, encapsulado invasivo e não encapsulado, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,075$; Figura 9), enquanto que o grupo NIFTP diferiu do grupo NÃO-NIFTP (encapsulado invasivo e não encapsulado) ($p=0,033$; Figura 10). Comparando-se os casos com NIFTP uni e multifocal e aqueles NÃO-NIFTP (encapsulado invasivo e não encapsulado) quanto à essa sobrevida, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,094$; Figura 11).

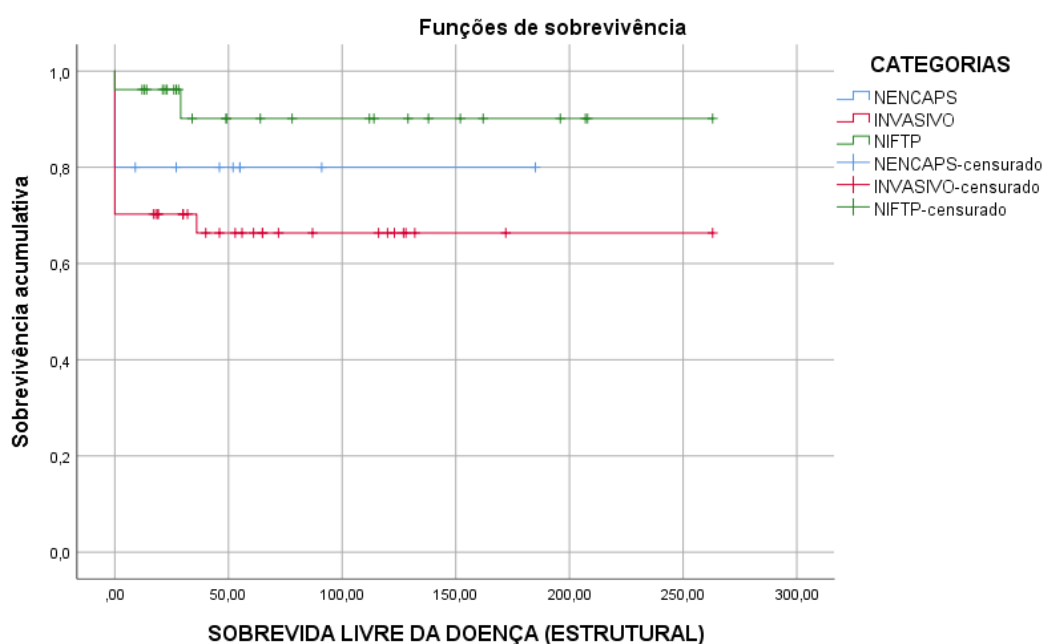


Figura 9: Sobrevida livre de doença estrutural comparando os subtipos NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*), encapsulado invasivo (EIVFCP) e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCPNE). Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,075$, Log Rank (Matel-Cox).

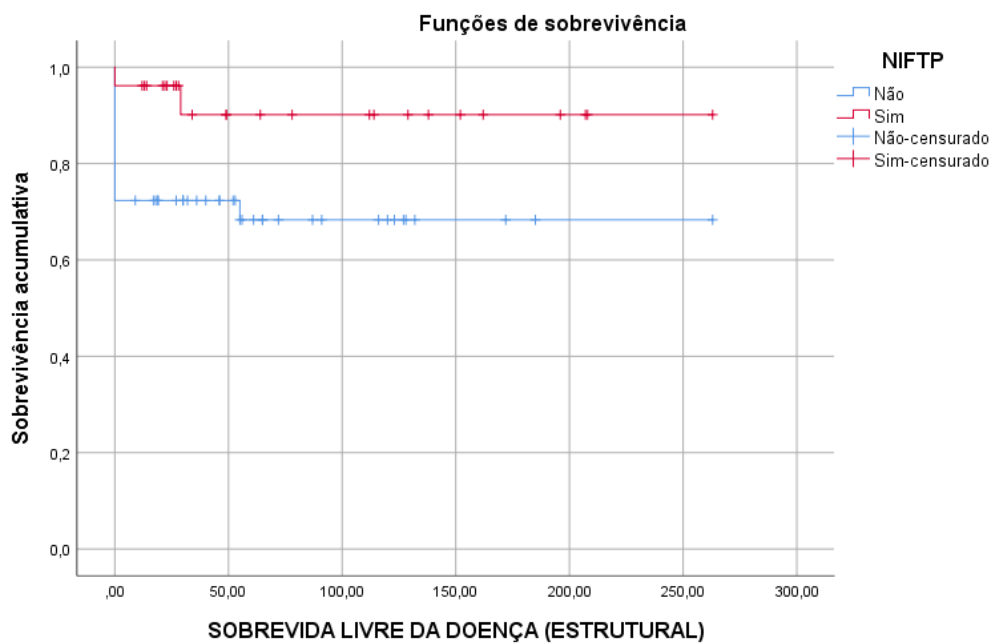


Figura 10: Sobrevida livre de doença estrutural comparando os subtipos NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*) e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero) denominados como NÃO-NIFTP. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,033$, Log Rank (Matel-Cox).

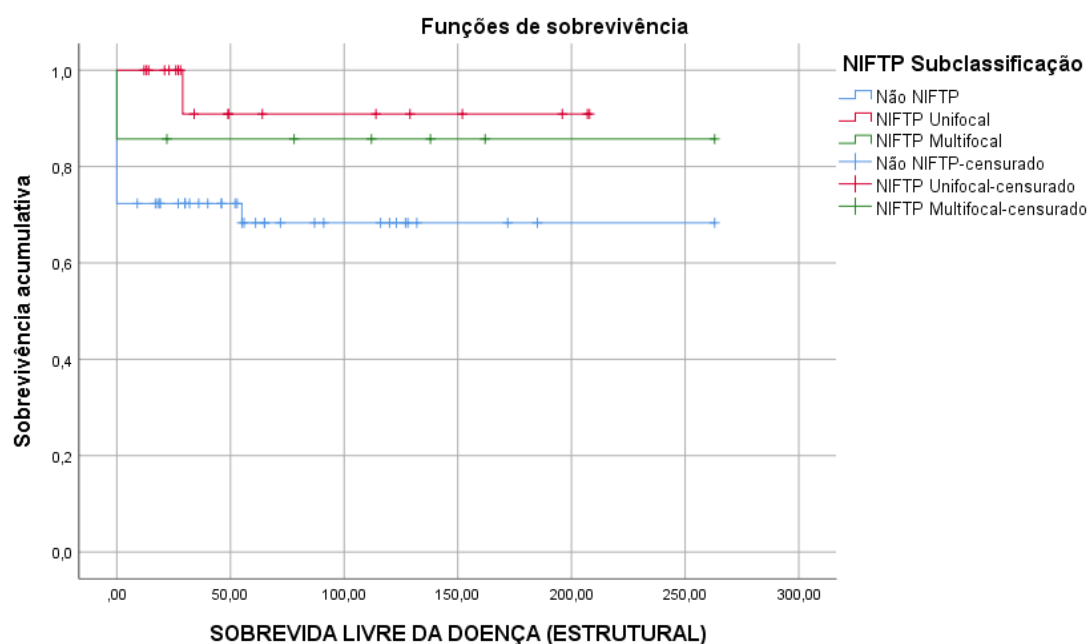


Figura 11: Sobrevida livre de doença estrutural comparando os subtipos NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features*) unifocal, NIFTP multifocal e os demais subtipos agrupados (encapsulado invasivo e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero) denominados como NÃO-NIFTP. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,094$, Log Rank (Matel-Cox).

