



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

Ana Flávia Aguiar Ribeiro Coutinho

Fatores de risco para metástase linfonodal cervical em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide: um estudo caso controle

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

Orientadora: Prof^a. Associada Dr^a. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

**Botucatu
2022**

Ana Flávia Aguiar Ribeiro Coutinho

**Fatores de risco para metástase linfonodal
cervical em pacientes com microcarcinoma
papilífero de tireoide: um estudo caso
controle**

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

Orientadora: Prof.^a Associada Dr.^a Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Botucatu

2022

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

Coutinho, Ana Flávia Aguiar Ribeiro.

Fatores de risco para metástase linfonodal cervical em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide : um estudo caso controle / Ana Flávia Aguiar Ribeiro Coutinho. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Capes: 40101061

1. Tireoide - Câncer. 2. Metástase. 3. Fatores de risco. 4. Câncer papilífero da tireoide.

Palavras-chave: Câncer papilífero da tireoide; Fatores de risco; Metástase linfática.

ΕΠΪΓΡΑΦΕ

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos. ” (Eleanor Roosevelt)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a Deus, por iluminar os meus pensamentos e as minhas decisões.

Aos meus pais, Flaviano e Alexandra, pela dedicação ao longo de toda a minha trajetória, pelo amor que nunca deixaram de demonstrar e pelo incentivo incansável nas etapas mais importantes da minha vida.

Às minhas irmãs, Selda Rafaela e Maria Fernanda, por se revelarem minhas melhores amigas, compreendendo minhas ausências e fazendo valer o verdadeiro sentido da nossa família.

Aos meus avós, Alzir (*in memoriam*), Flaviano (*in memoriam*), Selda e Elcy, pelo legado e pelo testemunho do bom combate, em que pude ver seguras as minhas referências.

A Gustavo, pelo apoio sempre carinhoso e renovador.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, que, por meio do Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica (**MEPAREM**), concedeu-me a oportunidade da pesquisa científica.

À Dra. Gláucia Mazeto, pelos valiosos ensinamentos transmitidos, em orientação acadêmica, e pela dedicação a mim dispensada, sob uma supervisão científica primorosa para todo o desenvolvimento deste trabalho. Seu exemplo zeloso de profissional, Professora, foi a inspiração que me fez perseverar durante as várias etapas da pesquisa e, sem sombra de dúvida, será o meu modelo indelével de busca pelo conhecimento e de carinho pelo ensino.

À minha grande amiga e colega de residência Larissa de Nardi, sempre tão solícita e generosa, pela colaboração e por ter deixado o nosso trabalho mais leve.

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

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	13
2. ABSTRACT.....	16
3. INTRODUÇÃO.....	19
4. JUSTIFICATIVA.....	24
5. OBJETIVOS.....	26
6. HIPÓTESE.....	28
7. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
8. RESULTADOS.....	35
9. DISCUSSÃO.....	44
10. CONCLUSÕES.....	49
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
12. REFERÊNCIAS.....	53
13. ANEXOS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC ----- *American Joint Committee on Cancer*
ATA ----- *American Thyroid Association*
AntiTg ----- Antitireoglobulina
AntiTPO----- Antitireoperoxidase
CDT ----- Carcinoma diferenciado da tireóide
cm -----Centímetro
DP ----- Desvio padrão
HC-FMB ----- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
MCPT ----- Microcarcinoma Papilífero deTireoide
mm -----Milímetro
ng/mL ----- Nanograma por mililitro
PAAF ----- Punção aspirativa por agulha fina
PCI ----- Pesquisa de corpo inteiro
PO ----- Pós-operatório
RIT ----- Radioiodoterapia
ROC ----- *Receiver Operating Characteristic Curve*
TgS ----- Tireoglobulina estimulada
TSH ----- Hormônio estimulador da tireoide
TT ----- Tireoidectomia total
USG ----- Ultrassonografia
UI/mL ----- Unidade Internacional por mililitro

RESUMO

Introdução: Os microcarcinomas papilíferos de tireoide (MCPT) podem cursar, com certa frequência, com metástases linfonodais em região cervical. Porém, a exérese linfonodal cervical tem sido recomendada apenas na presença de evidências clínicas ou à ultrassonografia (USG) de metástases ganglionares locais. **Objetivos:** Avaliar fatores de risco relacionados com a presença de metástase linfonodal cervical em pacientes com MCPT submetidos a tireoidectomia total. **Casuística e Métodos:** Este é um estudo tipo caso-controle, com 147 pacientes com MCPT que foram submetidos à tireoidectomia total (TT) até Dezembro de 2019. O desfecho avaliado foi a presença de metástases linfonodais na época da TT e as variáveis de interesse foram: dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais, ultrassonográficos, cirúrgicos e cito-histopatológicos. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas e o desfecho, foi usado o teste Qui-Quadrado ou o Exato de Fisher. Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de Student ou foi ajustado um Modelo Linear Generalizado com distribuição gama ou com Distribuição de Poisson. Foi considerado como significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Vinte (13,6%) pacientes apresentaram metástases linfonodais cervicais. Estas se associaram a menor idade [$42,10 \pm 17,27$ versus (VS) $49,41 \pm 13,04$ anos, $p=0,0306$], presença de linfonodos suspeitos a palpação (66,7% VS 4,55%, $p=0,0004$) e à USG (72,7% VS 9,09%, $p=0,0024$), maiores concentrações de antitireoperoxidase (antiTPO; $240,84 \pm 428,15$ VS $67,89 \pm 174,20$ UI/mL, $p=0,0101$), diagnóstico citológico Bethesda V/VI (72,2% VS 38,1%, $p=0,029$), invasão angiolinfática (26,7% VS 3,23%, $p=0,0006$) e maior diâmetro tumoral ($7,15 \pm 2,15$ VS $5,64 \pm 2,83$ mm, $p=0,0257$). Na análise de regressão logística univariada, confirmou-se a influência da idade [*odds ratio* (OR)=0,963; intervalo de confiança (IC): 0,930–0,997; $p=0,0343$] e do maior diâmetro tumoral (OR=1,232; 95%IC: 1,020–1,487; $p < 0,0300$). Na análise multivariada, linfonodos suspeitos a USG (OR=24,14; 95%IC: 1,849-315,375; $p=0,0152$) e idade (OR=0,948; 95%IC: 0,909-0,988; $p=0,0123$) permaneceram como influenciadores isolados para o desfecho. **Conclusão:** Neste estudo, concluímos que, em pacientes com MCPT, menor idade, maiores concentrações de antiTPO, linfonodos suspeitos a palpação ou à USG, diagnósticos citológicos classes V e VI de Bethesda, invasão angiolinfática e maior diâmetro tumoral se associam a presença de metástases linfonodais,

sendo que menor idade e presença de linfonodos suspeitos à USG se mostraram influenciadores isolados para este desfecho.

Descritores: Câncer Papilífero da Tireoide; Fatores de Risco; Metástase Linfática.

