

**FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES
COM MAIS DE 45 ANOS PORTADORES
DE CARCINOMA BEM DIFERENCIADO
DE TIREÓIDE**

LUIS RENE QUIROA BARRENO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Barreno, Luis Rene Quiroa

Fatores prognósticos em pacientes com mais de 45 anos portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide / Luis Rene

Quiroa Barreno - São Paulo, 2013.

97 p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Descritores: 1. NEOPLASIAS. 2. NÓDULO DA GLÂNDULA TIREOIDE
3. INCIDÊNCIA. 4. MUTAÇÃO. 5. RECEPTOR 1 DE FATORES DE
CRESCIMENTO DO ENDOTÉLIO VASCULAR. 6. VEGFR. 7. MUTAÇÃO
DE BRAF.

DEDICATÓRIA

Aos pacientes quem tem sofrido os efeitos devastadores do câncer. Esses indivíduos extraordinários que lutam dia com dia contra a doença com coragem e perseverança.

Ao meu pai Luis Rene Quiroa Brol (in memoriam).

A Minha mãe Marta Aurelia Barreno por todos seus conselhos o apoio incondicional em todas as etapas da minha vida.

A minha irmã Sandra Patricia Quiroa pela parceria ao longo de todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, infinitamente agradecido.

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski pela oportunidade de ter sido seu aluno, pela paciência e compreensão frente a minha dificuldade. Definitivamente um exemplo de ser humano, tanto no âmbito profissional e acadêmico.

Ao Dr. Roman Carlos Bregni sem a sua orientação e recomendação não tivesse tido a oportunidade de conhecer o HACC, centro diferenciado do tratamento dos pacientes.

Ao Dr. Oslei Almeida pelo apoio, no começo desta estadia no Brasil.

Ao Dr. Michel Nuyens Stebler, por ser esse grande amigo e parceiro.

Ao Dr. João Gonçalves Filho, pelas suas orientações sem obrigações como tais, mas sempre disponível.

Ao Dr. Clovis Antonio Lopes Pinto, pelas revisões e orientações imunoistoquímicas.

Ao todos os médicos titulares e residentes do departamento de cabeça e pescoço do Hospital A.C. Camargo Cancer Center.

A Ana Lucia Francisco pela ajuda na finalização deste projeto.

Ao Mateus Barros e Dr. Marcelo Balancin pelas suas valiosas ajudas e colaborações neste trabalho.

A todos os funcionários do departamento de anatomia patológica.

A todos os funcionários do SAME do Hospital A.C. Camargo Cancer Center pela dedicação e atendimento.

A Suely Francisco e todos os funcionários da Biblioteca do Hospital A.C. Camargo Cancer Center, pelos auxílios e pela excelência no atendimento.

A Ana Maria Kuninari, Vanuza Rodrigues, e Luciana Pitombeira da Pós Graduação, pela ajuda incondicional.

A todos meus companheiros da Pós Graduação pela amizade.

E ao querido Brasil, do qual levarei sempre como uma bela lembrança.

RESUMO

Quiroa LR. **Fatores prognósticos em pacientes com mais de 45 anos portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O câncer da tireóide é a neoplasia endócrina mais frequente, apresentando ainda uma tendência crescente na sua incidência nos últimos anos. Os carcinomas bem diferenciados representam mais que 90% das neoplasias malignas primitivas da glândula. Existem algumas características clinico-patológicas que podem afetar o prognóstico dos pacientes, entre elas, idade (>45 anos), sexo masculino, tamanho, extensão extra tireóidea, metástase em linfonodos regionais (em idosos) e metástase a distância. Existe uma grande controvérsia com respeito a fatores prognósticos em pacientes com carcinomas bem diferenciados de tireóide. entretanto, a idade é um fator significativo em praticamente todos os estudos. Ao contrário da maioria dos outros tumores humanos, metástases linfonodais não são associadas ao prognóstico em casuísticas que analisam indivíduos de todas as faixas etárias, mas em vários estudos com idosos observa-se significância prognóstica deste achado clínico-patológico. Desse modo, a investigação de variáveis clínicas, patológicas e a combinação de marcadores moleculares nessa população específica com mais de 45 anos pode contribuir para a melhor estratificação prognóstica com possíveis implicações no planejamento da terapêutica. O objetivo deste estudo é analisar o valor prognóstico de variáveis clinico-patológicas, da mutação de Braf e imunoexpressão de VEGF em carcinomas bem diferenciados da tireóide diagnosticados em pacientes com idade superior a 45 anos. Este estudo foi de coorte retrospectiva incluindo 445 pacientes submetidos a tratamento para carcinoma bem diferenciado de tireóide no A.C. Camargo Cancer Center no período de 1980 a 2007. Os principais fatores determinantes na sobrevida dos pacientes com mais de 45 anos, portadores de carcinoma

diferenciado da tireóide foram: faixa etária e metástase em cadeias linfonodais laterais ou mediastino superior (pN1b). A presença da mutação do Braf não foi significativa na predição da sobrevida dos pacientes.

SUMMARY

Quiroa LR. **[Prognostic factors in patients over 45 years old, with well differentiated thyroid carcinoma]**. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Differentiated thyroid carcinoma derived from the follicular epithelium, is the most frequent endocrine neoplasia, sampling a growing trend in incidence in recent years, representing more than 90% of malignant neoplasms of the gland. There are some clinicopathological characteristics that can affect the prognosis of the patients, including age (> 45 years), male gender, size, extra thyroid extension, metastasis to regional lymph nodes (in elderly patients) and distant metastasis. There is a great deal of controversy regarding the prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid carcinomas. But age is a significant factor in virtually all studies. Unlike most other human tumors, lymph nodal metastases are not associated with prognosis in patients that examine individuals of all ages, but in several studies with elderly patients, observed prognostic significance of this clinicopathological finding. Thus, the investigation of clinical, pathologic and molecular markers combination of this specific population over 45 years old can contribute to a better prognostic stratification with possible implications for therapy. The aim of this study is to analyze the prognostic value of clinic pathological variables, of Braf mutation and immune expression of VEGF in well-differentiated thyroid carcinomas diagnosed in patients older than 45 years. The study is a retrospective cohort of patients treated for differentiated thyroid carcinomas at Hospital A.C. Camargo Cancer Center, from 1980 to 2007. The main factors that affect survival in patients with differentiated thyroid carcinoma older 45 years were: age group and lymph node metastasis in lateral or upper mediastinum (pN1b. The presence of Braf mutation was not significant on patient's survival prediction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	<i>Tissue microarrayer</i> contendo 321 amostras de tecido tireoidiano obtidos dos blocos de parafina de 445 pacientes com carcinomas bem diferenciados de tireoide.....	33
Figura 2	Sobrevida Global dos 445 pacientes com mais de 45 anos de idade portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide tratados no A.C. Camargo Cancer Center.....	37
Figura 3	Sobrevida específica por câncer dos 445 pacientes com mais de 45 anos de idade portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide tratados no A.C. Camargo Cancer Center.....	37
Figura 4	Sobrevida específica por câncer de acordo com década de admissão para tratamento no A.C. Camargo Cancer Center.....	38
Figura 5	Sobrevida específica por câncer de acordo com gênero dos pacientes.....	39
Figura 6	Sobrevida específica de acordo com a faixa etária dos pacientes.....	40
Figura 7	Sobrevida câncer específica de acordo com estágio clínico (AJCC/2010).....	41
Figura 8	Sobrevida câncer específica de acordo com o tipo de ressecção cirúrgica.....	45

Figura 9	Sobrevida câncer específica de acordo com o tipo de ressecção cirúrgica em pacientes com carcinoma diferenciado nos casos com extensão extra-tireoidiana.....	45
Figura 10	Sobrevida específica de acordo com o emprego ou não de terapia adjuvante com I^{131}	47
Figura 11	Sobrevida específica no grupo de pacientes com extensão extra tireoidiana de acordo com o emprego ou não de terapia adjuvante com I^{131}	47
Figura 12	Sobrevida câncer específica de acordo com a dosagem de tireoglobulina estimulada.....	48
Figura 13	Sobrevida câncer específica de acordo com a presença da mutação do Braf ^{V600E}	49
Figura 14	Curva de sobrevida livre de recorrência.....	54
Figura 15	Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com faixa etária.....	55
Figura 16	Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com o gênero.....	56
Figura 17	Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com o estágio pT.....	56
Figura 18	Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com os grupo de linfonodos.....	57
Figura 19	Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com Estádio Clínico.....	59

Figura 20	Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com uso de I ¹³¹	60
Figura 21	Curva livre de recorrência de acordo com grupos de risco (ANT).....	61

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas e clínicas dos 445 pacientes.....	19
Tabela 2	Distribuição da casuística de acordo com informações relativas ao tumor dos 445 pacientes.....	21
Tabela 3	Distribuição da casuística de acordo com variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico realizado no A.C. Camargo Cancer Center (445 casos).....	23
Tabela 4	Distribuição da casuística de acordo com informações histológicas dos 445 pacientes tratados no HACC.....	25
Tabela 5	Distribuição da casuística de acordo com os dados do estadiamento do tumor dos 445 pacientes.....	27
Tabela 6	Distribuição dos casos de acordo com as complicações pós tireoidectomia.....	35
Tabela 7	Análise de sobrevida câncer específica de acordo com as variáveis histológicas estudadas.....	43
Tabela 8	Expressão do Braf ^{V600E} de acordo com as variáveis estudadas.....	50
Tabela 9	Probabilidade de sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis demográficas e histológicas estudadas.....	58
Tabela 10	Probabilidade de sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis de tratamento.....	60

Tabela 11	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência em pacientes com estágio pT4 e de acordo com grupos de risco (ANT).....	62
Tabela 12	Estimativa dos possíveis fatores prognósticos estimados através do Risco Relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (95% IC) obtidos pelo modelo de regressão de COX.....	63
Quadro 1	Característica dos primers utilizados para o pirosequenciamento.....	29
Quadro 2	Características dos 33 pacientes com recidiva.....	52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANT	Grupo de estratificação (Idade, metástase linfonodal e pT)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Braf	Quinase Raf tipo B
CDT	Carcinoma diferenciado da tireóide
CFT	Carcinoma folicular da tireóide
CPT	Carcinoma papilífero da tireóide
DNA	Acido Desoxirribonucleico
EC	Estádio Clínico
EM	Músculo Esternocleidomastoideo
ECM	Esvaziamento Cervical Modificado
ECM I	Esvaziamento Cervical Modificado tipo 1
ECM II	Esvaziamento Cervical Modificado tipo 2
ECM III	Esvaziamento Cervical Modificado tipo 3
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EUA	Estados Unidos da América
HGF	Fator de crescimento dos hepatócitos
H&E	Hematoxilina e eosina
IHC	Imunoistoquímica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IL REC	Intervalo livre de recorrência
I¹³¹	Iodo Radiativo
kDa	quilo Dalton.
MAPK	Proteína quinase mitógeno ativada
PAAF	Punção com agulha fina
PBS	Phosphate buffered saline
PCR	Reação da cadeia da polimerase
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinases
RET	Rearranged during Transfection
RNA	Acido Ribonucleico

R0	Ressecção Cirúrgica completa
R1	Ressecção Cirúrgica com resíduo microscópico
R2	Ressecção Cirúrgica com resíduo macroscópico
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TMA	Tissue Microarray
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultrassom
VEGF	Fator de crescimento endotelial
VJ	Veia jugular
WHO	World Health Organization
XI	Nervo Espinhal/ Acessório

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	15
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.1	Método.....	17
3.2	Extração de ácidos nucleicos	28
3.3	Detecção de mutações nos genes BRAF (V600E), por pirosequenciamento	29
3.4	Imunoistoquímica (IHC)	31
3.5	Análise estatística.....	33
4	RESULTADOS.....	35
5	DISCUSSÃO	64
6	CONCLUSÕES	84
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

ANEXOS

- Anexo 1** Sistema de classificação (AJCC) TNM do Carcinoma bem diferenciado da Tireoide
- Anexo 2** Carta de aprovação do CEP
- Anexo 3** A.C.Camargo Cancer Center – Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço Protocolo – Câncer de Tireóide Bem diferenciado

1 INTRODUÇÃO

Os nódulos palpáveis na glândula tireóide são achados frequentes no exame físico, principalmente nas mulheres. A incidência de nódulos palpáveis na glândula tireóide nos EUA tem sido relatada em 4-7% da população adulta. Por outro lado, o câncer oculto na glândula tireóide tem sido relatada em varias séries de autopsia variando de 4-35% das glândulas tireóides avaliadas no mundo inteiro (MAZZAFERRI 1993a). A maioria dos pacientes com carcinoma da tireóide tem carcinomas diferenciados que incluem os tipos histológicos carcinoma papilífero, carcinoma folicular e carcinoma de células de Hurlhe. Existem ainda variantes menos comuns do carcinoma da tireóide como carcinoma papilífero variante de células altas e carcinoma insular. Aproximadamente 2% dos pacientes apresentam carcinoma anaplásico e 4% carcinoma medular. O carcinoma papilífero da tireóide é o carcinoma mais prevalente nos adultos jovens com uma relação mulher-homem de 2:1 (SHAH 2003).