Avaliando-se a sobrevida livre de doença estrutural de acordo com a imunoexpressão semi-quantitativa, no tumor geral, para MMP-1, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,724$; Figura 12). Também não foi observada diferença ao avaliar-se a positividade ou não para o marcador ($p=0,716$; Figura 13).

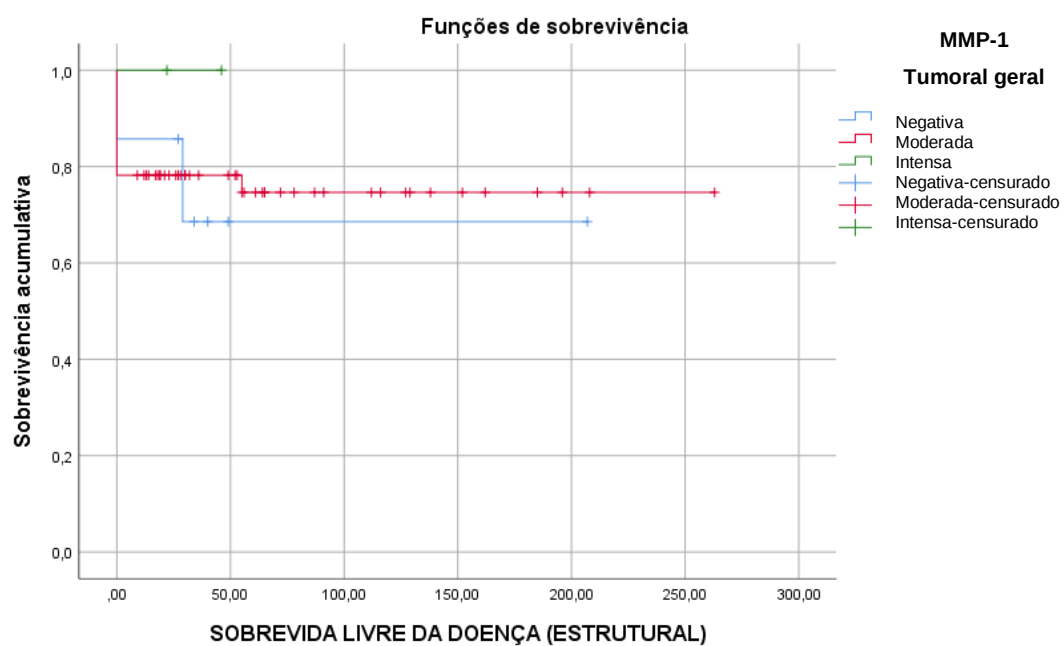


Figura 12: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão no tumor geral para metaloproteinase da matriz-1 (MMP-1), subdividida em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+). Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,724$, Log Rank (Matel-Cox).

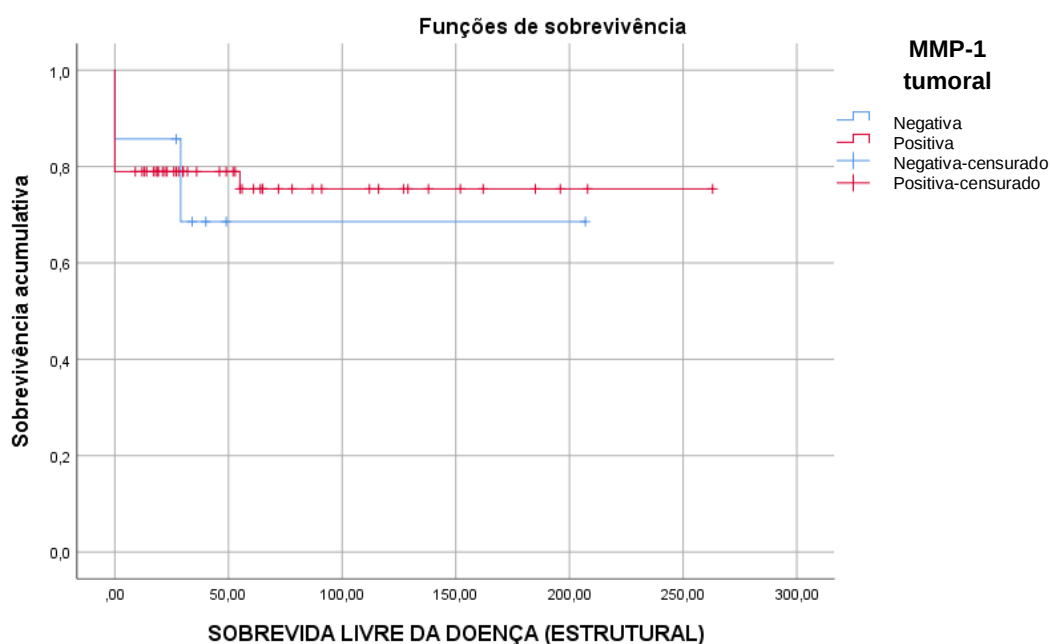


Figura 13: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão das metaloproteinase da matriz-1 (MMP-1), subdividida em negativa e positiva. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,716$, Log Rank (Matel-Cox).

Avaliando-se a sobrevida livre de doença estrutural de acordo com a imunoexpressão semi-quantitativa, no tumor geral, para MMP-2, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,510$; Figura 14). Da mesma forma, de acordo com a positividade ou não para o marcador, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,336$; Figura 15).

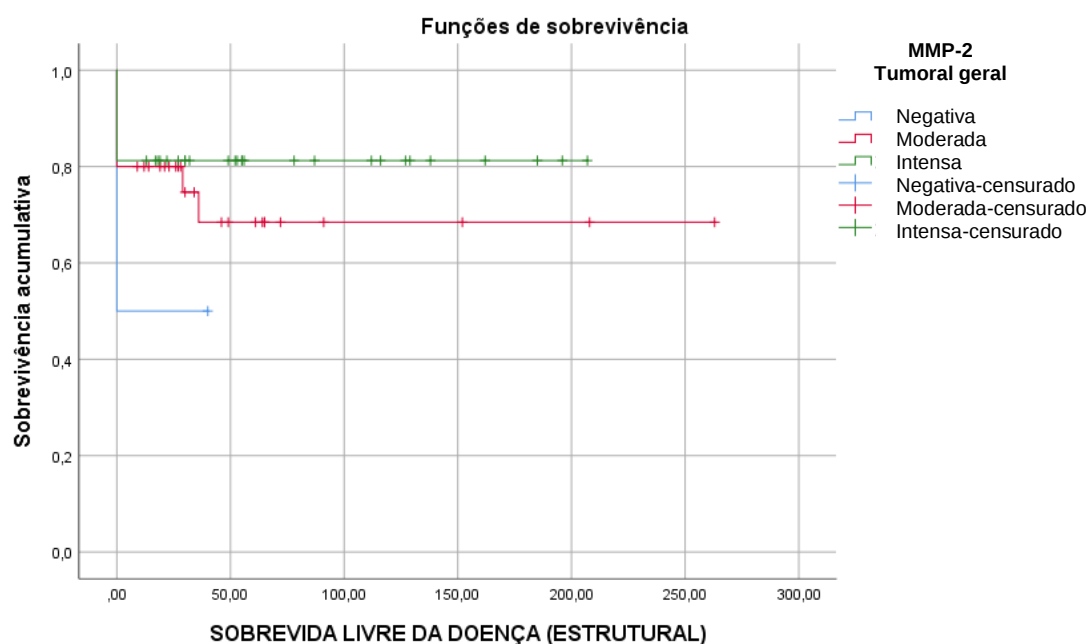


Figura 14: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoeexpressão, no tumor geral, para metaloproteinase da matriz-2 (MMP-2), subdividida em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+). Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,510$, Log Rank (Matel-Cox).