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid microcarcinomas (PTMC) may frequently present lymph node metastases in the cervical region. Despite this, cervical lymph node exeresis has been recommended only in the presence of clinical or ultrasound (US) evidence of local lymph node metastases. **Objectives:** Assess risk factors related to the presence of cervical lymph node metastasis in patients with PTMC undergoing total thyroidectomy. **Casuistry and Methods:** This is a case-control study, with 147 patients with PTMC who underwent total thyroidectomy (TT) until December 2019. The outcome evaluated was the presence of lymph node metastases at the time of TT and the variables of interest were composed of clinical-epidemiological, laboratory, ultrasonographic, surgical and cytohistopathological data. To verify the association of categorical variables and outcome, the Chi-Square test or Fisher's Exact test was used. For quantitative variables, Student's t test was performed or a Generalized Linear Model with gamma distribution or Poisson distribution was adjusted. It was considered as significant $p < 0.05$. **Results:** Twenty (13.6%) patients had cervical lymph node metastases. These were associated with younger age [42.10 ± 17.27 versus (VS) 49.41 ± 13.04 years, $p = 0.0306$], presence of suspected lymph nodes on palpation (66, 7% VS 4.55%, $p = 0.0004$) and on US (72.7% VS 9.09%, $p = 0.0024$), higher concentrations of positive anti-TPO antibody (240.84 ± 428.15 VS $67, 89 \pm 174.20$ UI/mL, $p = 0.0101$), cytological diagnosis Bethesda V/VI (72.2% VS 38.1%, $p = 0.029$), angiolymphatic invasion (26.7% VS 3.23%, $p = 0.0006$) and larger tumor diameter (7.15 ± 2.15 VS 5.64 ± 2.83 mm, $p = 0.0257$). In the univariate logistic regression analysis, the influence of age was confirmed [odds ratio (OR) = 0.963; confidence interval (CI): 0.930–0.997; $p = 0.0343$] and the largest tumor diameter (OR=1.232; 95%CI: 1.020–1.487; $p < 0.0300$). In the multivariate analysis, suspected lymph nodes at US (OR=24.14; 95% CI: 1.849-315.375; $p = 0.0152$) and age (OR=0.948; 95%CI: 0.909-0.988; $p = 0.0123$) remained as isolated influencers for the outcome. **Conclusion:** In this study, we concluded that, in patients with PTCM, younger age, higher concentrations of antiTPO, lymph nodes suspected by palpation or at US, class V and VI Bethesda cytological diagnoses, angiolymphatic invasion and larger tumor diameter are associated with the presence of lymph node metastases, being

that younger age and the presence of suspected lymph nodes at US proved to be isolated influencers for this outcome.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma; Risk factors; Lymphatic Metastasis.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é uma das neoplasias malignas que mais cresce em incidência no mundo (Zhao; Huang; Li, 2019). Os carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) incluem o carcinoma papilífero (CPT), o carcinoma folicular e o carcinoma de células de Hürthle (Couto *et al.* 2020). Dos subtipos citados, o CPT é o mais freqüente (Luo *et al.*,2018), responsável por cerca de 90% das neoplasias tireoidianas (Liu *et al.*, 2019).

Os CPT com diâmetros inferiores a 1cm são chamados microcarcinomas papilíferos de tireoide (MCPT) e correspondem a até 43 % desses tumores (Luo *et al.*, 2018). Os MCPT têm se mostrado os cânceres da glândula com maior aumento de incidência nos últimos anos, provavelmente devido ao maior acesso da população a exames de propedêutica armada tais como a ultrassonografia (USG) e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por USG (Zhang *et al.*, 2020). De fato, apesar do observado aumento de incidência nas últimas décadas, não houve aumento expressivo da mortalidade pela doença (Sheng *et al.*, 2019), sugerindo papel do *overdiagnosis*.

A maioria dos MCPT é clinicamente não aparente ou não palpável, sendo esses tumores, em geral, associados a bom prognóstico, com sobrevidas em longo prazo de até 99% (Liu *et al.*, 2019). Porém, apesar do crescimento lento e do comportamento indolente, o MCPT pode apresentar disseminação para linfonodos dos compartimentos cervicais central e lateral, em frequências similares ao CPT usual (24,1% a 64,1% e 3,7% a 44,5%, respectivamente) (Zheng *et al.*,2019). A presença de metástases tem sido associada à pior evolução: as do compartimento central, por exemplo, têm sido consideradas um importante fator de risco, tanto para recorrência, quanto para metástases à distância e para a diminuição da sobrevida, podendo disseminar-se, através dos compartimentos centrais, aos compartimentos laterais (Liu *et al.*, 2017). No Brasil, a presença de metástase linfonodal foi associada a resposta incompleta, estando relacionada ainda à presença de multifocalidade (Faro *et al* 2021). Assim, apesar do geralmente relatado bom prognóstico, alguns casos evoluem de forma insatisfatória. De fato, as taxas de recorrência e mortalidade do MCPT não são nulas, sendo de 0,4% e de 0,5 - 7,9%, respectivamente (Zhang *et al.*, 2020).

As causas para um pior prognóstico permanecem a ser esclarecidas. É sabido que mutações nos genes *BRAF*, *RAS*, assim como rearranjos *RET/PTC*

podem ser frequentes no CPT e que a combinação de mutações BRAF e TERT foi associada a mau prognóstico nesses tumores. Entretanto, no caso dos MCPT, ainda faltam marcadores moleculares confiáveis (Sugitani *et al.*, 2021), apesar de alguns estudos mostrarem que as mutações TERT + BRAF V600 não estão associadas a quadro clínico-patológico desfavorável, incluindo metástase linfonodal (Lee *et al.* 2021). De fato, mais estudos são necessários para esclarecer esse assunto (Sezer *et al.* 2020).

A tireoidectomia é considerada a principal forma de tratamento para o MCPT, embora, mais recentemente, tenham surgido estudos sugerindo que o acompanhamento, sem abordagem cirúrgica (vigilância ativa), seria uma opção para esses casos. Resultados obtidos principalmente no Japão sugeriram que, mesmo naqueles pacientes com fatores de risco para progressão da doença, a monitorização ativa seria preferencial, quando comparada com a conduta cirúrgica (GU *et al.*, 2019; Yoshida; Horiuchi; Okamoto, 2020).

Quando a tireoidectomia é indicada, é consenso a realização da dissecação linfonodal cervical, caso seja encontrado acometimento ganglionar. Entretanto, ainda persistem dúvidas de como detectá-lo. As metástases do compartimento central, embora sejam mais comuns (Zhang *et al.*, 2020) - pois, no CPT, a metástase geralmente acomete primeiro os linfonodos centrais, e, em seguida os linfonodos do compartimento lateral - (Zhao; Huang; Li, 2019), apresentam menores índices de detecção pré-operatória quando comparadas com as do compartimento lateral. Isso porque a sensibilidade da USG nesses casos pode ser baixa, tornando o exame limitado para tal finalidade (Zhang *et al.*, 2020). Assim, muitos linfonodos cervicais metastáticos só são detectados durante análise histológica no pós-operatório. Apesar disso, a *American Thyroid Association* (ATA) recomenda a dissecação de linfonodos do compartimento central apenas quando há evidência clínica ou à USG de metástase linfonodal (Haugen *et al.*, 2016). Razões para tal conduta incluiriam a incapacidade do esvaziamento cervical profilático em melhorar significativamente a sobrevida em longo prazo de pacientes com MCPT sem metástase linfonodal, além do maior risco de hipoparatiroidismo ou lesão iatrogênica do nervo laríngeo recorrente (QU *et al.*, 2015; Haugen *et al.*, 2016). Por outro lado, alguns autores têm discutido a realização da dissecação em pacientes com linfonodos clinicamente negativos (GU *et al.*, 2019). Razões

para essa opção incluiriam os riscos de recorrência e de metástases à distância - cujos sítios mais comuns são pulmão e ossos - , bem como a diminuição da sobrevida na presença de comprometimento linfonodal (Liu *et al.*,2017; Couto *et al.*,2020). Além disso, a dificuldade cirúrgica em caso de recorrência, com maiores chances de danos, tais como lesão do nervo laríngeo-recorrente e ocorrência de hipoparatiroidismo, estimulariam essa conduta (Zhang *et al.*, 2020). Assim, a realização ou não do esvaziamento linfonodal preventivo ainda é alvo de controvérsia entre os diferentes autores (Yin *et al.*, 2021).