O carcinoma bem diferenciado da tireóide derivado do epitélio folicular é a neoplasia endócrina mais frequente, que corresponde a cerca de 90% de todos os cânceres tireoidianos, mostrando uma tendência em aumento da sua incidência nos últimos anos (DAVIS e WELCH 2006). Os fatores de risco para desenvolvimento do câncer diferenciado da tireóide incluem: exposição a radiação previa, ingesta baixa de iodo, tireoidite linfocítica e historia familiar de câncer da tireóide (MACK e PRESTON-MARTIN 1998). Embora o

prognóstico seja favorável, em longo prazo 70% das mortes de pacientes são ocasionadas por recidivas ou metástases desses carcinomas (HUNDAHL et al. 1998). Cerca de 3,4% dos pacientes com carcinomas bem diferenciados da tireóide apresentam metástase a distancia no momento do diagnostico (LEE e SOH 2010).

Na população dos Estados Unidos (EUA) a taxa de incidência global de câncer de tireóide é menor que 1% (0,84% em mulheres e 0,30% em homens), ocupando a oitava posição entre as neoplasias registradas em mulheres (National Cancer Institute - NCI 2007). Entre as pessoas de 15-25 anos o câncer da tireóide representa 7,5%-10% de todas as neoplasias diagnosticadas (WU et al. 2003). Embora o carcinoma diferenciado da tireóide possa acontecer em qualquer idade, o pico da incidência encontra-se na faixa dos 45-49 anos em mulheres e entre os 65-69 nos homens (NCI 2007). Em vários países observa-se que nos últimos 15 anos a incidência do câncer da tireóide tem aumentado e a mortalidade tem diminuído. A detecção precoce da doença é o principal responsável por esta mudança descrita nos registros epidemiológicos. Em geral a sobrevivência em 10 anos é maior que 90% (SCHLUMBERGER 1998).

O carcinoma diferenciado da tireóide ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, mas a taxa de mortalidade em homens é maior. Esta diferença é atribuída a distribuição etária, pois eles são mais velhos que as mulheres no momento do diagnóstico (MAZZAFERRI e JHIANG 1994).

No Brasil, a taxa de incidência de carcinoma da tireóide varia de 2 a 8 casos/100.000 habitantes para o sexo feminino em cidades como Goiânia e Porto Alegre (PARKIN et al. 1992). Segundo estudo realizado por COELI et al. (2005), a taxa de incidência em homens varia de 0,7/100.000 habitantes em Belém até 3,0/100.000 habitantes em São Paulo. Estes autores concluem que em Belém, Porto Alegre, Recife e Salvador observam-se as menores taxas de incidência. Por outro lado, São Paulo e Distrito Federal se destacam por apresentarem as maiores taxas.

A incidência de nódulo tireoidiano palpável é de aproximadamente 5%. A incidência de malignidade em nódulos tireoidianos solitários varia de 5% a 20% (MAZZAFERRI et al. 1993a; JOSSART e CLARK 1994). Varias estatísticas mostram que 20% dos nódulos solitários em crianças são malignos, contra 5% nos adultos (DINAUER et al. 2008). O uso rotineiro de ultra-som cervical está associado a elevado número de diagnósticos de lesões assintomáticas ocultas em tireóide na população geral. Por outro lado, os tumores de tireóide geralmente não produzem sintomas por tempo prolongado. Infelizmente, dada a evolução assintomática ou oligosintomática, o câncer seria diagnosticado tardiamente, com significativo efeito adverso no prognóstico (MAZZAFERRI e JHIANG 1994).

Pacientes com carcinoma papilífero da tireóide frequentemente apresentam metástases em linfonodos regionais. Além disso, os tumores podem ter uma incidência alta de extensão extra tireoidiana com comprometimento de órgãos adjacentes. Em contraste o carcinoma folicular geralmente cursa com metástase aos órgãos a distância como o pulmão,

osso e cérebro (ITO et al. 1992). Eles correspondem a 90% dos casos de lesões malignas da tireóide e tem comportamento menos agressivo que os demais. A taxa de sobrevida em 10 anos para pacientes com carcinoma papilífero, folicular e de células de Hurthle são respectivamente, de 93%, 85% e 76% (HUNDAHL et al. 1998). Nesse grupo dos carcinomas bem diferenciados existem alguns subtipos histológicos que evoluem de forma mais agressiva e são de pior prognóstico, entre eles os carcinomas de células altas, esclerosante difuso, trabecular e pouco diferenciado (ROSAI et al. 1992). Além disso, eles apresentam maior probabilidade de apresentar invasão extra tireoidiana.

Existem algumas características clinico-patológicas que podem afetar o prognóstico dos pacientes, entre elas, idade (>45 anos), sexo masculino, tumores de maior tamanho, extensão extra tireóidea, metástase em linfonodos regionais (em idosos) e metástases a distância. Adicionalmente, existem alguns sistemas de classificação para o carcinoma papilífero os quais tem sido propostos para identificar casos de alto risco (MAZZAFERRI e YOUNG 1981; BOTTFGER et al. 1991; SALVESEN et al. 1992; SCHEUMANN et al. 1994; SHAHA et al. 1996; BELLANTONE et al. 1998; STEINMULLER et al. 2000).

Numerosos sistemas de classificação e estadiamento tem sido concebidos para estratificar os pacientes com carcinomas da tireóide. Essas classificações tem identificado características tanto tumor-específicas como paciente-específicas com significativo efeito prognóstico. Grupos de risco tem sido usados para justificar a indicação de tratamentos agressivos para

pacientes de alto risco e evitar tratamentos de grande porte e suas potenciais complicações em pacientes de baixo risco por recorrência do tumor ou morte relacionada ou tumor.

Vários sistemas de classificações em grupos de riscos têm adotado a idade como fator importante na consideração de pacientes de baixo e alto risco. O sistema AMES define como ponto de corte a idade de 41 anos para os homens e 51 anos para as mulheres (CADY e ROSAI 1988). O sistema MACIS também inclui a idade dos pacientes como fator muito importante. (HAY et al. 1993). A classificação TNM da UICC e da AJCC, bem como a classificação CIH definem como pontos de corte 45 anos e 50 anos respectivamente (SOBIN e WITTENKIND 2004; SUGITANI et al. 2004).

A idade é considerada um forte fator prognóstico especialmente no estadiamento proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) na qual representa um determinante do estágio dos carcinomas bem diferenciados, uma característica peculiar entre todas as neoplasias. Dos pacientes com tumores em estágio I de doença (82% dos casos) tiveram uma sobrevida a 20 anos próxima a 100%. Por outro lado, apenas 5% dos pacientes foram classificados como portadores de tumores em estágio IV e a sobrevida em 5 anos nesse grupo foi de apenas 25% (WADA et al. 2007).

Para melhorar o poder de predição do prognóstico, vários sistemas de estadiamento tem sido propostos entre eles o sistema de classificação mais importante é o TNM (UICC/AJCC) que classifica os tumores segundo o tamanho do tumor, metástases em linfonodos regionais e metástases a distância. A categoria T é baseada no tamanho do tumor e extensão extra

tireoidiana. Os carcinomas sem extensão extra-tireoideana que medem até 2 cm são classificados como T1, os quais se subdividem em dois subgrupos T1a, aqueles com tumor de 1 cm ou menor limitado a tireoide e T1b aqueles com tumor maior que 1 cm mas menor que 2 cm, limitado a tireoide, por outro lado aqueles que medem de 2.1 cm para 4 são categorizados como T2. T3 são tumores maiores que 4 cm ou que apresentem extensão extra tireoidiana mínima dos músculos esternotireoideo ou tecidos moles peritireoideanos. Os tumores que apresentam extensão significativa no tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente são classificados como T4a, independente do tamanho do tumor e tumores que invadem a fáscia pré-vertebral ou compromete a artéria carótida ou os vasos mediastinais são categorizados como T4b. A categoria N, consiste de N0, N1a e N1b, indicando ausência de metástases, metástases no compartimento central e metástases no compartimento lateral ou no mediastino, respectivamente. Tumores classificados como N1a e N1b em pacientes com idade igual ou superior a 45 anos são classificados em estágio III e IVA, respectivamente (LOH et al. 1997; SOBIN e WITTENKIND 2004).

Atualmente os tumores de pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide com menos de 45 anos são classificados no estágio I na ausência de doença metastática, ou estágio II quando presente. Por outro lado, tumores de pacientes com idade igual ou superior a 45 anos são divididos em estádios I a IVc. Considera-se que nas casuísticas que incluem todos os

pacientes, os mais novos podem - em certa medida - reduzir os efeitos deletérios geralmente associados com doença avançada (TRAN et al. 2012).

A classificação TNM admite a possibilidade de que o tumor possa com o tempo evoluir gradativamente de um estágio para outro, mas existem outros sistemas de classificação para identificar carcinomas de alto risco baseados outros fatores. Os sistemas de classificação de risco mais importantes são AMES, sistema baseado na idade do paciente, metástase a distancia, extensão do tumor e tamanho do tumor primário, foi utilizado para estratificar os pacientes em grupos de baixo e alto risco. Pacientes de baixo risco incluem os mais jovens (homens < 41 anos; mulheres < 51 anos) sem metástases a distancia com carcinoma papilífero sem extensão extra tireóidea, ou carcinoma folicular sem invasão maior da cápsula do tumor e com tumor primário menor que 5 cm em diâmetro (CADY e ROSAI 1988). Numa revisão de 310 pacientes tratados de 1961 a 1980, pacientes de baixo risco (89%) tiveram mortalidade de 1,8% enquanto a taxa de mortalidade foi de 46% em pacientes de alto risco. A taxa de recorrência em pacientes de baixo risco foi de 5% e em pacientes de alto risco foi de 55% (CADY e ROSAI 1988). No sistema DAMES, o conteúdo de DNA nuclear foi adicionado ao sistema AMES para melhorar a estratificação do risco pelo carcinoma papilífero da tireóide (PASIEKA et al. 1992).