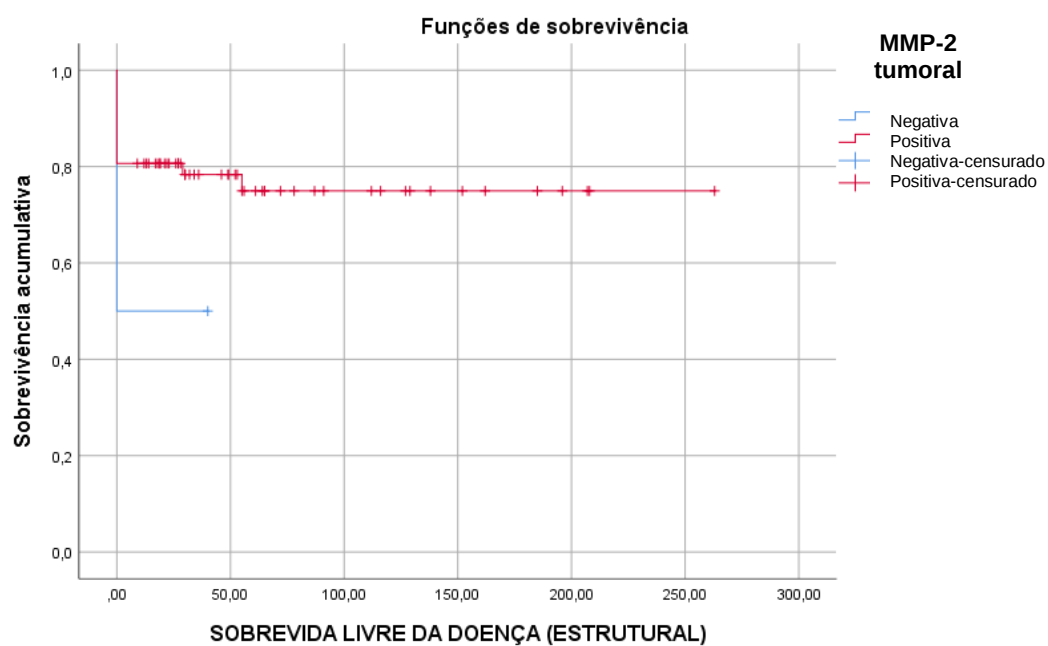


Figura 15: Sobrevida livre de doença estrutural comparando a imunoexpressão para metaloproteinase da matriz-2 (MMP-2), subdividida em negativa e positiva. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier; $p=0,336$, Log Rank (Matel-Cox).

A análise por correspondência múltipla, que correlaciona a imunoexpressão para MMP-1 e MMP-2 tumoral geral, subdivididas em negativa, 1+/2+, 3+/4+, com os subtipos NIFTP, encapsulado invasivo e não encapsulado, representa graficamente como acontece a associação entre essas variáveis (Figura 16). Nessa análise, observa-se que o subtipo NIFTP se associa com a imunoexpressão negativa e intensa (3+/4+) para MMP-1 e moderada (1+/2+) para MMP-2. O subtipo encapsulado invasivo se associa com a imunoexpressão moderada (1+/2+) para MMP-1 e negativa e intensa (3+/4+) para MMP-2. O subtipo não encapsulado não se associa com qualquer das imunoexpressões, portanto não apresentando um padrão.

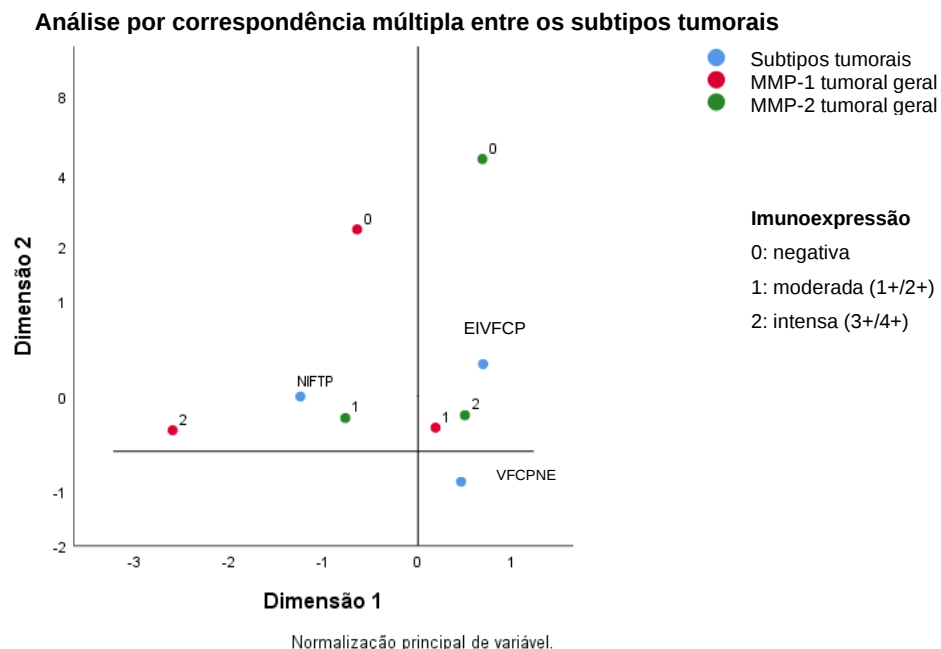


Figura 16: Análise por correspondência múltipla que correlaciona a imunoexpressão para metaloproteinases de matriz 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2) tumoral geral, subdivididas em

negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) com os subtipos NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features), encapsulado invasivo (EIVFCP) e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCPNE).

A análise por correspondência múltipla, que correlaciona a imunoexpressão para MMP-1 e MMP-2 tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) com os subtipos NIFTP e encapsulado invasivo e não encapsulado agrupados como NÃO-NIFTP, representa graficamente como acontece a associação entre essas variáveis (Figura 17). O subtipo NIFTP se associa com a imunoexpressão negativa e intensa (3+/4+) para MMP-1 e moderada (1+/2+) para MMP-2. Os demais subtipos agrupados como NÃO-NIFTP se associam com a imunoexpressão moderada (1+/2+) para MMP-1 e negativa e intensa (3+/4+) para MMP-2.