Considerando-se a dificuldade em detectar, pré-operatoriamente, linfonodos cervicais acometidos, alguns autores têm procurado detectar fatores de risco que selecionassem os pacientes a serem submetidos à abordagem linfonodal. De acordo com Gu *et al.*(2019), homens mais jovens e com MCPT com diâmetro acima de 5 mm ao exame de USG deveriam ser submetidos a ressecção linfonodal profilática (Gu *et al.*, 2019). Corroborando este pensamento, Cheng *et al.* (2019) observaram que, de fato, tamanho tumoral acima de 5mm e idade inferior a 55 anos seriam fatores de risco independentes para metástases cervicais em geral, e, particularmente para metástases cervicais em compartimento central. Também foram fatores de risco independentes o sexo masculino e a presença de lesões bilaterais e extensão extratireoidiana, sendo que aqueles autores postularam que, nesses casos, deveria ser considerado o esvaziamento cervical central profilático. Tumores acima de 5 mm, extensão extratireoideana e lesões multifocais foram ainda fatores de risco independentes para metástases cervicais laterais (Cheng *et al.*, 2019). Outro fator que vem sendo associado a metástases linfonodais, embora de forma controversa, é a tireoidite de Hashimoto (TH). Enquanto alguns autores afirmem que a TH relaciona-se a ocorrência dessas metástases, outros acreditam não haver relação (Yin *et al.*,2021). Outros, ainda, acreditam que esta poderia ser considerada um fator de proteção (Liu *et al.*, 2019). Aparentemente, a combinação de diferentes características clínico-patológicas poderia aumentar o risco cumulativo de mau prognóstico para os MCPT (Yin *et al.*, 2021).

Não foram encontrados estudos brasileiros avaliando, especificamente, fatores de risco associados à presença de metástases linfonodais no MCPT. A

determinação dos mesmos poderia auxiliar, em uma perspectiva nacional, na seleção dos pacientes a serem submetidos à abordagem linfonodal durante a tireoidectomia, o que poderia ser particularmente útil na ausência das indicações contempladas pela ATA.

JUSTIFICATIVA

A presença de metástase linfonodal cervical pode influenciar negativamente no prognóstico dos pacientes com MCPT, associando-se a recorrência, metástases à distância e diminuição da sobrevida. Embora as metástases cervicais possam não ser diagnosticadas pré-operatoriamente, o esvaziamento cervical, no momento da tireoidectomia, tem sido indicado apenas quando há evidência de acometimento linfonodal ao exame clínico ou ultrassonográfico antes da cirurgia, ou ainda durante o período intraoperatório.

A realização deste estudo se justifica por ainda não estarem totalmente definidos na literatura, e particularmente para a população brasileira, fatores de risco específicos para metástase linfonodal, os quais justificariam o esvaziamento cervical nos casos de MCPT. A determinação de tais fatores de risco poderia auxiliar, em uma perspectiva nacional, na seleção dos pacientes que teriam maior risco e que deveriam ser investigados mais profundamente, tanto no período pré-operatório como durante a cirurgia.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar possíveis fatores de risco para metástases linfonodais em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide que foram submetidos à tireoidectomia total.

HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é que os pacientes com MCPT com metástases linfonodais apresentam fatores de risco que poderiam prever a presença dessas metástases.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi relatado segundo as orientações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP (CAAE: 30352420.5.0000.5411).

Pacientes

Foram inicialmente avaliadas as fichas de atendimento de 465 pacientes com CDT, acompanhados no Serviço de Neoplasias de Tireoide do Hospital das Clínicas (HC) da FMB - UNESP, um hospital público terciário localizado no interior do estado de São Paulo. De acordo com os critérios de inclusão explicitados abaixo, foram selecionados 147 casos com MCPT a serem efetivamente estudados (Figura 1). Considerando-se prevalências médias de metástases linfonodais em geral, em pacientes com MCPT, como entre 29,5% e 37,3% (Gu *et al* 2019; Luo *et al* 2018), fixou-se o menor percentual (29,5%) como base de cálculo. Assim, com 95% de confiabilidade e 8% de margem de erro, o tamanho amostral mínimo a ser avaliado, neste estudo, seria de 126 casos.

O protocolo para abordagem dos MCPT, na época da coleta de dados, no Serviço de Neoplasias de Tireoide do HC– FMB - UNESP, incluía a avaliação pré-operatória por meio de exame físico e USG cervical, com PAAF guiada por USG de nódulos tireoidianos ou linfonodos suspeitos, sendo que o tratamento inicial consistia da realização de tireoidectomia total(TT).

Critérios de inclusão / não inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos à TT até dezembro de 2019 e que apresentavam o diagnóstico anatomopatológico (AP) de MCPT. Foram excluídos os casos que apresentavam, concomitantemente ao MCPT, cânceres de tireoide de outros tipos histológicos, bem como CPT maiores que 1 cm de diâmetro.

Delineamento e dados avaliados

Tratou-se de estudo do tipo caso-controle, desenvolvido a partir da análise retrospectiva de fichas de atendimento médico, no qual os casos foram os pacientes com MCPT com metástases linfonodais cervicais no exame AP realizado após TT, enquanto que os controles foram aqueles sem metástases. Tanto a coleta quanto a tabulação dos dados foram realizadas pela mesma pesquisadora (AFARC).

Foram considerados como MCPT os tumores diagnosticados, histologicamente como CPT, de acordo com o previamente descrito (Lloyd *et al.*, 2017), com maior diâmetro inferior ou igual a 1 cm.

O desfecho avaliado foi a presença de metástases linfonodais cervicais, detectadas no exame AP, na época do tratamento inicial (TT). Estas foram consideradas como presentes quando detectadas no exame histopatológico da época da TT, ou após a cirurgia, mas antes de eventual dose terapêutica de iodo radioativo, quando encontradas por meio de exames de imagem e confirmadas do ponto de vista citológico, histológico ou por dosagem de tireoglobulina no aspirado do linfonodo. As metástases detectadas foram classificadas de acordo com a localização (central, lateral direita e lateral esquerda), sendo também considerado o número de linfonodos acometidos em cada localização.

As variáveis de interesse avaliadas foram compostas por dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais, ultrassonográficos, cirúrgicos e cito-histopatológicos.

Os dados clínico-epidemiológicos avaliados foram: sexo, idade no momento do diagnóstico (em anos) e a presença de nódulo tireoidiano palpável, queixas compressivas (disfagia, dispneia, disfonia) e linfonodos cervicais suspeitos à palpação. Foram considerados como sinais de suspeição linfonodal a presença de grandes dimensões, consistência endurecida, imobilidade/ aderência a planos profundos e superfície irregular.

Quanto aos dados laboratoriais, foram avaliadas as concentrações séricas de tireotrofina [TSH; valor de referência (VR) = 0,35 - 4,94mUI/L], tiroxina livre (T4L; VR = 0,70 - 1,48ng/dL) e anticorpos antitireoperoxidase (antiTPO; VR<35,0UI/L) e antitireoglobulina (antiTg; VR<4,11UI/L). De acordo

com os resultados desses exames, os pacientes foram classificados como portadores de hipotireoidismo subclínico, quando apresentavam valores de TSH acima de 4,94 mUI/L associados a valores de T4L dentro do valor de referência, e como portadores de hipotireoidismo franco quando apresentavam valores de TSH acima de 4,94mUI/L associados a valores de T4L inferiores a 0,70 ng/dL. Foram classificados como portadores de tireotoxicose os casos que apresentavam concentrações de TSH inferiores a 0,35 mUI/L associados as de T4L superiores a 1,48 ng/dL.