O sistema AGES é baseado na idade do paciente no momento do diagnóstico, grau histológico do tumor, extensão do tumor e tamanho (HAY et al. 1987). Devido ao fato de que infreqüentemente descreve-se o grau do tumor, uma modificação mais recente do sistema eliminou o grau histológico

e incorporou metástase e extensão da ressecção. Este é o sistema MACIS que é baseado na presença de metástase a distancia, idade do paciente, ressecção (completa ou incompleta), invasão extra tireoidiana e tamanho do tumor. O score é calculado da seguinte forma:

3.1 (idade do paciente < 40 anos) ou $0.08 \times$ Idade (idade do paciente ≥ 40 anos) + $0,3 \times$ tamanho do tumor (em cm) + 1 (se tem extensão extra tireóidea) + 1 (se ressecção incompleta) + 3 (se metástase a distancia) (HAY et al. 1993).

Os pacientes classificados pelo sistema MACIS foram estratificados pelos seus scores prognósticos em quatro grupos com diferenças estatisticamente significativas na mortalidade específica pela doença em 20 anos (HAY et al. 1993). No entanto, nenhum desses sistemas de estadiamento é universalmente aceito. Além desses estudos, existem outros sistemas de classificação. No Japão, baseados no mesmo conceito dos três sistemas anteriores, SUGITANI et al. (2004) classificam os pacientes com carcinoma papilífero da tireóide de qualquer idade com metástase a distância e aqueles com idade igual ou superior a 50 anos com extensão extra tireóidea ou metástase em linfonodos regionais (diâmetro de 3 cm ou maior) como de alto risco.

SHAHA et al. (1996) analisaram a casuística do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e classificaram os pacientes em grupos de risco, baixo, intermediário e alto. Os principais fatores significativos de risco na sua série foram o grau do tumor, idade, metástase a distancia, extensão extra-tiroideana e tamanho do tumor (GAMES).

SHAHA (2004) publicou uma casuística de 1038 pacientes diagnosticados de 1930 a 1985, portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide com seguimento mínimo de 20 anos. Os casos foram agrupados, em baixo, intermediário e alto risco, segundo a idade e os fatores relacionados ao tumor. A sobrevida em longo prazo nos casos de baixo risco foi de 99% independente da extensão da cirurgia e tratamento adjuvante. No grupo intermediário, os autores sugerem uma conduta terapêutica individualizada de acordo com fatores relacionados ao tumor. Para os tumores maiores que 4 cm com extensão extra tireoidiana, recomendam a tireoidectomia total com ressecção ampla de toda doença macroscópica e radioiodoterapia adjuvante. Nestes pacientes a sobrevida em 20 anos foi de 87%. Para o grupo de alto risco, sugerem tratamento mais agressivo como no grupo intermediário, podendo-se optar até mesmo por radioterapia externa em casos especiais. A taxa de mortalidade nesses casos foi de 46% em 20 anos.

KIM S et al. (2004), reportaram um estudo clínico realizado na Clínica Lahey com 727 pacientes que foram subdivididos em alto e baixo risco. Nos pacientes de baixo risco, a sobrevida observada em longo prazo foi independente do tratamento empregado. No entanto, em pacientes mais idosos de alto risco, os autores referem que o esvaziamento cervical altera a sobrevida em 20 anos (72,4% VS 30,2%). Nesse estudo, não houve alteração no prognóstico em pacientes submetidos ou não a radioiodoterapia.

Os carcinomas diferenciados da tireóide geralmente são indolentes e de crescimento lento. Porém, existem casos de alto risco, nos quais o tumor tem crescimento rapidamente progressivo, invasivo e metastatizante. Considera-se importante fazer a distinção de tais casos de alto risco dos outros e tratá-los apropriadamente. Com essa finalidade, a avaliação pré operatória das imagens e a avaliação intra-operatória são muito importantes em pacientes com carcinoma papilífero. Especialmente, em carcinomas com metástase linfonodal evidente clinicamente e/ou tumor primário com extensão extra-tireóidea. Eles devem ser os considerados de alto risco, o tratamento cirúrgico deve ser planejado cuidadosamente, incluindo tireoidectomia total ou total ampliada, com esvaziamento do compartimento central, esvaziamento cervical uni ou bilateral, seguido de tratamento adjuvante com radioiodoterapia e acompanhamento pós-operatório rigoroso. Em contraste, avaliação pré operatória e o diagnóstico pré operatório são mais difíceis em pacientes com carcinoma folicular. A maioria dos casos são diagnosticados como carcinoma folicular somente no exame histológico pós-operatório. Muitos pacientes são inicialmente submetidos a tireoidectomia parcial como tratamento cirúrgico inicial. Há necessidade de melhora no diagnóstico dessas lesões, bem analisar diversas características histológicas de importância prognóstica para decidir-se o tratamento adicional indicado (ITO e MIYAUCHI 2009).

O câncer da tireóide está associado a alterações de múltiplas vias de sinalização, entre elas as vias do RET-RAS-BRAF e PI3K (WELLS e SANTORO 2009). No câncer da tireóide as mutações em diferentes

oncogenes levam a inibição da apoptose, proliferação celular e migração (SMALLRIDGE et al. 2009). A mutação da quinase Raf tipo B (Braf) é a alteração genética mais comum no câncer papilífero da tireóide (DAVIES et al. 2002). A prevalência da mutação Braf^{V600E} é altamente variável, variando de 29% até 83% no carcinoma papilífero (NUCERA et al. 2009). Essa discrepância pensa-se que aconteça devido as carências de estudos prospectivos, número pequeno nas populações estudadas, carência de análise multivariada e subtipos histológicos heterogêneos no carcinoma papilífero da tireóide.

Das três formas de quinasse Raf, Braf é o ativador mais potente da via da proteína quinasse mitógeno ativada (MAPK) a qual tem papel importante na regulação do crescimento celular, divisão e proliferação. O ponto de mutação T1779A no exon do Braf, resulta na substituição do aminoácido V600E, é o mais comum e representa mais do que 90% de todas as mutações encontradas no gene Braf (GARNETT e MARAIS 2004).

Vários pesquisadores tem estudado a relação entre a mutação Braf^{V600E} com algumas características clinico-patológicas e resultados do tratamento. Em alguns estudos demonstrou-se uma associação significativa entre a mutação do Braf^{V600E} e as características clinico-patológicas de alto risco em carcinomas papilíferos (KIM KH et al. 2004; XING et al. 2005). A mutação de BRAF tem sido associada com o tamanho do tumor, metástase linfonodal, invasão extra tireoidiana, recorrência e um estadiamento alto na escala TNM (XING et al. 2005; KWAK et al. 2009).

Fatores de crescimento como o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) ligam-se aos seus respectivos receptores e estimulam as correspondentes vias de sinalização. A ativação descontrolada das vias de sinalização devido a mutação pode resultar em superexpressão de genes ou produção truncada de proteínas. As ações autócrinas e parácrinas desses fatores de crescimentos nas vias de sinalização celular favorecem a proliferação celular, invasão vascular e metástase causando crescimento rápido do câncer. Vários marcadores moleculares tem sido detectados em câncer da tireóide e estão associados ao desenvolvimento local do câncer e metástases. O efeito prognóstico desses marcadores varia segundo o tipo de tumor da tireóide (KATO e FAHEY 2009; VRIENS et al. 2009).

O VEGF é o principal promotor de crescimento endotelial e migração. Ele é uma glicoproteína de 36 a 46 kDa que Induz mitose nas células endoteliais e incrementa *in vivo* a angiogênese e permeabilidade vascular. Ele tem sido estudado em muitas neoplasias humanas, descrevendo-se que um aumento da sua expressão pode estar relacionado a pior prognóstico em pacientes com cânceres de esôfago, nasofaringe e outros tumores da cabeça e pescoço, incluindo o carcinoma bem diferenciado da tireóide (SOH et al. 1997; FELLMER et al. 1999; KATOH et al. 1999; TALLINI et al. 1999; KLEIN et al. 1999; FENTON et al. 2000; LENNARD et al. 2001), mas estes achados não têm foram confirmados em todos os estudos (FELLMER et al. 1999). A expressão do VEGF tem sido notada também em tireoidite, bócio

nodular e doença de Graves e tumores benignos (LENNARD et al. 2001; JEBREEL et al. 2007).

DE ARAUJO-FILHO et al. (2009), estudaram uma série de 76 pacientes com carcinoma papilífero da tireóide e não observaram correlação entre a expressão do VEGF com o tamanho do tumor ou metástases a distância. Esses autores descreveram uma clara correlação entre a idade (pacientes mais velhos) e uma alta expressão do VEGF. Cerca de 72% dos pacientes com idade superior a 45 anos tinham uma forte expressão de VEGF, enquanto o mesmo era observado em 49% dos pacientes com menos que 45 anos. Além disso, eles concluíram que a reação VEGF na variante folicular do carcinoma papilífero é menor que em outros tipos histológicos de carcinoma papilífero. O fato de que a expressão não foi positivamente correlacionada com doença avançada não permite descartar o papel do VEGF na iniciação da carcinogênese tireoidiana, mas sugere, que possa ocorrer já no início da evolução, embora não necessariamente ocorra.

Existe, portanto, uma grande controvérsia com respeito a fatores prognósticos em pacientes com carcinomas bem diferenciados de tireóide. Mas, a idade é um fator significativo em praticamente todos os estudos. Ao contrário da maioria dos outros tumores humanos, metástases linfonodais não são associadas ao prognóstico em casuísticas que analisam indivíduos de todas as faixas etárias, mas, em vários estudos com idosos observa-se significância prognóstica deste achado clínico-patológico (HARWOOD et al. 1978; CADY e ROSAI 1988; MAZZAFERRI e JHIANG 1994). Desse modo, a investigação de variáveis clínicas, patológicas e a combinação de

marcadores moleculares nessa população específica com mais de 45 anos pode contribuir para a melhor estratificação prognóstica com possíveis implicações na terapêutica.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é analisar o valor prognóstico de variáveis clinico-patológicas, da mutação de Braf e imunoexpressão de VEGF em carcinomas bem diferenciados da tireóide diagnosticados em pacientes com idade superior a 45 anos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo com 445 pacientes consecutivos submetidos a tratamento para carcinoma bem diferenciado de tireóide e acompanhados de forma homogênea no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do A.C.Camargo Cancer Center no período de 01 de janeiro de 1980 a 31 de dezembro de 2007. Para coleta de dados, realizou-se a consulta de 745 prontuários mantidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística-SAME da instituição. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (Projeto 1541/11, Anexo 1).

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que preenchiam os seguintes critérios:

1. portadores de carcinoma bem diferenciado da tireóide;
2. idade ≥ 45 anos;
3. sem tratamento prévio;
4. admitidos para tratamento entre 1980 a 2007.

Os critérios de exclusão adotados no estudo foram os seguintes:

1. pacientes com dados incompletos nos prontuários;
2. indisponibilidade de material para revisão do diagnóstico histológico.

Após a aplicação desses critérios, 445 pacientes foram selecionados para o estudo.

3.1 MÉTODO

Os dados dos pacientes foram obtidos de forma sistematizada mediante o uso de ficha padronizada preenchida pelo pesquisador (Anexo 2).

Para cada paciente elegível foram registrados os seguintes dados:

1. Dados demográficos e antecedentes: idade no momento do diagnóstico, sexo, história familiar de doença tireóidea ou câncer, antecedentes de radioterapia.
2. Dados clinico-patológicos relacionados ao tumor no momento do diagnóstico: histologia e subtipo; tamanho do tumor; multifocalidade; comprometimento tireoidiano bilateral; tireoidite associada; metástase linfonodal; invasão extra tireóidea; invasões linfática, vascular ou perineural; metástase a distancia.
3. Dados relacionados ao tratamento utilizado: Cirurgia realizada previamente a admissão, tipo de cirurgia inicial, (tireoidectomia total, totalização da tireoidectomia, tireoidectomia total ampliada), tratamento do pescoço (esvaziamento cervical do compartimento lateral e/ou central unilateral ou bilateral), número de doses e dose total de iodo radioativo (I-131), uso de dose supressiva de levotiroxina.
4. Com as informações obtidas os pacientes foram classificados usando-se os critérios do sistema de estadiamento TNM da AJCC (American Joint Committee on Cancer, versão publicada em 2010) (Anexo 1).