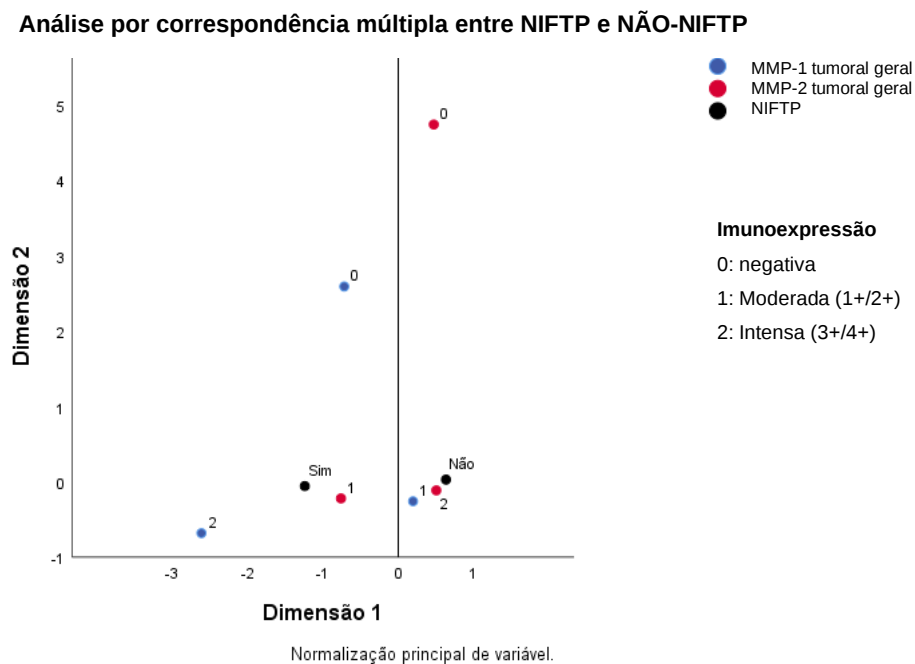


Figura 17: Análise por correspondência múltipla que correlaciona a imunoexpressão para metaloproteinasas de matriz 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2) tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) entre NIFTP (noninvasive follicular thyroid

neoplasms with papillary-like nuclear features), e os demais subtipos encapsulado invasivo (EIVFCP) e não encapsulado da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCPNE), agrupados como NÃO-NIFTP.

A análise por correspondência múltipla, que correlaciona a imunoexpressão para MMP-1 e MMP-2 tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) com o subtipo NIFTP subdividido em unifocal e multifocal, representa graficamente como acontece a associação entre essas variáveis (Figura 18). NIFTP unifocal se associa com a imunoexpressão intensa (3+/4+) para MMP-1 e moderada (1+/2+) para MMP-2. NIFTP multifocal se associa com a imunoexpressão moderada (1+/2+) para MMP-1 e intensa (3+/4+) para MMP-2. Ambos não se associam com a imunoexpressão negativa.

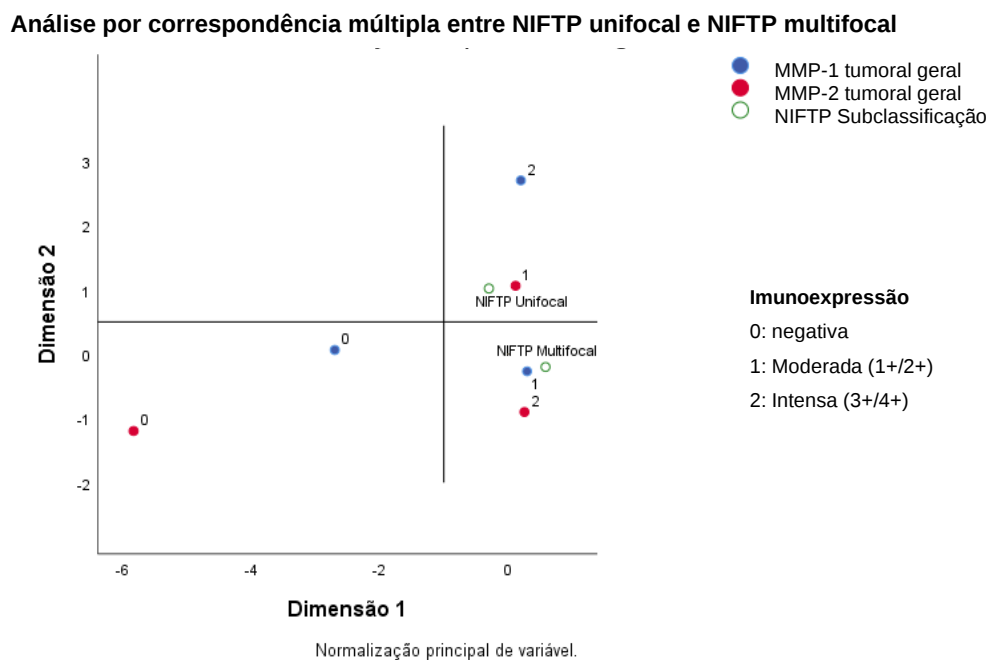


Figura 18: Análise por correspondência múltipla que correlaciona a imunoexpressão das metaloproteinases de matriz 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2) tumoral geral, subdivididas em negativa, moderada (1+/2+) e intensa (3+/4+) entre NIFTP (noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features) unifocal e multifocal.

12. DISCUSSÃO

Neste estudo, ao compararmos tumores NIFTP, encapsulado invasivo e não encapsulado quanto às MMP-1 e MMP-2, observamos associação e correlação entre os subtipos tumorais e a expressão das MMPs, o que ainda não havia sido descrito na literatura.

Nossa amostra caracterizou-se por maioria do sexo feminino, o que está de acordo com a literatura. Nos Estados Unidos, enquanto tem se observado, em homens, desde 1975, uma duplicação das taxas de câncer de tireoide, em mulheres essas taxas triplicaram. (36) Em nossa amostra de pacientes, observamos ainda uma porcentagem maior de mulheres no subtipo encapsulado invasivo, quando comparado aos demais. A idade média dos pacientes foi de 50 anos, semelhante a relatada na literatura. (37) A maior parte dos casos foi de estádios I e II, com baixo risco de recorrência. A maioria não apresentou metástases linfonodais ou à distância, comportamento característico dos CDT que, em geral, apresentam bom prognóstico. Os casos considerados mais graves, com metástases linfonodais ou mesmo à distância, costumam apresentar esse comportamento mais agressivo desde o início, já sendo diagnosticados em estádios da AJCC mais elevados, com maior risco de recorrência, mantendo-se com evolução insatisfatória ao longo do seguimento, com respostas incompletas à terapia e doença em atividade. Neste estudo, as metástases à distância foram ósseas, pulmonares ou mediastinais, semelhante ao relatado na literatura para carcinoma papilífero de tireoide em geral, com uma baixa frequência. (38) Os poucos óbitos ocorridos durante o seguimento estiveram relacionados com comorbidades e não com a neoplasia de base.

Quanto à imunoexpressão das MMPs, de uma forma geral, observamos padrão de menor imunoexpressão da MMP-1, até 2+ (correspondendo até 49,9% das células) e de maior imunoexpressão da MMP-2, $\geq 2+$ (correspondendo a $>25\%$ das células) na maioria dos casos avaliados da VFCP.