Foi ainda avaliado o aspecto nodular tireoidiano à USG cervical pré-operatório. Especificamente, foram considerados: número, ecogenicidade, diâmetro máximo (em mm) e localização dos nódulos tireoidianos (lobo direito, esquerdo ou istmo; na porção inferior, média, ou superior do lobo).

A TT foi sempre conduzida pela mesma equipe de cirurgiões de cabeça e pescoço (JVT e CSPA). O dado cirúrgico avaliado foi a realização ou não de esvaziamento cervical e as indicações para esse procedimento foram a presença de linfonodo suspeito à palpação ou a USG, cuja metástase fosse confirmada por PAAF, ou de linfonodo suspeito detectado durante a cirurgia.

Quanto aos dados cito-histopatológicos considerados, foram avaliados o diagnóstico citológico pré-operatório, de acordo com o Sistema de Classificação de Bethesda (Cibas *et al.*,2017) e o diagnóstico histológico do subtipo tumoral do MCPT (Lloyd *et al.*,2017). O tumor foi ainda avaliado quanto ao diâmetro máximo (em mm), à somatória dos diâmetros tumorais (diâmetro tumoral total, em mm, no caso de tumores multicêntricos), bem como quanto à presença de multifocalidade, invasão capsular, invasão extratireoidiana e de TH no tecido peritumoral.

Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e submetidos à análise estatística por meio do programa computacional SPSS/Windows (versão 21).

Foi realizada estatística descritiva dos dados, com frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas e com média, mediana, desvio

padrão, valores mínimo e máximo para as variáveis quantitativas. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas e o desfecho (metástase linfonodal), foi realizado o teste Qui-Quadrado ou o Exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas, foi realizado o teste t de Student para as que apresentaram uma distribuição simétrica no teste de normalidade e foi ajustado um Modelo Linear Generalizado com distribuição gama para as variáveis que apresentaram uma distribuição assimétrica. Para as variáveis de contagem, também foi ajustado um Modelo linear generalizado com distribuição de Poisson. Foi realizada análise de regressão logística univariada para identificar os fatores que influenciaram no desfecho (metástase linfonodal) e, aquelas variáveis que apresentaram $p < 0,05$ ou eram variáveis de interesse, foram introduzidas em modelo de regressão logística multivariada. Considerou-se $p < 0,05$ como significativo. O programa utilizado para realizar as análises foi o SAS versão 9.4.

RESULTADOS

Dos 465 casos com CDT, quatrocentos e vinte e um (90,5%) apresentavam CPT e, destes, cento e quarenta e sete (34,9%) apresentavam MCPT e foram submetidos a TT (Figura 1). Destes, sessenta pacientes (40,8%) foram submetidos a esvaziamento cervical linfonodal, tendo 20 deles apresentado metástase linfonodal cervical.

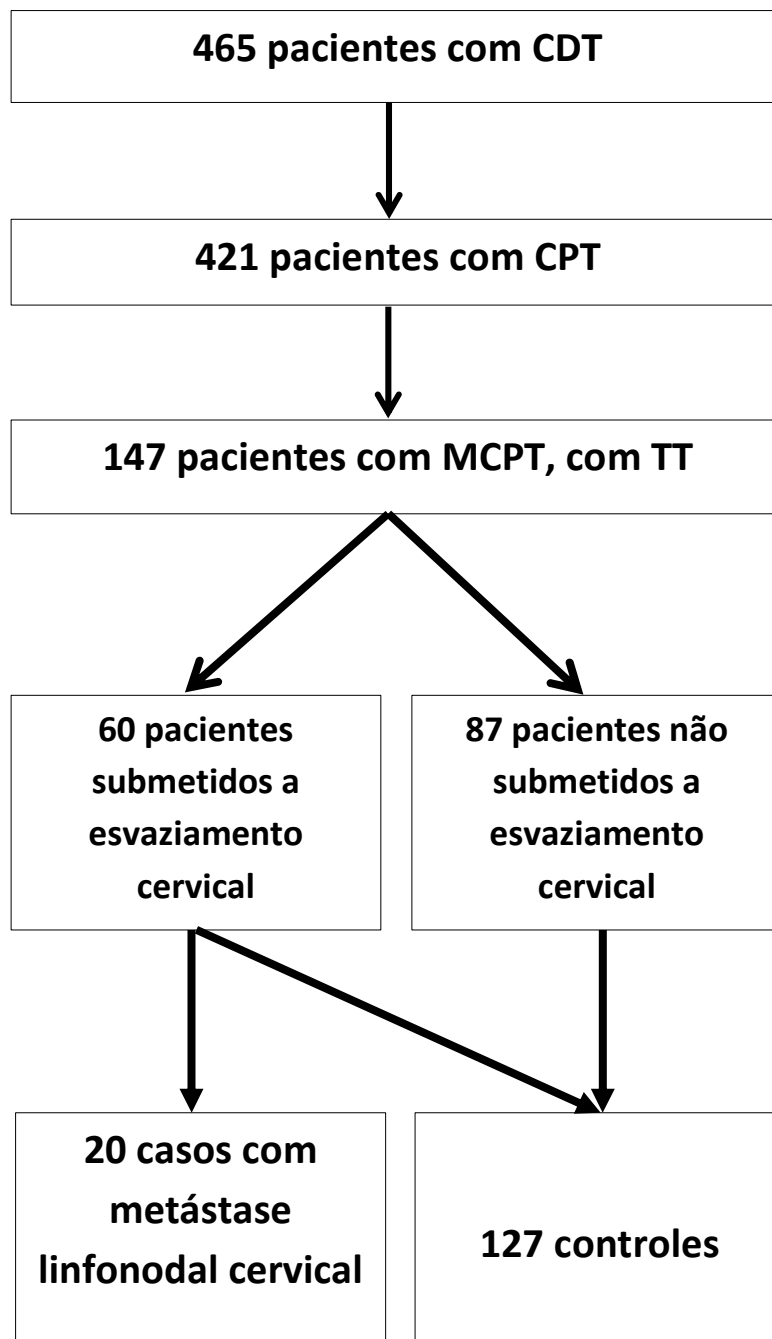


Figura 1. Fluxograma ilustrando o procedimento de seleção da amostra. CDT: carcinoma diferenciado de tireoide; CPT: carcinoma papilífero de tireoide; MCPT: microcarcinoma papilífero de tireoide; TT: tireoidectomia total.