5. Dados relacionados com a recidiva: data e local da primeira recidiva ou metástase quando diagnosticadas e seu tratamento.
6. Data da ultima informação objetiva de seguimento e situação clínica do paciente. No caso de pacientes perdidos de seguimento, informações foram solicitadas por contato telefônico ou carta. Nos casos de óbitos, os dados foram obtidos por meio dos familiares. As causas de morte foram classificadas em duas categorias: óbito relacionado com o carcinoma da tireóide e óbito por outras causas.

Na Tabela 1 descrevem-se as características demográficas da população estudada, assim como as variáveis relacionadas com o diagnóstico inicial. Dos 745 prontuários revistos, 445 pacientes foram selecionados, deles 71 (16%) eram do sexo masculino e 374 (84%) eram do sexo feminino; com uma proporção mulher: homem de 5,2:1. O grupo apresentou uma média de idade no momento do diagnóstico de 55 anos com variação de 45 a 84 anos (Tabela 1).

O tempo do inicio dos sintomas até o primeiro atendimento em nossa instituição variou de menos de 1 a 300 meses, com mediana de 3 meses, sendo que as queixas mais frequentes foram nódulo tireoidiano palpável em 194 pacientes (46%), achado fortuito de nódulo tireoidiano em exame de ultrassom em 183 (41%), adenopatia em 19 (4,2%), metástase óssea em 12 (2,7%), disfagia em 5 (1%) e outras queixas em 7 (1,6%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas e clínicas dos 445 pacientes.

<i>Variável</i>	<i>Categoria/Medidas</i>	<i>Freq. (%) ou Medidas</i>
Gênero	Masculino	71 (16)
	Feminino	374 (84)
Idade (anos)	Min-Max	45-84
	Mediana	54
	Média $\pm$ desvio padrão	55 $\pm$ 8,50
Raça	Branca	385 (86)
	Amarela	19 (4)
	Negra	10 (2)
	Outra	31 (7)
Tempo (meses)	Min-Max	1-300
	Mediana	3
	Média $\pm$ desvio padrão	16,53 $\pm$ 37,38
Queixa principal	Nódulo tireoidiano	194 (46)
	Achado no US	183 (41)
	Adenopatia	19 (4)
	Metástase óssea	12 (3)
	Disfagia	5 (1)
	Outras*	7 (2)

* hemoptise 3 casos, metástase renal 1, dor cervical 3

A maior parte dos pacientes não apresentava história prévia de outros tumores ou história familiar de câncer de tireóide. A radioterapia cervical previa por outra doença foi observada em 9 pacientes. Quanto a localização anatômica do tumor primário, 215 (48%) situava-se no lobo direito, 179 casos (40%) no lobo esquerdo, 33 casos (7%) no istmo, 11 casos (3%) com localização difusa na glândula e 4 casos (1%) foram localizados bilateralmente.

Dos pacientes selecionados, 36 haviam sido submetidos, a tireoidectomia previa em outro serviço. Os casos foram distribuídos da seguinte forma: 17 Casos (3,8%) submetidos a nodulectomia; 18 (4,2%) a lobectomia; 1 (0,2%) submetido a tireoidectomia subtotal.

Neste contexto, de cirurgia previa o diagnóstico histológico foi: bócio em 19 casos (4%); adenoma em 2 (0,4%) e carcinoma papilífero em 7 (1,6%), carcinoma folicular em 5 (1,1%) e carcinoma de células de Hurtle 1 (0,2%), apenas dois casos os laudos patológicos não foram informados.

Foi realizado tratamento prévio dos linfonodos em 1 paciente (0,2%) o qual foi submetido a linfadenectomia. O diagnóstico histológico foi metástase de carcinoma papilífero.

O tamanho médio do nódulo (clínico) foi de 2,8 cm com variação de 0,3 a 16 cm. Na nossa série de pacientes os linfonodos foram poucas vezes identificados clinicamente tanto os ipsilaterais quanto os contralaterais ao nódulo tireoidiano primário. Apenas 30 (7%) pacientes apresentavam metástase cervicais ipsilaterais, e 8 (2%) dos pacientes apresentaram metástase cervical contralateral. Os níveis II e III foram os mais frequentemente envolvidos, tanto nos casos com metástases ipsilaterais como nos casos contralaterais. Quando identificados clinicamente, o diâmetro dos linfonodos variou de 1 a 12 cm com uma mediana de 4cm (Tabela 2).

Extensão extra tireoidiana clinica foi demonstrada em 22 casos (5%). Os tecidos mais afetados pela doença foram: músculos pré tireoidianos, músculo esternocleidonastoideo, traquéia, laringe e nervo laríngeo recorrente. O diagnóstico pré-operatório das lesões da tireóide foi realizado por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em 359 casos (81%). O carcinoma papilífero foi o diagnóstico mais frequente em 217 (49%) casos, seguido pelas lesões foliculares em 103 (23%), 1 (0,2%) caso foi

inicialmente suspeito de carcinoma medular, mas a revisão de lâminas da citologia estabeleceu o diagnóstico de carcinoma papilífero (confirmado no exame anatomopatológico da peça operatória (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da casuística de acordo com informações relativas ao tumor dos 445 pacientes.

Variáveis		Categoria/Medidas	Freq. (%) / Medidas
Tamanho do nódulo clínico* (cm)		N	320
		Min-Max	0,3-16
		Mediana	2
		Media ± desvio padrão	2,8 ± 2,55
Linfonodos ipsilaterais	Comprometidos	Não	415 (93)
		I	1 (0,2)
		II	7 (2)
		III	6 (1)
		IV	2 (0,4)
		V	1 (0,2)
		VI	2 (0,4)
		II e III	4 (1)
		III e IV	3 (1)
		II-IV	3 (1)
	II-V	1 (0,2)	
Linfonodos contralaterais	comprometidos	Não	437 (98)
		I	1 (0,2)
		II	1 (0,2)
		III	1 (0,2)
		IV	1 (0,2)
		V	1 (0,2)
		II e III	2 (0,4)
		II e V	1 (0,2)
Diâmetro do Maior linfonodo *		N	32
		Min-Max	1-12
		Mediana	4
		Media± desvio padrão	3,82 ± 2,67
Extensão Extra-tireoidiana clinica		Não	423 (95)
		M. Pré tireoidiano	7 (2)
		M. Esternocleidomastoideo	2 (0,4)
		Traquéia	3 (1)
		Laringe	2 (0,4)
		N. Recorrente	4 (1)
		Músculo + traquéia + N. Recorrente.	3 (0,6)
		Laringe + N. Recorrente + vasos + músculo	1 (0,2)
Punção PAAF		Não resultado	86 (19)
		Bócio	19 (4)
		Tireoidite	1 (0,2)
		Lesão folicular	103 (23)
		Ca papilífero	217 (49)
		Ca medular	1 (0,2)
		Outro [#]	18 (4)
Diâmetro do Tumor (US)* (cm)		N	310
		Min-Max	0,1-9
		Mediana	1,2
		Media± desvio padrão	1.52 ± 1.18

* Total exclui informações ignoradas; [#] Carcinoma de células de Hurtle 6 casos, células neoplásicas 12 casos.

Quanto ao tratamento inicial, 3 (0,7) foram submetidos a nodulectomia, 40 (9%) foram submetidos a lobectomia com istmectomia, 1 (0,2%) foi submetidos a tireoidectomia subtotal, 341 (77%) foram submetidos a tireoidectomia total, 22 (5%) foram submetidos a totalização da tireoidectomia e 38 (9%) foram submetidos a tireoidectomia ampliada. Nas ampliações, as estruturas mais comumente envolvidas na ressecção foram os músculos pré tireoidianos, nervo recorrente e vasos sanguíneos. A ressecção completa do tumor foi realizada em 425 casos (95%), *shaving* em 12 casos (3%) e em 8 casos (2%) foi realizada ressecção incompleta do tumor. Um total de 15 pacientes (3%) foi submetido a traqueostomia (Tabela 3).

Foi realizado esvaziamento cervical no tratamento inicial dos pacientes com carcinomas diferenciados da tireóide de indicação terapêutica. No tratamento do pescoço ipsilateral 35 pacientes (8%) foram submetidos a esvaziamento cervical: radical modificado tipo III em 12 casos (3%); esvaziamento dos níveis II-V (XI+VJ+EM) em 7 casos (2%) e esvaziamento cervical clássico em 2 casos (0,4%) (Tabela 3).

No tratamento do pescoço contralateral apenas 6 (2%) dos pacientes foram submetidos ao esvaziamento cervical sendo que 3 (0,7%) pacientes foram submetidos ao esvaziamento cervical modificado tipo III como procedimento mais frequente, e apenas 1 (0,2%) submeteu-se a adenectomia. O esvaziamento do compartimento central (nível VI) foi realizado unilateralmente em 58 pacientes (13%). O esvaziamento bilateral do compartimento central foi empregado em 37 pacientes (8%). O

esvaziamento de compartimento central foi realizado nesses pacientes foi eletivo em 62 (14%) e terapêutico em 33 (7%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da casuística de acordo com variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico realizado no A.C. Camargo Cancer Center (445 casos).

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>Freq. (%)</i>
Tratamento cirúrgico	Nodulectomia	3 (0,7)
	Lobo-ismectomia	40 (9)
	Subtotal	1 (0,2)
	Total	341 (77)
	Totalização	22 (5)
	Ampliada	38 (9)
Ampliação	Não	407 (91)
	Músculos pré tireoidianos	20 (4)
	N. Recorrente	6 (1,3)
	Vasos	7 (1,5)
	Fascia pré-vertebral+esterno	2 (0,4)
Shaving	Não	433 (97)
	Traquéia	8 (2)
	N. Recorrente	2 (0,5)
	Laringe	2 (0,5)
Ressecção	Completa	425 (95)
	Shaving	12 (3)
	Incompleta (Tu residual)	8 (2)
Traqueostomia	Não	430 (97)
	Sim	15 (3)
Tratamento pescoço ipsilateral	Não	410 (92)
	Linfadenectomia	3 (0,7)
	II-IV	4 (0,9)
	II-V (XI)	2 (0,4)
	II-V (XI+VJ+EM)	7 (1,6)
	ECM tipo I	4 (0,9)
	ECM tipo II	1 (0,2)
	ECM tipo III	12 (3)
	Radical	2 (0,4)
Tratamento pescoço contra lateral	Não	439 (98,6)
	Adenectomia	1 (0,2)
	II-V (XI+VJ)	1 (0,2)
	ECM tipo II	1 (0,2)
	ECM tipo III	3 (0,7)
Esvaziamento Cervical	Unilateral	35 (7,86)
	Bilateral	6 (1,34)
Esvaziamento Recorrential	Não	350 (79)
	Unilateral	58 (13)
	Bilateral	37 (8)
Tipo Esvaziamento Recorrential	Eletivo	62 (14)
	Terapêutico	33 (7)

Neste contexto, o tipo histológico mais frequente foi: carcinoma papilífero com 398 casos (89,4%); carcinoma folicular com 39 (8,8%); 8 (1,8%) de carcinoma de células de Hurthle. O tamanho do tumor da tireóide variou de 0,1 a 15 cm com mediana de 1 cm. Na nossa série 122 (27%) das amostras apresentavam-se com multifocalidade. Das amostras avaliadas pelo patologista reportam-se que na maioria 391 (88%) não foi relatado o grau histológico. A extensão extra-tireoidiana foi identificada em 123 casos (28%). Os tecidos mais comumente infiltrados foram os músculos pré tireoidianos, tecido adiposo peritireoideano, traquéia e nervo laríngeo recorrente. As infiltrações vascular, linfática e perineural foram observadas respectivamente em 27 (6%), 29 (7%), 11 (3%) dos casos (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição da casuística de acordo com informações histológicas dos 445 pacientes tratados no HACC.