Na análise semiquantitativa da imunoexpressão da MMP-1, o NIFTP apresentou maiores percentuais de casos com imunoexpressão negativa em relação aos subtipos encapsulado invasivo e não encapsulado, tanto individualmente como quando esses tumores foram agrupados como NÃO-NIFTP, mostrando associação entre o subtipo tumoral e o marcador. Além disso, quando realizada a análise por correspondência múltipla, observamos que o NIFTP se correlacionou com a

imunoexpressão negativa para MMP-1. Por outro lado, correlacionou-se também com maior expressão do marcador (3+/4+). Já o subtipo encapsulado invasivo se correlacionou com a imunoexpressão 1+/2+ para MMP-1. No estudo de Buerger *et al.*, MMP-1 apresentou maior expressão no CF do que no AF. (20). No estudo de Patel *et al.*, os autores identificaram maior expressão da MMP-1 em CP e CF, quando comparado a lesões benignas em crianças e adolescentes. (21) Já Cho Mar *et al.* relataram expressão positiva de MMP-1 em todas as lesões foliculares estudadas, sem distinção entre benignas e malignas. (25) Ou seja, MMP-1 tem sido utilizada na diferenciação entre lesões benignas e malignas pela maioria dos autores. No nosso estudo, destacamos a maior ausência de imunoexpressão no NIFTP, considerada uma lesão mais indolente, em relação aos demais tumores. Não foram encontrados relatos na literatura sobre a avaliação da MMP-1 nos subtipos histológicos da VFCP.

Quanto à imunoexpressão para MMP-2, embora os três subtipos tumorais não tenham diferido quanto à positividade para o marcador, na análise por correspondência múltipla, observamos que NIFTP apresentou correlação com a extensão da imunomarcagem de 1+/2+, enquanto que o subtipo encapsulado invasivo se correlacionou com a imunoexpressão negativa e 3+/4+. Para Campo *et al.*, apesar de MMP-2 ser positiva tanto em lesões benignas quanto malignas, há uma diferença na imunoexpressão, com as lesões mais agressivas tendendo a ser mais reativas. (26) Maeta *et al.* investigaram a expressão proteica de MMP-2 em CP usando imunoistoquímica e observaram imunorreatividade para MMP-2 muito mais expressiva nas células tumorais do que nas regiões não tumorais. (27) Cho Mar *et al.* encontraram expressões positivas em lesões malignas e negativas em benignas. (25) Marecko *et al.* compararam tecidos tumorais de CP com tecido peritumoral, adenoma folicular e tecido tireoidiano fetal quanto à imunoexpressão de MMP-2, identificando uma superexpressão de MMP-2 no CP, diferenciando até a VFCP das lesões benignas. (28) A proteína era expressa em todos os tecidos avaliados, porém com expressões diferentes. Portanto, o tecido tireoidiano parece expressar MMP-2, porém de maneira diversa, dependendo do tipo de lesão. Não foram encontrados relatos na literatura sobre a avaliação da MMP-2 nos subtipos histológicos da VFCP.

Interessantemente, NIFTP e encapsulado invasivo apresentaram padrões opostos em relação à imunoexpressão das MMPs estudadas. Esse achado foi confirmado na avaliação NIFTP *versus* NÃO-NIFTP (encapsulado invasivo e não encapsulado), na qual NIFTP se correlacionou com a imunoexpressão negativa e 3+/4+ para MMP-1 e 1+/2+ para MMP-2, enquanto que NÃO-NIFTP se correlacionou com a imunoexpressão 1+/2+ para MMP-1 e negativa e 3+/4+ para MMP-2. Isso ocorreu mesmo com o subtipo não encapsulado não tendo apresentado correlação com a imunoexpressão de ambas as MMPs, não apresentando, portanto, um padrão definido, sugerindo uma forte influência do subtipo encapsulado invasivo no resultado obtido. Os padrões opostos observados neste estudo, entre NIFTP e encapsulado invasivo, quanto a imunoexpressão de MMP-1 e MMP-2, poderiam refletir a diferença existente no comportamento desses tumores.

Neste estudo também observamos que, na comparação entre os grupos NIFTP unifocal, NIFTP multifocal e NÃO-NIFTP (encapsulado invasivo e não encapsulado), o grupo NIFTP unifocal apresentou menor percentual de casos positivos para MMP-1 que os outros grupos. Esse achado está de acordo com o estudo de Mizrach *et al.*, no qual a expressão de MMP-1 correlacionou-se com a presença de multifocalidade, além de maior agressividade tumoral, com invasão laringotraqueal e de metástases regionais e à distância. (23) Para Bumber *et al.*, que avaliou a expressão de MMP-1 em CP metastático ou não, a expressão elevada de MMP-1 no tecido tumoral pode ser considerada um fator preditivo para o desenvolvimento de metástases, principalmente laterais do pescoço. (24) Já Patel *et al.* não encontraram correlação com invasão, metástase e recorrência, quando comparou a imunoexpressão de MMP-1 em lesões malignas (CP e CF) com lesões benignas em crianças e adolescentes. (21) Embora ainda seja algo controverso o papel da multifocalidade no prognóstico do CDT, com nossa observação de maior percentual de casos com expressão negativa para MMP-1 no NIFTP unifocal, poderíamos levantar a hipótese de que este seria, entre os casos NIFTP, o de melhor evolução.

Quanto ao prognóstico, encapsulado invasivo e não encapsulado se associaram a respostas bioquímica e/ou estrutural incompletas durante o seguimento, tanto individualmente quanto quando agrupados como NÃO-NIFTP.

Após a subclassificação dos subtipos tumorais por Nikiforov *et al.*, (6) a maioria dos estudos estão voltados para a análise do comportamento benigno do NIFTP, sendo raros os estudos que comparam os subtipos entre si. Além disso, o grupo NIFTP apresentou maior sobrevida livre de doença estrutural do que o NÃO-NIFTP, dados que corroboram com seu bom prognóstico. (39,40) Porém, os três casos classificados como NIFTP que evoluíram de forma não satisfatória reforçam a discussão sobre a dificuldade diagnóstica desse subtipo tumoral por meio dos critérios anamopatológicos descritos.

Um assunto controverso são os critérios tamanho e multifocalidade do subtipo NIFTP. De acordo com o estudo original de Nikiforov *et al.*, (6) nem o tamanho do tumor nem a multifocalidade foram incluídos para estabelecer os critérios diagnósticos desse subtipo. O estudo não incluiu microcarcinomas menores que 1cm ou grandes (≥ 4 cm) e multifocais, o que levanta dúvidas se tais tumores poderiam ser classificados como NIFTP. (39) Encontramos, em nosso estudo, tumores de maiores dimensões para esse subtipo e 1/3 dos casos de NIFTP como multifocais. Como NIFTP unifocal apresentou porcentagens maiores de baixo risco de recorrência quando comparado ao multifocal e NÃO-NIFTP, restam dúvidas sobre a relação entre essas diferentes características anatomopatológicas e o prognóstico dos casos unifocais. Seriam os NIFTP unifocais ainda mais indolentes?