A Tabela 1 contém os dados gerais dos pacientes incluídos no estudo. A população se caracterizou, predominantemente, por indivíduos do sexo feminino, com idade média de 47,55 anos e da raça branca. Destes pacientes, a maioria se encontrava abaixo dos 55 anos de idade (66,4%). Trinta pacientes (20,4%) apresentaram queixas compressivas antes da cirurgia, sendo a disfagia a mais prevalente (93,3%), enquanto que 23 pacientes (63,8%) apresentaram nódulo tireoidiano palpável e cinco (3,4%) apresentavam linfonodos suspeitos à palpação. Em relação à disfunção tireoidiana prévia, trinta pacientes (20,4%) apresentavam hipotireoidismo enquanto que 16 (10,9%) apresentavam tireotoxicose. O valor médio do antiTPO pré-operatório foi de 86,65UI/mL, enquanto que o de antiTg foi de 38,84UI/mL. À USG pré-operatória, o número médio de nódulos tireoidianos foi de dois. Esses nódulos eram predominantemente hipoecogênicos, localizados no lobo tireoidiano direito e com média de diâmetro máximo de 16,51 mm. A maioria dos casos (41,8%) apresentou diagnósticos citológicos classes V ou VI de Bethesda. O esvaziamento cervical foi realizado em 40,8% dos pacientes, e, no exame histopatológico, a variante clássica foi a mais frequente (65,3%), enquanto que as médias do maior diâmetro tumoral e do diâmetro tumoral total foram de 5,88 mm e 7,61mm, respectivamente. Após a TT, foram detectadas metástases linfonodais cervicais em 20 pacientes (13,6%; Figura 1), principalmente para o compartimento central (60%).

Tabela 1. Dados clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos, cirúrgicos e citohistológicos de 147 pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide.

Dados gerais	
Sexo Feminino[†]	129 (87,8)
Idade (anos)[§]	47,55 ± 13,92
Idade <55 anos	97 (66,4)
Raça Branca[†]	131 (89,1)
Queixa Compressiva[†]	30 (20,4)
Disfagia	6 (20)
Disfagia e Disfonia	2 (6,7)
Disfagia e Dispneia	5 (16,7)
Disfagia e Dor	1 (3,3)

Dor	2 (6,7)
Nódulo Tireoideano palpável †	23 (15,6)
Linfonodos suspeitos à palpação†	5 (3,4)
Hipotireoidismo pré-operatório †	30 (20,4)
Hipertireoidismo pré-operatório†	16 (10,9)
Hipotireoidismo de etiologia autoimune	8 (26,7)
Hipertireoidismo de etiologia autoimune	3 (18,8)
TSH alto pré-operatório†	7 (4,8)
AntiTg positivo pré-operatório†	5 (3,4)
AntiTPO positivo pré-operatório†	14 (9,5)
TSH pré-operatório§	2,11 ± 2,36
T4 livre pré - operatório§	1,13 ± 0,24
AntiTPO pré – operatório§	86,65 ± 216,21
TgAb pré-operatório §	38,84 ± 79,27
Número de Nódulos à USG§	2,07 ± 1,39
Diâmetro máximo à USG§	16,51 ± 11,20
Multifocalidade à USG†	55 (37,4)
Bilateralidade à USG†	38 (25,9)
Nódulo à USG maior que 5 mm†	79 (53,7)
Localização do nódulo †	
Lobo direito	42 (50)
Lobo esquerdo	37 (44,1)
Istmo	5 (6)
Ecogenicidade†	
Isoecogênico	13 (25,5)
Hipoecogênico	33 (64,7)
Hiperecogênico	3 (5,9)
Anecoico	2 (3,9)
Margens irregulares à USG†	15 (46,9)
Borda calcificada à USG†	3 (17,7)
Microcalcificações à USG†	14 (45,2)
Linfonodo suspeito à USG†	9 (40,9)
Diagnóstico citológico†	
I, II	28 (25,5)
III,IV	36 (32,7)
V,VI	46 (41,8)
Maior diâmetro tumoral no AP (mm)§	5,88 ± 2,78
Diâmetro tumoral Total no AP(mm)§	7,61 ± 5,06
Esvaziamento cervical†	60 (40,8)
Subtipo histológico do carcinoma papilífero†	
Carcinoma papilífero, variante clássica	92 (65,3)
Carcinoma papilífero, variante folicular	43 (30,5)
Carcinoma papilífero, outra variante	6 (4,3)
Multifocalidade†	52 (36,1)
Bilateralidade†	34 (24,5)
Tireoidite linfocítica†	29 (26,6)
Invasão da cápsula da tireoide †	8 (7,4)
Invasão angiolímfática†	7 (6,1)
Invasão cápsula tumoral†	22 (31)
Extensão extratireoideana†	9 (7,1)

Metástase Linfonodal[†]	20 (13,6)
<i>Linfonodo central</i>	12 (60)
<i>Linfonodo lateral</i>	9 (45)

[†]n (%); [§]média± desvio padrão; TSH = Tireotrofina ; T4 livre = tiroxina livre; AntiTg = antitireoglobulina; AntiTPO= antitireoperoxidase; mm = milímetros; USG = ultrassonografia; AP = anatomopatológico

Quanto à presença de metástase linfonodal em relação aos dados clínico-epidemiológicos (Tabela 2), observou-se associação entre o desfecho e menor idade, presença de linfonodos suspeitos a palpação e à USG, maiores concentrações do anticorpo antiTPO pré-operatório, diagnóstico citológico pré-operatório, invasão angiolinfática e maior diâmetro tumoral.

Tabela 2. Avaliação da associação entre as variáveis clínico-epidemiológicas e a presença de metástase linfonodal.

Variável	METÁSTASE LINFONODAL		p
	Sim 20 (15,38 %)	Não 127 (84,62 %)	
Sexo Feminino [†]	15 (75)	99 (90)	0,0603
Idade (anos) [§]	42,10 ± 17,27	49,41 ± 13,04	0,0306
Raça Branca[†]	20 (100)	103 (94,5)	0,2826
Queixa Compressiva	3 (27,27)	24 (35,29)	0,6028
Nódulo tireoidiano palpável	5 (71,43)	17 (60,71)	0,5998
Linfonodos suspeitos à palpação	4 (66,67)	1 (4,55)	0,0004
Hipotireoidismo prévio	6 (54,55)	22(36,07)	0,2472
Hipertireoidismo prévio	0 (0)	14 (23,33)	0,0738
TSH alto pré-operatório	2 (13,33)	5 (7,69)	0,4858
AntiTPO positivo pré-operatório	3 (60)	10 (25,64)	0,1129
Tpo AB pré – operatório (UI/mL)	240,84±428,15	67,89±174,20	0,0101
TgAb pré- operatório (UI/mL)	0(0)	5(25)	0,2611
Multifocalidade à USG	10 (66,67)	43 (67,19)	0,9692
Bilateralidade à USG	8 (53,33)	29 (50)	0,818
Localização do nódulo no LD	8 (57,14)	33 (50,77)	0,1478
Nódulo hipoecoico	6 (66,67)	24 (64,86)	0,9189
Margens irregulares à USG	4 (57,14)	11 (45,83)	0,5983
Borda calcificada à USG	1 (50)	2 (13,33)	0,2014
Microcalcificações à USG	2 (60)	9 (39,13)	0,3927
Linfonodo suspeito à USG	8 (72,73)	1 (9,09)	0,0024
Nível III linfonodal suspeito ao USG	4(67,67)	0(0)	0,4047
Diagnóstico citológico (Bethesda) [†]			
I / II	2 (11,11)	24 (28,57)	0,0296

III / IV	3 (16,67)	28 (33,33)	
V / VI	13 (72,2)	32 (38,1)	
Carcinoma papilífero variante clássica[†]	16 (84,21)	69 (63,89)	0,0701
Carcinoma papilífero variante folicular[†]	2 (10,52)	35 (32,41)	
Carcinoma papilífero, outra variante[†]	1 (5,26)	4 (3,7)	
Multifocalidade[†]	11 (55)	40 (36,36)	0,1164
Bilateralidade[†]	7 (38,89)	27 (25)	0,2191
Invasão angiolinfática	4 (26,67)	3 (3,23)	0,0006
Tireoidite linfocítica[†]	4 (30,77)	24 (25,81)	0,7038
Maior diâmetro tumoral ao AP (mm)	7,15±2,13	5,64±2,83	0,0257

(%); [§]média ± desvio padrão; *p-valor obtido por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, *por meio de ANOVA* para as variáveis numéricas com distribuição normal e modelo linear generalizado com distribuição gama para as variáveis numéricas com distribuição assimétrica; Significância: p<0, 05. ; TSH = Tireotrofina ; T4 livre = tiroxina livre; AntiTg = antitireoglobulina; AntiTPO= antitireoperoxidase; mm = milímetros; USG = ultrassonografia; UI/mL = unidade internacional por mililitro; LD = Lobo Direito; AP = anatomopatológico.