<i>Variável</i>	<i>Categoria/Medidas</i>	<i>Freq. (%) ou Medidas</i>
Histologia do Tumor	Carcinoma Papilífero	398 (89,4)
	Carcinoma Folicular	39 (8,8)
	Carcinoma de Células de Hurthle	8 (1,8)
Tamanho do Tumor*	N	427
	Min-Max	0,1-15cm
	Mediana	1
	Média ± desvio padrão	1,62 ± 1,97
Multifocalidade*	Não	323 (73)
	Sim	122 (27)
Extensão extra-tireoideana	Não	322 (72)
	Sim	123 (28)
Infiltração	Não	392 (88)
	Músculos pré tireóideos	31 (7)
	Tecido adiposo peritireoideano	4 (1)
	Traquéia	2 (0,4)
	N. Laríngeo recorrente	1 (0,2)
Invasão vascular*	Não	382 (86)
	Sim	27 (6)
Invasão linfática*	Não	378 (85)
	Sim	29 (7)
Invasão Perineural*	Não	397 (89)
	Sim	11 (3)

* Total das frequências exclui informações ignoradas

O número de linfonodos ipsilaterais dissecados variou de 1 a 104 com mediana de 7 linfonodos por peça cirúrgica. Os linfonodos positivos ipsilaterais foram classificados de acordo com a localização nos diferentes níveis do pescoço sendo que pelo nível VI 51 (11,5%) foi o mais atingido, seguido pelo nível II com 16 (3,4%) e nível III com 14 (3%). Os linfonodos contralaterais dissecados variaram de 1 a 61, com mediana de 5,5. Os níveis mais frequentemente comprometidos pela metástase foram o nível VI 12 (2,7%) casos e o nível II com 4 (0,8%).

Nas peças patológicas foram identificadas pelo menos uma das paratireóides em 56 casos (13%): 1 paratireóide em 53 casos, 2 em 2 casos

e 3 em 1 caso.

Em relação ao estadiamento T (tamanho do tumor), 327 casos (73,5%) foram estadiados como T1, 45 (10,1%) como T2, 40 (9%) como T3, 33 (7,4%) como T4. Quanto ao estágio N, 378 (85%) foram estadiados como N0, 35 (8%) como N1a, 32 (7%) como N1b. Quanto ao estadiamento M, foram observados 39 casos (8,8%) de metástases a distancia (M1), sendo que as localizações mais frequentes foram as seguintes: osso 20 (4,5%), pulmão 11 (2,5%) e o sistema nervoso central 2 (0,4%). Os pacientes foram divididos de acordo a classificação da AJCC (2010) em estádios clínicos sendo que ao estágio I corresponderam 297 (66,7%) casos; estágio II 28 (6,3%); estágio III 46 (10,3%); estágio IV 74 (16,7%). No estágio IV incluíram-se 33 pacientes com tumores em estágio IVa, 2 com estágio IVb e 39 com estágio IVc (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição da casuística de acordo com os dados do estadiamento do tumor dos 445 pacientes.

<i>Variáveis</i>	<i>Categoria/Medidas</i>	<i>Freq. (%) ou Medidas</i>
Tamanho do Tumor (T)	T1a	227 (51)
	T1b	100 (23)
	T2	45 (10)
	T3	40 (9)
	T4a	28 (6)
	T4b	5 (1)
Nódulos Linfáticos (N)	N0	378 (85)
	N1a	35 (8)
	N1b	32 (7)
Metástase a distancia (M)	M0	406 (91)
	Pulmão	11 (3)
	Osso	20 (5)
	Sistema Nervoso Central	1 (0,2)
	Outro	2 (0,4)
	Pulmão e osso	3 (0,7)
	Pulmão e SNC	1 (0,2)
	Pulmão e rim	1 (0,2)
Estádio Clínico	I	297 (67)
	II	28 (6)
	III	46 (10)
	IVA	33 (7)
	IVB	2 (0,4)
	IVC	39 (9)

Dado que a idade é um dos principais fatores prognósticos em pacientes com câncer bem diferenciado da tireoide, nos propomos a estratificação da idade utilizada na escala TNM, além de agrupar os pacientes acima de 45 anos em grupos de risco, na tentativa de estabelecer uma melhor avaliação dos pacientes dessa faixa etária e dessa forma quais pacientes são os que têm maior risco de recorrência e menores taxas de sobrevida.

3.2 EXTRAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Blocos de parafina dos casos selecionados foram obtidos do arquivo do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center. O RNA e DNA das amostras do tumor primário, contendo ao menos 70% de componente invasivo (manualmente microdissecadas), foram extraídos pela equipe especializada do Laboratório de Genômica e Biologia Molecular da instituição. O protocolo de extração de RNA é baseado no método do reagente TRIZOL™ (Invitrogen, Life Technologies, CA, EUA) (1 mL reagente/50-100mg de tecido) ou RNeasy mini kit (Qiagen, Valencia, EUA) e uso do kit Precellys® (Bertin Technologies, Orléans, França) para a homogeneização do tecido. O DNA das amostras foi extraído a partir dos restos celulares e proteoglicanas descartados durante os passos iniciais da extração de RNA total.

A quantificação e a qualidade do RNA foram avaliadas utilizando-se o *NanoDrop (ND-1000 Spectrophotometer v.3.0.1, Labtrade)* e o *Bioanalyzer (RNA 6000 NanoLabChip kit 2100 Agilent Technologies)*, respectivamente. As amostras de RNA e DNA foram armazenadas a -80°C e -20°C, respectivamente.

3.3 DETECÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES BRAF (V600E), POR PIROSEQUENCIAMENTO

As amostras de DNA extraídas de tumores a fresco e tecido normal adjacente ou do banco dos tumores provenientes de tireoidectomia, foram avaliadas por pirosequenciamento para a detecção das mutações em *BRAF* (V600E), utilizando o equipamento PyroMark Q96 ID (Qiagen, Valencia, EUA). Inicialmente, a região de interesse foi amplificada pela PCR com iniciadores específicos para o códon 600 de *BRAF*, sendo o iniciador direto biotinilado (Epigendx, Worcester MA, Inglaterra) (Quadro 1).

Quadro 1 - Característica dos *primers* utilizados para o pirosequenciamento.

Gene/código	Iniciadores	Sequência de análise/dispensação	Alteração
<i>BRAF/600</i>	ADS871	TACAGTG/GTACAGATCG	GTG → GAG

Legenda: Amarelo: região avaliada para a presença de alteração. *nesse caso a ordem de dispensação de bases é baseada na análise da fita complementar a mutação descrita.

Foram utilizados 20ng de DNA de cada amostra, incluindo em cada reação um controle positivo para mutação em *BRAF* (linhagem celular de câncer de cólon WiDr, sabidamente portadora da mutação *BRAFV600E*), controle negativo para mutações em *BRAF* (controle de DNA humano não-metilado EpiTech, Qiagen, sabidamente negativos para a mutação), e um controle sem amostra (*No Template Control*). Cada reação continha 0,2µM de cada iniciador (direto e reverso) e 15µl *MasterMix* (Qiagen), completando com água livre de nucleasse para um volume de 30µl. A reação foi

submetida a 95°C por 15 minutos, seguido por 45 ciclos de 95°C por 30 segundos, temperatura de anelamento específica para cada par de iniciadores por 30 segundos (58°C para *BRAF*), 72°C por 30 segundos e uma etapa final de 72°C por 10 minutos. A presença do produto amplificado foi confirmada em gel de agarose a 1%, corados com *SYBR Safe DNA Gel Stain* (0,5 µg/ml) (Invitrogen, Carlsbad, EUA) após eletroforese.

Foram adicionados aos 25µl da amostra amplificada, 55 µl do *mix* contendo 3µl de *beads* de sefarose, 40µl de tampão de ligação e 15µl de água destilada, agitando a placa por 15 minutos a 1.350 rpm. A placa foi colocada na estação de vácuo, lavando os aparatos de filtros no primeiro recipiente de água destilada, por aproximadamente 30 segundos. O aparato de filtros foi posicionado dentro da placa, contendo o *mix* de *beads* e os produtos da PCR, onde todo o volume dos poços das placas é absorvido (amostras presas às *beads* ficam retidas na ponta dos filtros). As amostras foram lavadas colocando o aparato de filtros em recipiente contendo etanol 70%, desnaturadas em recipiente contendo solução de desnaturação e lavadas novamente em recipiente de tampão de lavagem. O aparato de filtros foi posicionado sobre a placa específica para pirosequenciamento, contendo 40µl de *mix* com 39,8µl de tampão de anelamento e 0,2µl dos iniciadores de sequenciamento 100µM. O vácuo da estação foi desligado, agitando o aparato de filtros e incubando a placa por 1 minuto em temperatura ambiente e por 2 minutos a 80°C. A placa foi retirada com a bandeja e incubada por 5 minutos à temperatura ambiente. Os cartuchos do aparelho de pirosequenciamento foram preenchidos, adicionando a enzima,

o substrato e dNTPs. A placa de sequenciamento foi colocada no aparelho com o cartucho e iniciada a corrida.

Os dados gerados foram avaliados quanto à qualidade, observando a altura dos picos e fluorescência de incorporação, e interpretados quanto à presença ou não das mutações (troca da base T por A no códon 600 em *BRAF*, estabelecendo um limiar de 10% de alelos alterados como positivos para mutação).

Dos 445 casos deste estudo, 378 casos não puderam ser incluídos na análise da mutação do $\text{Braf}^{\text{V600E}}$ porque não haviam amostras disponíveis de tecidos no Banco de Tumores para realizar o piro sequenciamento do DNA. Portanto, em apenas 67 (15%) casos foram avaliados, desses casos 42 (62,7%) apresentavam a mutação e 25 (37,3%) foram negativos para mutação.

3.4 IMUNOISTOQUÍMICA (IHC)

Os carcinomas diferenciados de tireóide fixados em formalina e em blocos de parafina foram obtidos do arquivo do Departamento de Anatomia Patológica para a confecção do TMA, pelo *Tissue Microarrayer* (Beencher Instruments[®], Silver Spring, EUA). Para a construção do TMA, foram selecionadas três regiões (triplicatas) representativas do tecido proveniente de tireoidectomia de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide. As lâminas contendo as triplicatas das amostras foram submetidas ao tratamento com xilol (retirada da parafina) em três trocas de cinco minutos

em temperatura ambiente. A seguir, foram hidratados em soluções com concentrações decrescentes de etanol (100%, 90%, 70% e 50%) e lavados em água corrente por cinco minutos.