No presente estudo, fatores frequentemente associados ao prognóstico, tais como presença de metástases linfonodal e à distância, estadiamento da AJCC mais avançado, maior risco de recorrência da ATA, persistência da doença após 1 ano da cirurgia, persistência e/ou recorrência durante o seguimento e resposta incompleta durante o seguimento, (2) mostraram associação com doença em atividade na última avaliação. Porém, multifocalidade e contralateralidade, parâmetros habitualmente relacionados a maior agressividade tumoral inicial, mostraram associação com o *status* “livre da doença” na última avaliação. Em uma metanálise que avaliou microcarcinoma papilífero de tireoide, o tamanho do tumor e a multifocalidade, mas não a contralateralidade, mostraram associação com metástase da cadeia linfonodal central (esvaziamento realizado profilaticamente). (41) E um estudo brasileiro que avaliou mais de 500 casos também com microcarcinoma papilífero relatou que multifocalidade e metástase linfonodal são

fatores de risco independentes para resposta incompleta, estando fortemente correlacionados. (42) No presente estudo ainda, considerando-se as variáveis contínuas, a idade média ao diagnóstico e, conforme esperado, o tempo de sobrevida livre de doença estrutural, foram maiores nos casos livres de doença na última avaliação.

Quanto à relação entre as MMPs e o prognóstico, o grupo de pacientes livre de doença na última avaliação apresentou percentuais mais elevados de casos com maior imunoexpressão para MMP-2 no centro tumoral. Porém, apesar da significância estatística ($p=0,046$), o amplo IC e o fato de incluir o 1 ($OR=1,71$; $IC=0,15 - 19,81$) tornam esse resultado duvidoso, não tendo o mesmo sido relatado por outros estudos. No estudo de Maeta *et al.*, por exemplo, a pontuação morfométrica revelou que a elevada expressão de MMP-2 se correlacionou significativamente com maiores dimensões tumorais, presença de metástases em linfonodos, alto estágio clínico, alta invasão intratireoidiana e alta invasão vascular. (27) Também no estudo de Tan *et al.*, a imunomarcagem MMP-2 foi associada significativamente com invasão extratireoidiana, metástase linfonodal e profundidade de invasão tumoral. (33) Por outro lado, no estudo de Korem *et al.* não foi observada diferença na expressão de MMP-2 em lesões de CP com e sem metástases, sugerindo que esta não seja um bom marcador prognóstico. (32) Não encontramos estudos que avaliaram a MMP-2 em relação ao *status* dos pacientes na última avaliação. Conforme já referido, talvez seu uso seja mais adequado para a diferenciação entre lesões benignas e malignas ou para avaliar agressividade tumoral, e não como marcador prognóstico em longo prazo e, particularmente, na VFCEP.

Não foram observadas outras associações entre as MMPs avaliadas e os desfechos referentes ao prognóstico. Em relação às curvas de sobrevida livre de doença estrutural, por exemplo, não houve diferença em relação à positividade ou à extensão da expressão das MMPs. Talvez, a imunoexpressão de MMP-1 e MMP-2 não seja um bom marcador para sobrevida livre de doença estrutural. De fato, o papel prognóstico dessas MMPs ainda é controverso.

Achados adicionais deste estudo incluem o maior percentual de mulheres no grupo encapsulado invasivo e de tratados com DTI nos grupos encapsulado

invasivo e não encapsulado, tanto individualmente como quando agrupados como NÃO-NIFTP, além do maior percentual de casos com presença de multifocalidade no grupo NÃO-NIFTP (quando comparados NIFTP X NÃO-NIFTP). Excetuando-se o sexo, os demais achados eram esperados, considerando-se o comportamento mais indolente do NIFTP.

Este estudo apresenta algumas limitações, tais como o tamanho amostral reduzido. Talvez não tenhamos atingido o número de casos necessário para avaliarmos efetivamente a associação entre as MMPs e os desfechos relacionados ao prognóstico. Os casos foram obtidos a partir de coleta amostral por conveniência, o que pode ser sujeito a críticas. Além disso, devido a grande quantidade de variáveis e comparações realizadas, deve ser ponderada a possibilidade de ocorrência de erro tipo I.

Apesar das limitações citadas, este estudo tem o mérito de ter avaliado uma amostra representativa de pacientes provenientes de um único hospital terciário, especializado na abordagem do CDT, com diferentes subtipos da VFCP, submetidos ao mesmo protocolo de tratamento e seguimento clínico pela mesma equipe, o que torna os dados mais homogêneos. Foi possível, por meio desse estudo, comparar dados imunoistoquímicos, anatomopatológicos, de agressividade e prognóstico entre os diferentes subtipos da VFCP, o que vem sendo pouco estudado. De fato, no estudo dessa variante, o foco das pesquisas tem sido apenas o tipo mais indolente, o NIFTP. Abordamos ainda os critérios diagnósticos para este subtipo, suas eventuais dúvidas e dificuldades, principalmente quanto à multifocalidade.

Embora, neste estudo, não tenhamos observado relação entre a expressão de MMP-1 e MMP-2 e o prognóstico dos subtipos da VFCP, estes tumores mostraram padrão proteico distinto, o que poderia refletir o comportamento fisiopatológico diferente. A maior extensão das MMPs nos casos invasivos e não no NIFTP era esperada, podendo estar relacionada com o potencial de invasão tumoral e com a necessidade de promover uma frente infiltrativa para garantir o microambiente necessário à neoplasia. Atualmente, os critérios utilizados por patologistas na diferenciação tumoral entre os subtipos da VFCP são, principalmente, os histopatológicos. Talvez, as MMPs possam representar

ferramenta adicional na avaliação desses tumores. Porém, considerando a complexidade do tema, outros estudos, com número maior de casos, são necessários para confirmar nossos resultados e resolver as questões ainda pendentes.

13. CONCLUSÃO

Neste estudo, comparando a imunoexpressão de MMP-1 e MMP-2 nos subtipos da VFCP, concluímos que o encapsulado invasivo e o não encapsulado apresentaram maiores percentuais de casos com imunoexpressão positiva para MMP-1 em relação ao NIFTP. NIFTP multifocal e os tumores NÃO-NIFTP (encapsulado invasivo e não encapsulado) apresentaram maior positividade para MMP-1 do que o NIFTP unifocal. Concluímos ainda que os subtipos NIFTP e encapsulado invasivo apresentaram padrões opostos de correlação quanto à expressão de MMP-1 e MMP-2. Não foram observadas relações entre os subtipos da VFCP, a imunoexpressão das MMPs estudadas e o prognóstico.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid*. 2013;
2. 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*. 2016;
3. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. 2016.
4. Reiter E, Beck V, Medjakovic S, Jungbauer A. Isoflavones are safe compounds for therapeutical applications - Evaluation of in vitro data. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(9):554–80.
5. Tunca F, Sormaz IC, Iscan Y, Senyurek YG, Terzioglu T. Comparison of histopathological features and prognosis of classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2015;
6. 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.
7. Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: The impact of rigid criteria to distinguish non-invasive f. *Mod Pathol*. 2017;
8. Kim MJ, Won JK, Jung KC, Kim JH, Cho SW, Park DJ, et al. Clinical Characteristics of Subtypes of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;
9. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009.
10. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;
11. Baloch ZW, Seethala RR, Faquin WC, Papotti MG, Basolo F, Fadda G, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A changing paradigm in thyroid surgical pathology and implications for thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(9):616–20.
12. Lloyd R V, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. WHO Press. 2017.
13. Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol*. 2002;