Na análise de regressão logística univariada para as variáveis contínuas (Tabela 3) para o mesmo desfecho, foi observada influencia da idade (OR= 0,963; IC95%: 0,930 – 0,997; p=0,0343) e do maior diâmetro tumoral(OR= 1,232; IC95%: 1,020 – 1,487; p< 0,03).

Tabela 3. Análise de regressão logística univariada das variáveis contínuas para o desfecho presença de metástase linfonodal.

Parâmetros avaliados	Estimativa	OR	IC 95%	p*
Idade	-0.0374	0.963	(0.930;0.997)	0.0343
TSH pré - operatório	-0.00816	0.992	(0.779;1.264)	0.9473
T4 Livre pré - operatório	0.1851	1.203	(0.122;11.879)	0.8741
AntiTPO pré - operatório	0.00226	1.002	(0.999;1.005)	0.1431
TgAb pré - operatório	-0.0404	0.960	(0.870;1.060)	0.4242
N. de nódulos à USG	-0.1400	0.869	(0.527;1.434)	0.5835
Diâmetro máximo à USG	-0.0258	0.974	(0.923;1.029)	0.3524
Maior diâmetro tumoral	0.2084	1.232	(1.020;1.487)	0.0300

Diâmetro tumoral total	0.0553	1.057	(0.959;1.164)	0.2635
-------------------------------	--------	-------	---------------	--------

*p-valor obtido por meio de regressão logística univariada; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; TSH = Tireotrofina ; T4 livre = tiroxina livre; AntiTg = antitireoglobulina; AntiTPO= antitireoperoxidase; USG = ultrassonografia.

Como não foi possível colocar todas as variáveis em um só modelo (pois gerava separação completa dos dados), fizemos quatro modelos para a análise multivariada. No primeiro modelo (modelo 1, Tabela 4), utilizamos as variáveis sexo, Linfonodos Suspeitos à USG e Idade. A presença de Linfonodos Suspeitos à USG persistiu como influenciador isolado para a ocorrência de metástase linfonodal, com uma razão de chances de 24 vezes.

Tabela 4. Modelo de regressão logística multivariada (modelo 1) para o desfecho presença de metástase linfonodal.

Parâmetros	OR	Estimativa	IC 95%	p*
Sexo Feminino	1,387	0,1635	0,064-30,146	0,8351
Idade	0,978	-0,0219	0,905-1,058	0,5837
Linfonodos suspeitos à USG	24,148	1,5921	1,849-315,375	0,0152

*p-valor obtido por meio de regressão logística multivariada; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; USG = ultrassonografia.

Em outro modelo de análise multivariada (modelo 2, Tabela 5), utilizamos as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico citológico pré-operatório e maior diâmetro tumoral. A idade persistiu como influenciador isolado na ocorrência de metástase linfonodal. Os demais parâmetros não puderam ser avaliados porque geravam separação completa dos dados.

Tabela 5. Modelo de regressão logística multivariada (modelo 2) para o desfecho presença de metástase linfonodal.

Parâmetros	OR	Estimativa	IC 95%	p*
Sexo Feminino	0,379	-0,4852	0,082 1,748	0,2135
Idade	0,948	-0,0537	0,909 0,988	0,0123
Diagnóstico citológico pré-operatório	0,260	-0,4326	0,048 1,396	0,4465

Diagnóstico citológico pré-operatório	0,248	-0,4815	0,058	1,052	0,3444
Maior diâmetro tumoral	1,145	0,1353	0,917	1,430	0,2327

p-valor obtido por meio de logística; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Em outro modelo de análise multivariada (modelo 3, Tabela 6), incluindo as variáveis sexo, idade e linfonodos suspeitos ao exame físico, nenhuma das variáveis permaneceu como influenciador isolado do desfecho.

Tabela 6 . Modelo de regressão logística multivariada (modelo 3) para o desfecho presença de metástase linfonodal.

Parâmetros	OR	Estimativa	IC 95%	p*
Sexo Feminino	<0,001	-1,3661	0,002-1,154	0,1059
Idade	>999,999	-4,9853	<0,001->999,999	0,9513
Linfonodos suspeitos à palpação	0,065	6,66906	<0,001->999,999	0,9513

*p-valor obtido por meio de regressão logística multivariada; OR= *oddsratio*; IC= intervalo de confiança.

Finalmente, foi realizado o modelo 4 de análise multivariada (Tabela 7), no qual foram colocadas apenas variáveis dicotômicas: sexo (masculino VS feminino), idade (< 55 anos VS ≥55 anos) e linfonodo suspeito à USG [sim versus (VS) não], no qual linfonodo suspeito à USG permaneceu como influenciador isolado para a ocorrência de metástase linfonodal, com uma razão de chances de 28,8 vezes.

Tabela 7. Modelo de regressão logística multivariada (modelo 4) para o desfecho presença de metástase linfonodal.

Parâmetros	OR	Estimativa	IC 95%	p*
Sexo (Feminino)	0,568	0,2828	0,073 42,280	0,3444
Idade (<55 anos)	0,952	-0,0246	0,093 9,706	0,9669
Linfonodo suspeito à USG (sim)	28,761	-1,6495	0,003 0,440	0,0095

p-valor obtido por meio de logística; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; USG = Ultrassom.

Cumprindo com um dos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Medicina, foi proposto um protocolo (Quadro 1), baseado nos resultados desse trabalho, para a abordagem dos pacientes a serem submetidos a tireoidectomia por suspeita de MCPT.

Quadro 1. Protocolo proposto para a abordagem dos pacientes a serem submetidos à tireoidectomia por suspeita de MCPT.

Pacientes a serem submetidos à tireoidectomia por suspeita de MCPT
<ul style="list-style-type: none">• Palpação minuciosa de linfonodos• Solicitar TSH, T4L, antiTPO, Anti Tg• Solicitar USG cervical para avaliação de linfonodos• Avaliar citologia
<p>→ Pacientes jovens, com linfonodos suspeitos ao USG: deve-se realizar investigação mais profunda, tanto pré-operatoriamente, com exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética cervicais e punção aspirativa por agulha fina de lesões suspeitas, como intra-operatoriamente.</p> <p>→ Pacientes jovens, com linfonodos suspeitos à palpação, com Anti TPO positivo e cujas citologias foram V e VI de Bethesda: deve-se avaliar a necessidade de realizar investigação mais profunda, tanto pré como intra-operatoriamente.</p>

AntiTg = antitireoglobulina; AntiTPO= antitireoperoxidase; AP = anatomopatológico; MCPT = microcarcinoma papilífero de tireoide; mm = milímetros; USG= ultrassonografia.