A recuperação antigênica foi feita de acordo com a padronização de cada anticorpo. O anticorpo utilizado foi VEGF1 da Neomarkers, policlonal, Em seguida, foi feito o bloqueio da peroxidase endógena com solução de peróxido de hidrogênio a 3% (água oxigenada 10V) com três trocas de cinco minutos cada. Também foi feito o bloqueio da avidina/biotina (DAKO® Biotin Blocking System) e proteína (DAKO® Protein Block Serum-Free) 20 minutos cada, com três lavagens de cinco minutos com PBS, entre eles. As incubações com os anticorpos primários diluídos em PBS foram feitas por aproximadamente 12 horas a 4°C. As lâminas foram lavadas e incubadas com os anticorpos secundários (*Advanced*™ HRP Link, Dako Cytomation, K0690, Dinamarca) por 30 minutos seguidos pelo sistema de detecção de polímeros (*Advanced*™ HRP Link, Dako Cytomation, K0690, Dinamarca) por mais 30 minutos a temperatura ambiente. As reações foram realizadas com soluções contendo 0,6mg/ml de 3.3'-diaminobenzina tetrahydroclorato (DAB, Sigma, St Louis, MO) e 0,01% H₂O₂. As amostras foram coradas com hematoxilina de Mayer, desidratadas e montadas com lamínula. Todas as reações foram acompanhadas de controle positivo, com tecido não-neoplásico de tireóide e controles negativos (sem anticorpo primário e pela retirada do anticorpo secundário durante a reação). A análise foi realizada por membros da equipe do Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center (Figura 1).

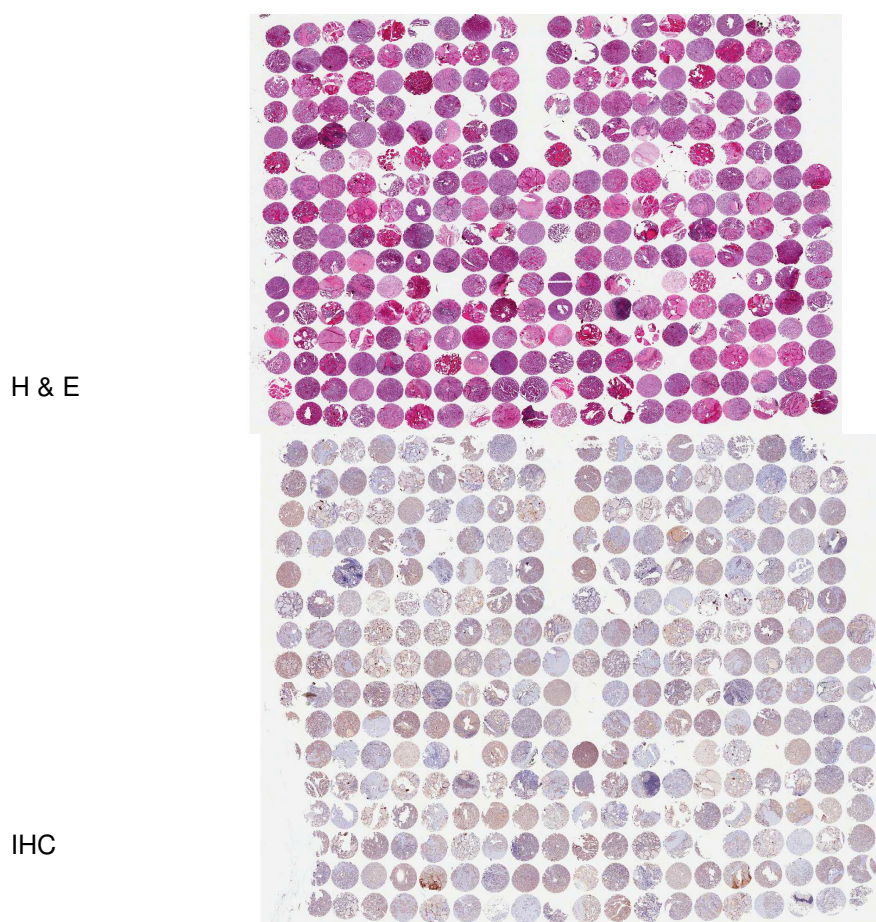


Figura 1 - *Tissue microarrayer* contendo 321 amostras de tecido tireoidiano obtidos dos blocos de parafina de 445 pacientes com carcinomas bem diferenciados de tireóide.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas foram armazenadas em banco de dado específico e posteriormente analisadas. A análise foi realizada por meio do Software estatístico SPSS FOR WINDOWS versão 17.0.

Estatísticas descritivas foram utilizadas para descrever a casuística, sendo: distribuição de frequências para caracterizar as variáveis categóricas e as medidas de tendência central (media; mediana) e de variabilidade (variação e desvio padrão) para as variáveis numéricas ou contínuas.

A associação das variáveis qualitativas com a incidência de complicação pós-operatória e com a taxa de recorrência da doença foi realizada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher quando aplicável. As variáveis com nível de significância ($p \leq 0,05$) foram selecionadas para análise pelo método de regressão logística. A comparação do tempo de internação hospitalar com a extensão da cirurgia e com a taxa de complicação pós-operatória foi realizada por meio do teste T Student.

O tempo de seguimento foi o período entre a data da cirurgia até a data do óbito e, para os casos censurados foi a data da última informação. Para estimar a sobrevida livre de doença, considerou-se o período livre de recidivas como sendo o tempo decorrido da data da cirurgia até o diagnóstico de recidiva (local ou a distância). A técnica de Kaplan-Meier foi adotada para estimar as probabilidades de sobrevida global, câncer específica e livre de doença. A diferença entre as curvas de sobrevida de uma mesma variável foi verificada através do teste de logrank. O nível de significância de 5% foi considerado em todos os testes estatísticos.

O modelo de regressão de COX foi usado para estimar os riscos relativos para morte específico (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95%. Para a seleção das variáveis candidatas a possíveis fatores prognósticos, a técnica stepwise (forward) foi adotado.

4 RESULTADOS

Entre os quatrocentos e quarenta e cinco pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide submetidos a tratamento cirúrgico e analisados no estudo, o tempo de internação hospitalar variou de 1 a 220 dias e com mediana de 2 dias. Somente 3,8% dos pacientes tiveram 10 ou mais dias de internação. A taxa de complicação pós-operatória foi de 28,5% (127/445), com hipocalcemia como a principal complicação e com óbito pós-operatório ocorrendo em 3 pacientes (0,7%). Traqueostomia foi necessária em 15 pacientes (3,4%), correspondendo aos pacientes submetidos a esvaziamento cervical e paratraqueal bilaterais com grande manipulação dos nervos laríngeos recorrentes e em casos localmente invasivos que houveram necessidade de ressecção traqueal extensa (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos casos de acordo com as complicações pós tireoidectomia.

Complicações	N (%)
Não	318 (72)
Hipocalcemia transitória	36 (8)
Hipocalcemia permanente	15 (3)
Paralisia recorrencial transitória	9 (2)
Paralisia recorrencial permanente	13 (3)
Hematoma	3 (0,7)
Seroma	15 (3)
Infecção	6 (1,3)
Óbito	3 (0,7)
Outras *	7 (2)

* 1 Fístula traqueo-esofágica, 1 Lesão do XI, par craniano 1 Lesão esofágica, 2 Lesões traqueais e 2 fistulas quilosas

O tempo médio de hospitalização foi significativamente relacionado a ocorrência de complicações pós-operatórias ($p<0,01$) e com a extensão da cirurgia ($p=0,01$). Da mesma forma, a incidência de complicações foi significativamente relacionada com a extensão da cirurgia ($p<0,01$). No entanto, a taxa de complicação pós-operatória não apresentou associação com a sobrevida ($p=0,07$).

O tempo de seguimento decorrido entre o início do tratamento e a última informação objetiva registrada no prontuário médico, ou obtida após contato com pacientes ou familiares ou a data do óbito, variou de 0,3 a 367 meses, com média de 84 meses e mediana de 75 meses. Sendo que 92% dos pacientes apresentavam mais de 36 meses de seguimento pós-tratamento, 335 (75,3%) mais de 5 anos 77 (17,3%) mais de 10 anos. No final do período de estudo, 357 (80,2%) pacientes encontravam vivos e sem evidência de doença, 7 (1,6%) vivos com doença em atividade, 28 (6,3%) haviam falecido pela doença e 6 (1,3%) falecido por outras causas. Um total de 44 pacientes (9,9%) de quem não se obteve informações adicionais de seguimento e que haviam deixado de comparecer para revisão médica por um período superior a duas vezes o tempo estabelecido para retorno foram considerados como perdas de seguimento (tempo de seguimento registrado neste grupo variou 0,50 a 203,37 meses, média de 34,77 meses e mediana 40,03 meses).

A sobrevida global em 5, 10 e 20 anos foi de 93,9%, 89,9% e 77,2% respectivamente (Figura 2). As taxas de sobrevida específica por câncer em 5, 10 e 20 anos foram 94,4%, 91,2% e 83,4% respectivamente (Figura 3).

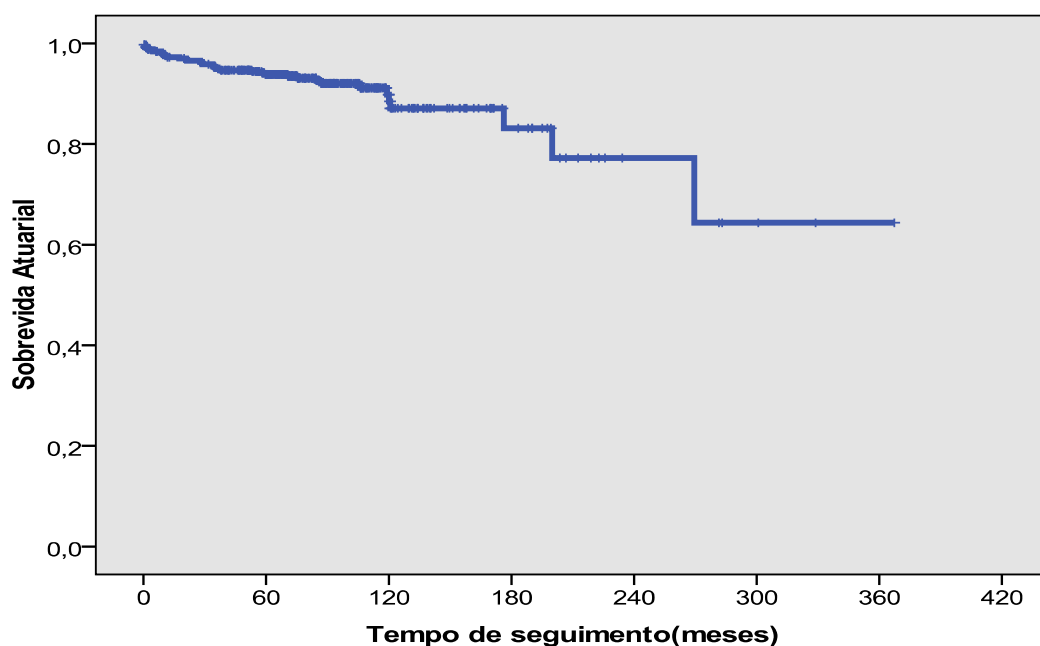


Figura 2 - Sobrevida Global dos 445 pacientes com mais de 45 anos de idade portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide tratados no A.C. Camargo Cancer Center.