14. Sohn SY, Lee JJ, Lee JH. Molecular Profile and Clinicopathologic Features of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):927–36.
15. Maletta F, Falco EC, Gambella A, Metovic J, Papotti M. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: From echography to genetic profile. *Tohoku J Exp Med.* 2020;252(3):209–18.
16. Xu B, Ghossein RA. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): An Update. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2020;14(2):303–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01124-z>
17. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature.* 1980;
18. Rydlova M, Holubec L, Ludvikova M, Kalfert D, Franekova J, Povysil C, et al. Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases. *Anticancer Res.* 2008;28(2 B):1389–97.
19. Sternlicht MD, Bissell MJ, Werb Z. The matrix metalloproteinase stromelysin-1 acts as a natural mammary tumor promoter. *Oncogene.* 2000.
20. Buergy D, Weber T, Maurer GD, Mudduluru G, Medved F, Leupold JH, et al. Urokinase receptor, MMP-1 and MMP-9 are markers to differentiate prognosis, adenoma and carcinoma in thyroid malignancies. *Int J Cancer.* 2009;125(4):894–901.
21. Patel A, Straight AM, Mann H, Duffy E, Fenton C, Dinauer C, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) expression by differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. *J Endocrinol Invest.* 2002;
22. Teshima J, Doi H, Fujimori K, Watanabe M, Nakajima N, Nakano T, et al. A human thyroid cancer cell line, DH-14-3, newly established from poorly differentiated thyroid carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2013;
23. Mizrachi A, Koren R, Hadar T, Yaniv E, Morgenstern S, Shvero J. Expression of MMP-1 in invasive well-differentiated thyroid carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2011;
24. Bumber B, Marjanovic Kavanagh M, Jakovcevic A, Sincic N, Prstacic R, Prgomet D. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Clin Otolaryngol.* 2020;
25. Cho Mar K, Eimoto T, Tateyama H, Arai Y, Fujiyoshi Y, Hamaguchi M. Expression of matrix metalloproteinases in benign and malignant follicular thyroid lesions. *Histopathology.* 2006;
26. Campo E, Merino MJ, Liotta L, Neumann R, Stetler-Stevenson W. Distribution of the 72-kd type IV collagenase in nonneoplastic and neoplastic thyroid tissue. *Hum Pathol.* 1992;
27. Maeta H, Ohgi S, Terada T. Protein expression of matrix metalloproteinases 2

- and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in papillary thyroid carcinomas. *Virchows Arch*. 2001;
28. Marečko I, Cvejić D, Tatić S, Dragutinović V, Paunović I, Savin S. Expression of matrix metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor-2 in fetal and neoplastic thyroid tissue and their significance as diagnostic and prognostic markers in papillary carcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2011;
 29. Shi Y, Su C, Hu H, Yan H, Li W, Chen G, et al. Serum MMP-2 as a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*. 2018;
 30. Zhou SF, Hu SY, Ma L, Miao L, Mao WZ. Correlations between papillary thyroid cancer and peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2. *Chin Med J (Engl)*. 2013;
 31. Pasieka Z, Stepień H, Czyż W, Pomorski L, Kuzdak K. Concentration of metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in the serum of patients with benign and malignant thyroid tumours treated surgically. *Endocr Regul*. 2004;
 32. Korem S, Kraiem Z, Shiloni E, Yehezkel O, Sadeh O, Resnick MB. Increased expression of matrix metalloproteinase-2: A diagnostic marker but not prognostic marker of papillary thyroid carcinoma. *Isr Med Assoc J*. 2002;
 33. Tan H, Ye K, Wang Z, Tang H. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical CD147 and MMP-2 expression in differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;
 34. Fang J, Shing Y, Wiederschain D, Yan L, Butterfield C, Jackson G, et al. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;
 35. Edition S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Other Cutaneous Carcinomas. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 2010. 359–376 p.
 36. Bolf EL, Sprague BL, Carr FE. A linkage between thyroid and breast cancer: A common etiology? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2019.
 37. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020;
 38. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: State of the art. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017.
 39. Zajkowska K, Kopczyński J, Gózdź S, Kowalska A. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: A problematic entity. *Endocrine Connections*. 2020.
 40. Geramizadeh B, Maleki Z. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review and update. *Endocrine*. 2019.

41. Chen T, Liu Z, Zeng W, Sun S. Risk factors for central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(9):17165–74.
42. Faro FN, Simões VRF, Ricardo GP, Cabral CP, Ribeiro K de CB, Scalissi NM, et al. Prognostic factors for incomplete response in thyroid microcarcinoma: an analysis of initial response to therapy in 517 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;1–9.

15. ANEXOS

ANEXO I: Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Metaloproteinases e seus inibidores teciduais nos subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide: relação com agressividade tumoral e prognóstico

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91434218.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.763.332

Apresentação do Projeto:

As metaloproteinases da matriz (MMPs) e seus inibidores naturais mais importantes, os TIMPs, têm sido estudados como marcadores na diferenciação entre lesões benignas e malignas e avaliação prognóstica em diversos tipos de carcinomas diferenciados da tireoide. Até o momento, não foram encontrados relatos sobre sua utilização na avaliação comparativa entre os subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCP): não encapsulado, encapsulado invasivo e encapsulado não invasivo ou NIFTP. A avaliação da expressão dessas MMPs e TIMPs poderia propiciar o aumento do conhecimento sobre a biologia tumoral e o estabelecimento de marcadores teciduais para auxiliar no diagnóstico e na avaliação prognóstica, permitindo abordagens terapêuticas e seguimento individualizados desses tumores. Os critérios para inclusão no estudo serão: diagnóstico anatomopatológico de VFCP, tempo de seguimento pós-operatório mínimo de 24 meses, presença de bloco contendo tecido tumoral viável para as análises de imuno-histoquímica e microscopia confocal.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os subtipos da variante folicular do carcinoma papilífero (VFCP): quanto à expressão proteica de MMPs (MMP-1 e MMP-2) e TIMPs (TIMP-1 e TIMP-2), relacionando-os à agressividade

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

Continuação do Parecer: 2.763.332

tumoral e prognóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há, pois não será realizado nenhum procedimento com os participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um Estudo transversal, retrospectivo, tipo caso-controle, no qual serão avaliados e comparados os resultados da análise imuno-histoquímica para MMPs e TIMPs, em material de arquivo de VFCP e suas subclassificações, relacionando-os com agressividade e evolução dos casos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos foram apresentados e foi pedido dispensa do TCLE, tendo como justificativa plausível: O estudo se baseia em material de arquivo e dados de pacientes em acompanhamento há muito tempo no Hospital das Clínicas. Muitos já perderam o seguimento e outros faleceram. Não ocorrerão intervenções nos indivíduos, sendo que os dados serão obtidos dos prontuários médicos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 03 de julho de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP. No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1148196.pdf	11/06/2018 14:55:19		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