DISCUSSÃO

Neste estudo, nós observamos que, em pacientes com MCPT, alguns fatores clínicos, laboratoriais e cito/histológicos se associam à presença de metástase linfonodal na época da tireoidectomia. É importante ressaltar que os fatores que mais seriam úteis do ponto de vista de previsão dessas metástases seriam aqueles detectáveis antes da cirurgia, uma vez que os mesmos poderiam direcionar quanto à extensão do procedimento operatório. Nesse sentido, fatores como menor idade, maiores concentrações de antiTPO, presença de linfonodos suspeitos a palpação ou à USG e diagnósticos citológicos classes V e VI de Bethesda se associaram à presença de metástases linfonodais, sendo que a idade e a presença de linfonodos suspeitos à USG persistiram como influenciadores isolados para este desfecho. Após a TT, fatores como maior diâmetro tumoral e presença de invasão angiolinfática também se relacionaram com a presença de metástase linfonodal cervical.

A idade tem sido associada à ocorrência de metástase linfonodal, no MCPT, por alguns autores. No nosso estudo, os pacientes com metástase linfonodal eram mais jovens, com idade média em torno de 42 anos. Corroborando com nossos resultados, Gu *et al.*(2019) observaram que os pacientes com metástases linfonodais eram significativamente mais jovens, com idade média de 40,6 anos, enquanto os pacientes sem metástase linfonodal tinham idade média de 44,5 anos (Gu *et al.*, 2019). De fato, idade acima dos 40 anos tem sido considerada um fator de proteção contra a disseminação linfonodal (Liu *et al.*, 2019), com alguns autores tendo relatado menor risco a partir do *cut off* de 55 anos (Cheng *et al.*, 2019). No presente estudo, apesar da menor idade ter se mantido como influenciador isolado para a presença de metástase linfonodal, após categorização etária como $<$ ou \geq 55 anos, esse achado não persistiu. Além da idade, outro fator demográfico que vem sendo associado à ocorrência de metástase linfonodal no MCPT é o sexo masculino (Gu *et al.*, 2019), o que não foi observado em nosso estudo.

Nosso estudo mostrou que a presença de linfonodos suspeitos, tanto a palpação como à USG, está associada à presença de metástase linfonodal cervical e, na análise multivariada, linfonodos suspeitos à USG representam influenciadores isolados para o desfecho. De fato, a presença de adenopatia regional suspeita em exame de imagem pré-operatório tem sido associada à

presença de metástases linfonodais. Porém, uma dificuldade com esse parâmetro é que nem sempre as metástases linfonodais e, particularmente as do compartimento central, são detectadas no exame de USG pré-operatório (Zhang *et al.*, 2020). De qualquer forma, nossos achados corroboram as recomendações da ATA quanto à indicação de esvaziamento linfonodal na presença de evidências pré-operatórias de linfonodos metastáticos (Haugen *et al.*, 2016). Alguns autores avaliaram as características dos linfonodos cervicais como preditoras dessas metástases. Luo *et al.* (2018), por exemplo, relataram que a distribuição ecóica não uniforme foi um fator preditivo independente para metástase linfonodal no compartimento central (OR = 1,367) (Luo *et al.*, 2018). Porém, infelizmente, no presente estudo, não avaliamos o aspecto linfonodal à USG.

A presença de tireoidite linfocítica crônica é considerada, por alguns autores, como fator de proteção contra a ocorrência de metástase linfonodal no MCPT (Liu *et al.*, 2019). Em nosso estudo, embora não tenhamos observado esse achado no exame AP, observamos que as metástases se associaram a maiores concentrações de antiTPO pré-operatoriamente. Corroborando esses achados, Yin *et al.*, observaram que a TH está associada ao aumento do risco de metástase linfonodal (Yin *et al.*, 2021). A causa para esse achado envolveria uma relação causal entre a ocorrência de metástase linfonodal e a elevada expressão de AntiTPO, AntiTg e TSH (Yin *et al.*, 2021).

Recentemente, foi sugerido que o diagnóstico citológico pela classificação de Bethesda pode ser um fator de risco independente associado com extensão extratireoidiana e metástase linfonodal no CPT em geral (Trimboli *et al.* 2019). Foi visto que os pacientes com nódulos classes V e VI apresentaram risco aumentado de extensão extratireoidiana, invasão vascular e metástase linfonodal (Lima *et al.* 2018). Nosso estudo sugere que essa observação também se aplica aos MCPT, tendo observado associação entre o diagnóstico citológico pré-operatório e a presença de metástase linfonodal. Poderíamos especular que o comportamento desses tumores mais agressivos poderia se expressar já no diagnóstico citológico pre-operatório, por meio de determinadas características celulares próprias de tumores malignos. Não foram encontrados outros estudos avaliando o papel prognóstico da classificação de Bethesda especificamente no caso dos MCPT.

Com relação a fatores pós-operatórios, observou-se associação, neste estudo, do maior diâmetro tumoral, no exame AP, com metástase linfonodal, com os casos metastáticos tendo apresentado média diametral de 7,1mm. Corroborando com nossos achados, outros autores têm relatado que tumores maiores que 5-6 mm se associam a lesões metastáticas no compartimento central (Luo *et al.*,2018; Zheng *et al.*, 2019). Nosso achado poderia ser útil no caso de maior acuidade na detecção do diâmetro tumoral antes da cirurgia, por meio da USG. Porém, nem sempre o exame consegue precisamente descrever as dimensões do nódulo encontrado posteriormente no AP. De fato, neste estudo, o diâmetro nodular à USG não se associou com a presença de metástase linfonodal. Vale ressaltar que, no serviço em questão, a PAAF costuma ser realizada em lesões cujo diâmetro é > 5 mm (Rosario *et al.*, 2013).

No caso dos tumores multifocais, um outro parâmetro de mensuração que vem sendo avaliado é a somatória dos diâmetros nodulares, ou diâmetro tumoral total, a qual também tem sido associada com a presença de metástase linfonodal. De acordo com Luo *et al.*,2018, diâmetro tumoral total maior que 8,5 mm apresentou associação com metástase linfonodal no compartimento central. No presente estudo, a associação entre esse parâmetro e a ocorrência de metástase cervical não foi observada.

Outro fator associado à presença de metástase linfonodal no presente estudo foi a presença de invasão angiolinfática. Esse achado está de acordo com metanálise recente (Liu *et al.*, 2016), que relatou um elevado risco de metástase linfonodal no compartimento central associado a presença de invasão angiolinfática. De fato, esta tem sido associada a metástases cervicais, tanto no compartimento central quanto lateral (Song *et al.*, 2020), sendo esse achado esperado.

Outros fatores frequentemente associados a presença de metástases linfonodais nos MCPT, tais como multifocalidade e extensão extratireoidiana (Zheng *et al.*, 2019 , Song *et al.*, 2020 e Ruiz Pardo *et al.*, 2019), não mostraram essa associação em nosso estudo.

Este estudo apresenta algumas limitações tais como o caráter retrospectivo, por exemplo, o que predispõe à perda de dados relevantes, os quais poderiam ter sido melhor avaliados. Além disso, o número limitado de casos com metástase linfonodal pode ter repercutido negativamente sobre o

poder dos testes estatísticos utilizados. Ainda, o fato de todos os pacientes terem sido provenientes de um único centro especializado no tratamento de câncer de tireoide pode dificultar a extrapolação dos resultados para outros serviços. Finalmente, uma limitação importante foi o fato de nem todos os pacientes terem sido submetidos a esvaziamento linfonodal cervical central e lateral, o que pode ter subestimado o número de casos com metástases. Além disso, os casos que apresentavam linfonodo suspeito à USG apresentavam maiores chances de serem submetidos a esvaziamento cervical e, conseqüentemente, de apresentarem detecção de metástases linfonodais. Assim, este representa um relevante potencial viés do presente estudo. Dessa forma, mais estudos, multicêntricos, com desenhos diferentes e maior número de casos são necessários para melhor elucidação do tema.