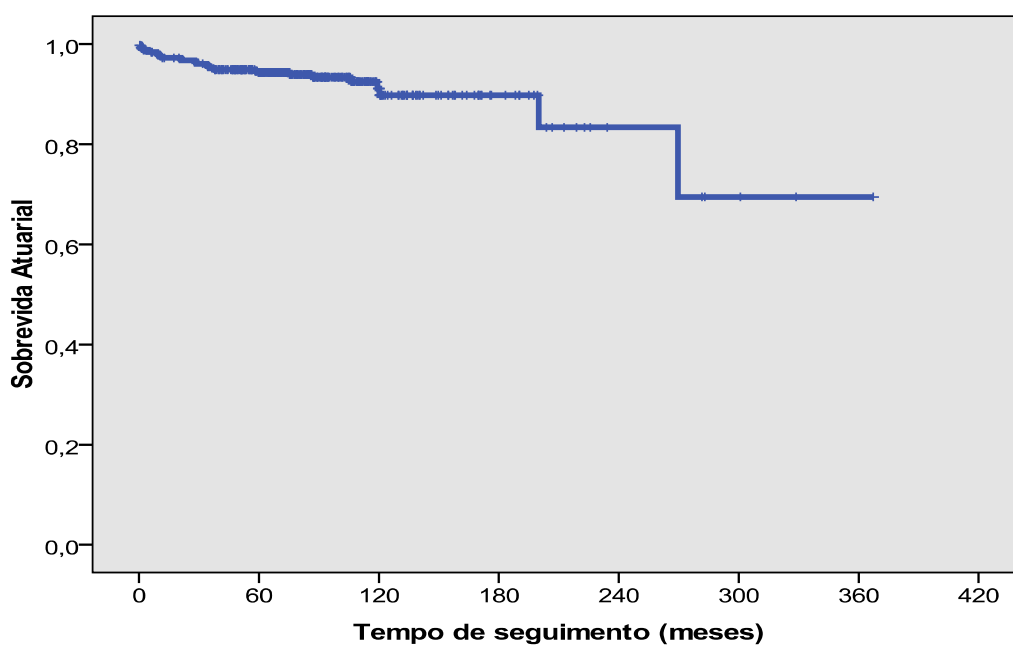


Figura 3 - Sobrevida específica por câncer dos 445 pacientes com mais de 45 anos de idade portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide tratados no A.C. Camargo Cancer Center.

Quando a sobrevida foi avaliada de acordo com a década de admissão para tratamento observou-se uma melhor sobrevida específica por câncer em pacientes tratados em décadas mais recentes com sobrevida em 10 anos de 52,9%, 81,6% e 100% para pacientes tratados nas décadas de 1980, 1990 e 2000, respectivamente ($p<0,01$) (Figura 4). A sobrevida global nos mesmos períodos foi de 52,9%, 81,6%, 98% respectivamente.

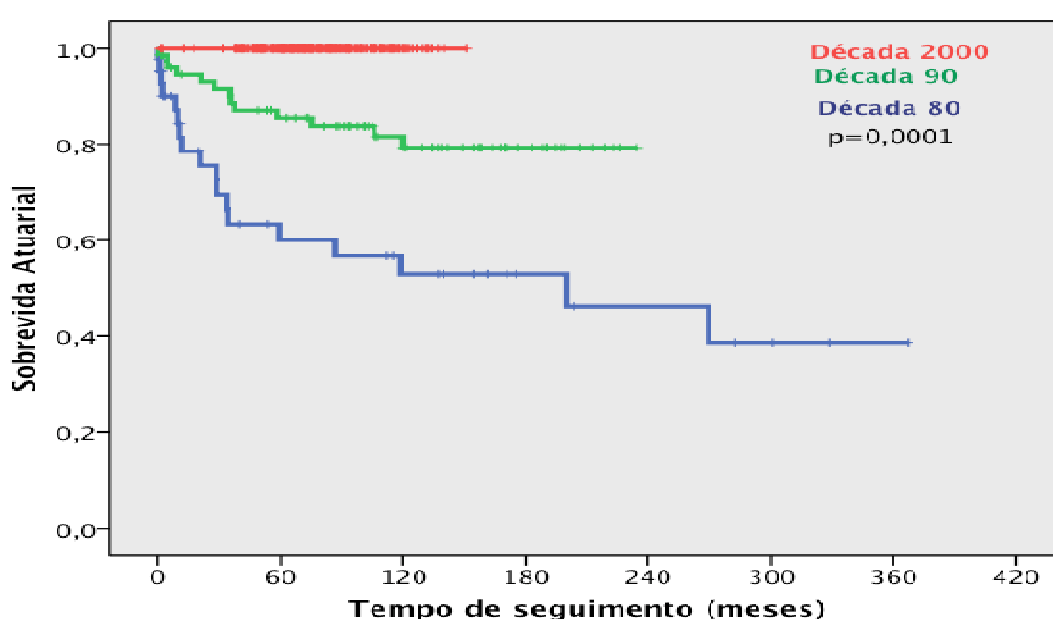


Figura 4 - Sobrevida específica por câncer de acordo com década de admissão para tratamento no A.C. Camargo Cancer Center.

Entre os fatores clínicos e demográficos, o gênero masculino foi diretamente relacionado com um pior prognóstico com taxas de sobrevida específica por câncer menores em 5, 10 e 20 anos ($p<0,01$) (Figura 5). As taxas de sobrevida câncer global foram de 86,8%, 84,4% e 38,7% respectivamente. Da mesma forma, quando os pacientes foram agrupados de acordo com a faixa etária nos grupos com idade menor ou igual a 60

anos e comparados com pacientes com idade superior a 60 anos observou-se taxa de sobrevida específica por câncer em 10 anos de 95,8% e 76%, respectivamente. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) (Figura 6). As taxas de sobrevida global foram de 95,2% e 73%, respectivamente.

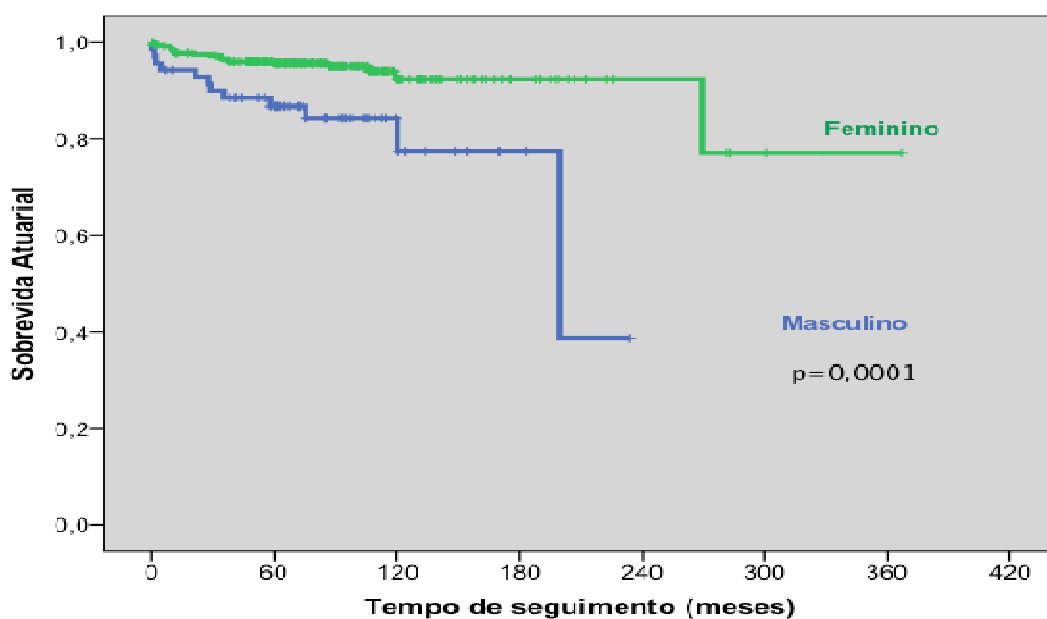


Figura 5 - Sobrevida específica por câncer de acordo com gênero dos pacientes.

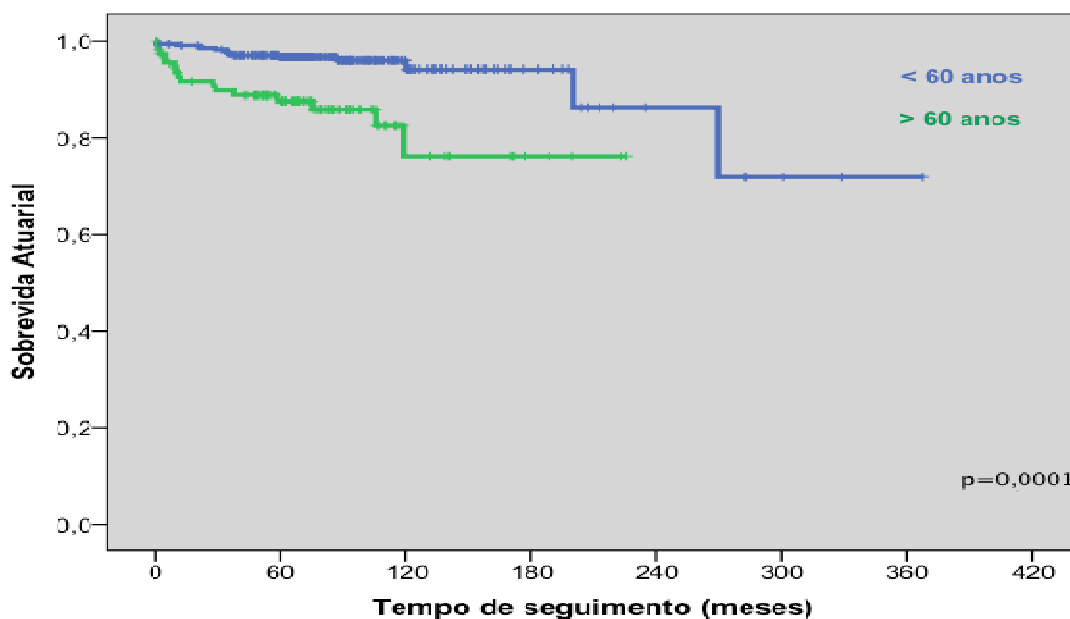


Figura 6 - Sobrevida específica de acordo com a faixa etária dos pacientes.

Outra variável clínica significativamente associada a sobrevida e prognóstico deste grupo de pacientes foi o estágio clínico (EC), onde os pacientes com doença em estádios iniciais (ECI e ECII) apresentaram diferença de sobrevida específica por câncer em 10 e 20 anos de 100%. Em comparação, os pacientes com doença em estágio avançado ECIII tiveram taxas de sobrevida de 94,4% e 0% em 10 e 20 anos, respectivamente. O grupo de pacientes com tumores em ECIV teve sobrevida câncer específica observada de 56,5% e 45,2% em 10 e 20 anos, respectivamente ($p < 0,01$) (Figura 7). As taxas de sobrevida global em 10 anos foram de 98,2%, 95,8%, 93,4% e 56,5% nos casos de tumores de estágio clínico I, II, III e IV, respectivamente.

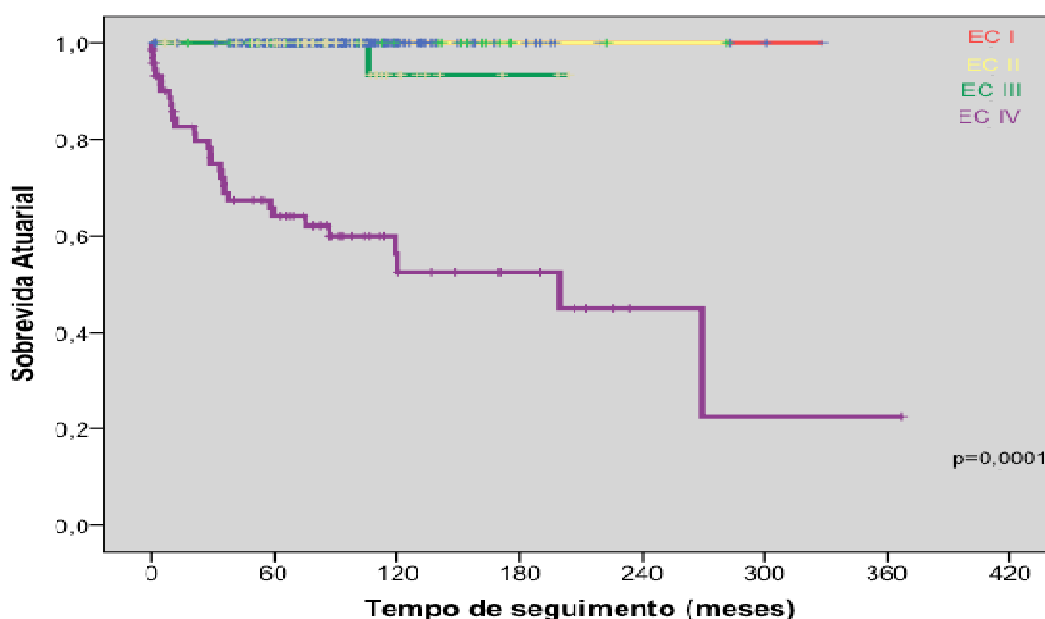


Figura 7 - Sobrevida câncer específica de acordo com estágio clínico (AJCC/2010).