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 2.763.332

Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	11/06/2018 14:54:01	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	11/06/2018 14:53:04	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Flavia_30_05_2018.pdf	30/05/2018 15:42:26	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração do Patrocinador	FINANCIAMENTO_DA_PESQUISA.pdf	30/05/2018 15:31:21	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	30/05/2018 15:31:02	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DA_PESQUISA.pdf	30/05/2018 15:29:58	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	30/05/2018 15:29:37	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

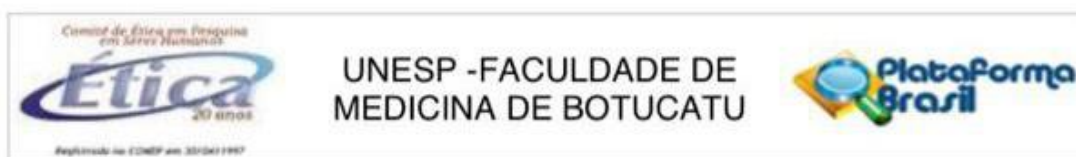
Não

BOTUCATU, 10 de Julho de 2018

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: cep@fmb.unesp.br

ANEXO II: Emenda aprovada pelo CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Imunoexpressão das metaloproteinases 1 e 2 nos subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide: relação com prognóstico

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91434218.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.783.156

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com a finalidade de alteração de título, exclusão de membro da equipe e modificações relacionadas ao estudo, que focará no aspecto principal inicial, ou seja, na avaliação da metaloproteinases 1 e 2. Outras etapas aprovadas anteriormente não serão realizadas.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os subtipos da variante folicular do carcinoma papilífero (não encapsulado, encapsulado invasivo e encapsulado não invasivo) quanto à imunomarcagem das metaloproteinases MMP-1 e MMP-2, relacionando-as ao prognóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

já avaliados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para solicitação de alterações no projeto de pesquisa. A justificativa para tal solicitação reside nas alterações que precisam ser realizadas no projeto, principalmente no Título, Justificativa, Objetivos e Materiais e Métodos. Essas alterações se devem a não obtenção do fomento solicitado à FAPESP e se tratam, basicamente, de reduções quanto aos procedimentos a ser realizados inicialmente propostos. Como o projeto está sendo financiado com verba própria dos pesquisadores e em vista da insuficiência de recursos, o estudo focará no aspecto

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

Continuação do Parecer: 4.783.156

principal inicial, ou seja, na avaliação da metaloproteinases 1 e 2. Assim, a investigação dos TIMPS e a análise por meio de microscopia confocal não serão realizadas. Além disso, pela impossibilidade de participação no projeto do acadêmico Vítor Yan Kuniyoshi, o qual já concluiu a graduação, este foi excluído da equipe do projeto. As alterações realizadas foram ainda solicitadas pela banca de qualificação para o mestrado da pós-graduanda Flávia Ramos Kazan Oliveira, que ocorreu em 25/02/2021. Essas alterações encontram-se marcadas em amarelo na nova versão anexada ao site. O novo título proposto é "Imunoexpressão das metaloproteinases 1 e 2 nos subtipos histológicos da variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide: relação com prognóstico".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

para esta emenda:

projeto de pesquisa com alterações destacadas

carta de justificativa de emenda

folha de rosto (alteração de título)

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADA a Emenda ao projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/06/2021, a EMENDA ao Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADA. Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Att.

CEP-FMB

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_174284_2_E1.pdf	26/04/2021 16:59:01		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



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.783.156

Folha de Rosto	FolhaDeRostoEmendaAssinada.pdf	26/04/2021 16:57:12	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	oficio_mudanca_projeto_pos_qualificacao.pdf	26/04/2021 15:12:04	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Flavia_alterado_apos_qualificacao.pdf	26/04/2021 15:07:50	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	11/06/2018 14:54:01	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração do Patrocinador	FINANCIAMENTO_DA_PESQUISA.pdf	30/05/2018 15:31:21	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	30/05/2018 15:31:02	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DA_PESQUISA.pdf	30/05/2018 15:29:58	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	30/05/2018 15:29:37	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 15 de Junho de 2021

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

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

ANEXO III: Persistência e recorrência da doença neoplásica

Persistência da neoplasia foi definida pela resposta à terapia após a TT. Foi considerado como sem doença persistente o paciente que apresentou resposta excelente e como com persistência da doença, o paciente que apresentou resposta bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada, de acordo com os últimos *guidelines* da ATA. (2) Recorrência da neoplasia foi definida como presença de resposta bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada, (2) após o paciente ter sido considerado sem doença persistente após a TT.

ANEXO IV: Protocolo de tratamento e seguimento dos CDT no HC-FMB

No HC-FMB, o protocolo de tratamento e seguimento para pacientes com CDT consistia inicialmente na realização de TT com ou sem esvaziamento cervical. Esse esvaziamento era realizado quando detectado linfonodo suspeito à palpação e/ou por ultrassonografia cervical e confirmada a presença de metástase pela PAAF, ou ainda quando fosse constatado linfonodo suspeito no período intra-operatório. Portanto os esvaziamentos cervicais foram terapêuticos e não profiláticos.

Na maior parte do período proposto, a TT foi seguida da avaliação das concentrações de tireoglobulina (Tg) e anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg), em uso de levotiroxina, realizada cerca de um mês e de pesquisa de corpo inteiro (PCI) com iodo 131 (^{131}I), ultrassonografia cervical e avaliação das concentrações plasmáticas de Tg e anti-Tg estimuladas pelo TSH, realizados cerca de três meses após a TT. Esses exames visavam avaliar a indicação de dose terapêutica com ^{131}I (DTI), bem como a presença da doença.

Os pacientes eram, então, submetidos ou não à DTI, de acordo o estágio da doença e risco de recorrência/morte e nova PCI era feita 5 dias após a DTI. Esses procedimentos eram realizados sob dieta pobre em iodo, durante 3 semanas, 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 ^{131}I foram administradas, em sua maioria, pela divisão de Medicina Nuclear (Nuclimagem) do hospital da Santa Casa de São Paulo. À partir de dezembro de 2014, passaram a ser administradas pelo Serviço de Medicina Nuclear do HC-FMB. 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 ^{131}I 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 $\mu\text{IU/mL}$.

Até o ano de 2014 todos os pacientes recebiam DTI. Contudo, com os novos *guidelines* e protocolos baseados no risco de recorrência e na resposta à

terapia (inicial e reclassificada essa resposta a cada consulta), o seguimento dos pacientes foi sendo modificado. Atualmente, dependendo do resultado de PCI e de tireoglobulina estimulada inicial, bem como análise patológica definindo o tumor como NIFTP, alguns pacientes não recebem DTI.

Um ano após a DTI, os pacientes foram submetidos a nova PCI, dosagem tireoglobulina estimulada, TSH, ultrassonografia cervical e radiografia de tórax. A partir daí, os pacientes eram acompanhados com avaliações clínicas e laboratoriais cada 6 meses, com mensurações séricas de tireoglobulina, anti-Tg, TSH e tiroxina livre, em vigência de levotiroxina, além de ultrassonografia cervical anual. Outros exames de imagem [tomografia computadorizada de tórax, ultrassonografia de abdome, ressonância magnética cervical e de mediastino, nova PCI e *Positron Emission Tomography* (PET-TC)] eram solicitados se houvesse suspeita de doença em atividade.