Apesar das limitações citadas, este estudo tem o mérito de ter avaliado fatores de risco para metástase linfonodal cervical em pacientes com MCPT, uma entidade cuja abordagem vem sendo constantemente questionada. Além disso, existem poucos estudos com foco especificamente nessas metástases, em particular na literatura brasileira. Dessa forma, esperamos que nossos achados sirvam de inspiração para futuros estudos, os quais talvez permitam o estabelecimento de critérios de seleção mais adequados quanto à abordagem dos linfonodos cervicais durante a realização da tireoidectomia, em pacientes com MCPT.

CONCLUSÕES

Neste estudo, concluímos que, em pacientes com MCPT, menor idade, maiores concentrações de antiTPO, presença de linfonodos suspeitos a palpação ou à USG, diagnósticos citológicos classes V e VI de Bethesda no pré-operatório, presença de invasão angiolinfática e maior diâmetro tumoral ao AP se associam a presença de metástases linfonodais, sendo que a idade e a presença de linfonodos suspeitos à USG persistiram como influenciadores isolados para este desfecho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, avaliando pacientes com MCPT quanto a fatores para a presença de metástases linfonodais cervicais, observamos que alguns parâmetros pré-operatórios, tais como menor idade, maiores concentrações de antiTPO, presença de linfonodos suspeitos a palpação ou à USG e diagnósticos citológicos classes V e VI de Bethesda no pré-operatório, se associaram ao desfecho. Dessa forma, pacientes que apresentem essas características deverão ser selecionados para uma avaliação pré-operatória - por meio de exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética cervicais, além de PAAF de lesões suspeitas – e intra-operatória mais profundas.

REFERÊNCIAS

- Cheng F, Chen Y, Zhu L, Zhou B, Xu Y, Chen Y, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study. *Int J Endocrinol*. 2019 Jan.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov; 27(11):1341-1346.
- Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Braz J Med Biol Res*. 2020 Oct.
- Faro FN, Simões VRF, Ricardo GP, Cabral CP, de Cássia Braga Ribeiro K, Scalissi NM, Cury AN, Marone MM, do Prado Padovani R, Ferraz C. Prognostic factors for incomplete response in thyroid microcarcinoma: an analysis of initial response to therapy in 517 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Oct 29;65(5):579-587.
- Feng JW, Pan H, Wang L, Ye J, Jiang Y, Qu Z. Determine the Optimal Extent of Thyroidectomy and Lymphadenectomy for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Front Endocrinol*. 2019. 363 p.
- Gao W, Liang J, Li XY, Zhao T, Wang C, Lin YS. Relationship Between Lymph Node Metastasis Rate and Distant Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *China Oncol* .2017.
- Gu JH, Zhao YN, Xie RL, Xu WJ, You DL, Zhao ZF, Wang F, Fei J. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a study of 268 patients. *BMC Endocr Disord*. 2019 Nov; 19(1):124
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adults Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiates Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
- Lee J, Ha EJ, Roh J, Kim HK. Presence of TERT ± BRAF V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery*. 2021 Sep;170(3):743-747

- Li F, Wu Y, Chen L, Hu L, Liu X. Evaluation of clinical risk factors for predicting insidious right central and posterior right recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma patients (cN0): experience of a single center. *Ann Transl Med.* 2019;7(1):8
- Lima AR, Medeiros KM, Parente CM, Caldas AS, Faria MD, Magalhães M, Sobral CS. Does the Bethesda category predict aggressive features in differentiated thyroid cancer? *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):12-15
- Liu C, Liu Y, Zhang L, Dong Y, Hu S, Xia Y, et al. Risk factors for high-volume lymph node metastases in cN0 papillary thyroid microcarcinoma. *Gland Surg.* 2019 Oct;8(5):550-556.
- Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Mar; 274(3):1327-1338
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. *World Health Organization Classification of Tumours.* 4th ed. International Agency for Research on Cancer, editor. Lyon; 2017.
- Luo Y, Zhao Y, Chen K, Shen J, Shi J, Lu S, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2018;42(2):227-236
- Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q. Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2015; 39(10):2459–2470
- Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Jun;57(4):240-64.
- Ruiz PJ, Ríos A, Rodríguez JM, Paredes M, Soriano V, Oviedo MI, et al. Risk Factors of Metastatic Lymph Nodes in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Cir Esp.* 2020 Apr; 98(4):219-225.
- Sezer H, Uren N, Yazici D. Association between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features in

incidental papillary thyroid microcarcinoma: A single-center study in Turkish patients. *North Clin Istanbul*. 2020 May;7(4):321-328.

- Sheng L, Shi J, Han B, Lv B, Li L, Chen B, et al. Predicting factors for central or lateral lymph node metastasis in conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg*; 2019. p. 334-340.
- Song J, Yan T, Qiu W, Fan Y, Yang Z. Clinical Analysis of Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study of 3686 Patients. *Cancer Manag Res*. 2020 Apr 9;12:2523-2530
- Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):183-192.
- Tao Y, Wang C, Li L, Xing H, Bai Y, Han B, et al. Clinicopathological features for predicting central and lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 66 cases that underwent central and lateral lymph node dissection. *Mol Clin Oncol* 2017 Jan;6(1):49-55
- Von Elm E., Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke, JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007; 370 (9596): 1453-1457.
- Yin Y, Xu X, Shen L, Zhao W, Diao H, Li C. Influencing Factors and Cumulative Risk Analysis of Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Front Oncol*. 2021 Sep.
- Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. **Thyroid**. 2020 May;30(5):681-687.
- Zhang C, Li BJ, Liu Z, Wang LL, Cheng W. Predicting the factors associated with central lymph node metastasis in clinical node-negative (cN0) papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;277(4):1191-1198.
- Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1250-1257.

- Zhao H, Huang T, Li H. Risk factors for skip metastasis and lateral lymph node metastasis of papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2019 Jul;166(1):55-60.
- Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhou J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):121–130.

ANEXOS



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco para metástase linfonodal cervical em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireóide: um estudo retrospectivo

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30352420.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.010.321

Apresentação do Projeto:

O carcinoma papilífero de tireóide (CPT) é o subtipo mais comum de câncer que acomete a glândula. Quando apresenta diâmetro menor que 10 mm, é denominado microcarcinoma papilífero de tireóide (MCPT). Os MCPTs correspondem a até 43% dos casos de CPT e, embora apresentem crescimento lento e comportamento indolente, podem cursar, com certa frequência, com metástases linfonodais em região cervical. Estas são evidenciadas, muitas vezes, apenas após a abordagem cirúrgica, mediante avaliação histológica. Apesar disso, a American Thyroid Association recomenda exérese linfonodal cervical apenas na presença de evidências clínicas ou ultrassonográficas de metástases ganglionares locais.

Hipótese

Alguns parâmetros clínico-epidemiológicos, laboratoriais, ultrassonográficos e histopatológicos podem representar fatores de risco para metástase linfonodal nos MCPT. Porém, não foram encontrados estudos brasileiros avaliando fatores de riscos associados à presença de metástases linfonodais no MCPT. A determinação dos mesmos poderia auxiliar, em uma perspectiva nacional, na seleção dos pacientes a serem submetidos a abordagem linfonodal durante a tireoidectomia, o que poderia ser particularmente útil na ausência das indicações contempladas na academia americana de tireóide.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Júnior

CEP: 18.018-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1600

E-mail: cep@fmb.unesp.br