A Tabela 7 apresenta os resultados de sobrevida de acordo com as características histopatológicas observadas. Os pacientes portadores de carcinomas papilífero e folicular apresentaram taxas de sobrevida câncer específica estatisticamente diferentes em 10 anos: 95,9% e 63,9%, respectivamente ($p < 0,001$). Outro importante fator estatisticamente associado a sobrevida câncer específica nesse grupo de pacientes foi o estadiamento patológico, onde os pacientes com tumores em estágio inicial (pT1-pT2) apresentaram sobrevida em 10 anos de 99,6 e 71,8 %, enquanto os pacientes com tumores em estágio avançado (pT3-pT4) apresentaram sobrevida em 10 anos de 89,8 % e 63,2%, respectivamente ($p < 0,001$). O comprometimento linfonodal patológico foi outro fator significativamente relacionado ao prognóstico desses pacientes com pacientes pN(-)

apresentando sobrevida em 10 e 20 anos de 91,6% e 91,6%, pN1a de 75% e 0%, pN1b de 72,4% e 0% respectivamente ($p<0,001$). O número de linfonodos positivos foi outro importante fator com o impacto no prognóstico deste grupo de pacientes, onde se observou que a presença de mais de 10 linfonodos positivos foi significativamente associada a um pior prognóstico ($p<0,001$) (Tabela 7).

Outros fatores histopatológicos associados ao prognóstico desse grupo de pacientes foram: Extensão extra-tireoideana, embolia vascular e linfática. Entretanto, fatores como multifocalidade e a presença de infiltração perineural não apresentaram quaisquer associação com o prognóstico. No grupo de pacientes com tumor com extensão extra-tireoideana a sobrevida câncer específica em 10 e 20 anos foi de 89,7% e 68,2%, respectivamente. Já no grupo de pacientes com tumores sem extensão extra-tireoideana a sobrevida câncer específica foi em 10 e 20 anos foi de 91,5% ($p=0.021$). A presença de embolia vascular foi estatisticamente associada a um pior prognóstico com sobrevida câncer específica em 10 e 20 anos de 80,5% e 46%, respectivamente; o que foi significativamente menor que a observada nos casos de tumores sem embolização vascular (95,9%), ($p<0,001$). Da mesma forma, os pacientes que apresentavam tumores com embolia linfática apresentaram um pior prognóstico com sobrevida câncer específica em 10 e 20 anos de 70,8% e 56,6%, comparados a sobrevida de 96,4% e 94,2% em pacientes com tumores sem embolia linfática ($p<0,001$). As taxas de sobrevida dos pacientes com pescoço estadiado como N0 e que não foram submetidos a esvaziamento cervical ou naqueles submetidos a este

tipo de procedimento mas com achados patológicos negativos (pN0) foi semelhante a observada naqueles com apenas comprometimento de linfonodos do compartimento central (pN1a). No entanto, pacientes com comprometimento de linfonodos das cadeias laterais ou do mediastino superior (pN1b) apresentaram significativa redução na taxa de sobrevida câncer específica (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise de sobrevida câncer específica de acordo com as variáveis histológicas estudadas.

<i>Variável</i>	<i>Categorias</i>	<i>Sobrevida câncer específica 10 a / 20a</i>	<i>p-valor</i>
Histologia	Carcinoma Papilífero Carcinoma Folicular	95,9/83,9 63,9/59,9	<0,001
Estádio pT	pT1 pT2 pT3 pT4	99,6/99,6 71,8/71,8 89,8/0 63,2/55,3	<0,001
Estádio pN	cN0 ou pN0 pN1a pN1b	91,6/91,6 75/- 72,4/-	<0,001
Ex. Extra-tireoideana	Não Sim	91,5/91,5 89,7/68,2	0,021
Emb. Vascular	Não Sim	95,9/95,9 80,5/46	<0,001
Emb. Linfática	Não Sim	96,4/94,2 70,8/56,6	<0,001
Inf. Perineural	Não Sim	94,6/92,6 100,0/0	0,601
Multifocalidade	Não Sim	91,6/89,8 90,4/67,8	0,279
Linfonodos Positivos	Não Sim	91,6/91,6 87,2/80,5	0,005
Nº de Linfonodos positivos	0 1 2-10 >10	91,2/91,2 100,0/100,0 93,1/0 60,6/0	<0,001
Bra ^{V600E}	Não Sim	83,9/0 80,5/73,2	0,459

O tipo de ressecção cirúrgica foi outro fator significativamente associado ao prognóstico destes pacientes. A sobrevida específica em 10 anos foi de 93% para os pacientes submetidos a ressecção completa do tumor (margens cirúrgicas patológicas livres – ressecção R0), 62,9 % para os submetidos a ressecção tipo "Shaving" (margem cirúrgica microscópica positiva – ressecção R1) e de 37,5% para ressecção incompleta com doença residual macroscópica (ressecção R2) ($p<0,001$) (Figura 8).

Na análise estratificada de sobrevida câncer específica do grupo de pacientes com carcinoma bem diferenciado com extensão extra-tireoideana (pT3 e pT4), foi observada uma melhor sobrevida no grupo de pacientes submetidos a ressecção completa do tumor com sobrevida em 10 anos de 94%, em comparação ao grupo de pacientes submetidos a ressecções tipo "Shaving" com sobrevida de 77% e sobretudo de ressecção cirúrgica incompleta com doença residual macroscópica que foi associado a um pior prognóstico, não se observando nenhum sobrevivente em 10 anos ($p<0,001$) (Figura 9).

No entanto nos pacientes com estágio pT4 não houve diferença na sobrevida livre de doença estatisticamente significativa quando foram submetidos a tratamentos cirúrgicos maiores e complexos quanto comparado a ressecção completa da lesão ($p=0,809$).

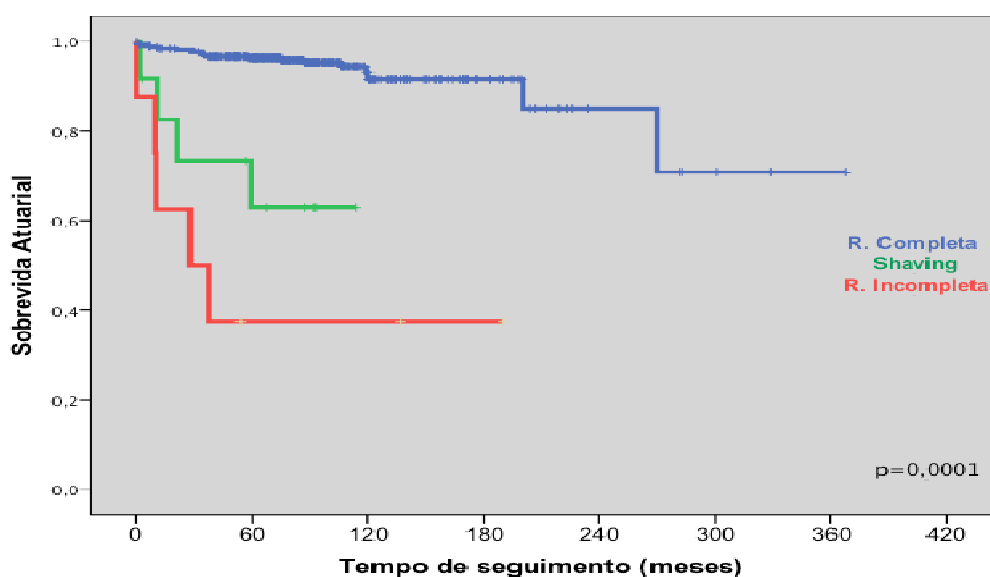


Figura 8 - Sobrevida câncer específica de acordo com o tipo de ressecção cirúrgica.

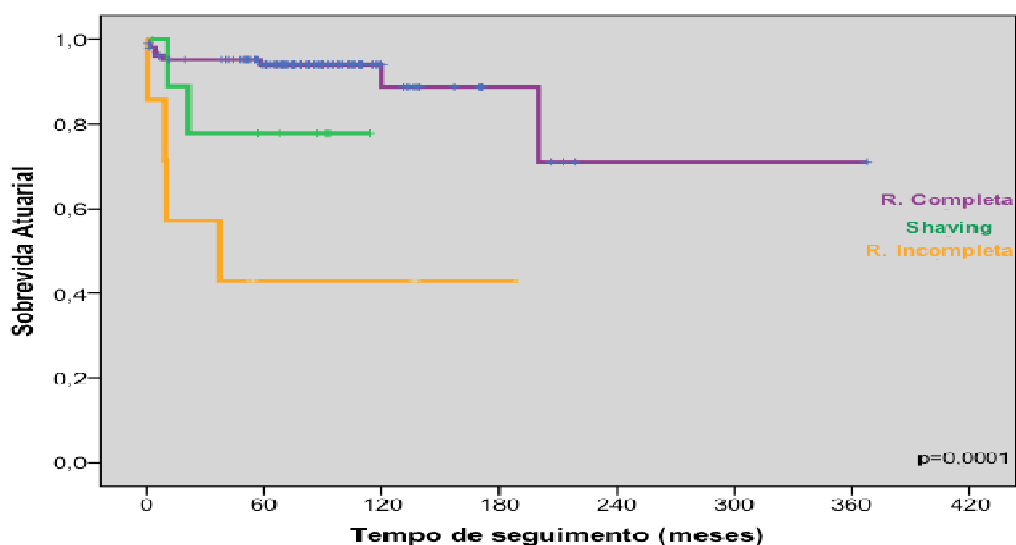


Figura 9 - Sobrevida câncer específica de acordo tipo de ressecção cirúrgica em pacientes com carcinoma diferenciado nos casos com extensão extra-tireoidiana.

O emprego de terapia adjuvante com iodo radioativo(I^{131}) não apresentou qualquer impacto na sobrevida dos pacientes que receberam esse tratamento quando comparado ao grupo de pacientes que não receberam, com sobrevida em 10 anos de 93,7% para o grupo que recebeu I^{131} e de 93,5 % para o grupo que não recebeu ($p=0,537$) (Figura 10). Do mesmo modo, no grupo de pacientes com tumores com extensão extra-tireoideana, o emprego de I^{131} também não se associou a mudanças no prognóstico ($p=0.409$) (Figura 11).

Por outro lado a dosagem de tireoglobulina estimulada menor do que 1 ng/dl foi significativamente associada a um melhor prognostico desses pacientes com sobrevida em 10 e 20 anos 100%, enquanto que pacientes com nível de tireoglobulina estimulada $> 1,0$ observou-se que a sobrevida câncer específica em 10 e 20 anos foi de 97% e 88,9% respectivamente ($p=0,036$) (Figura 12).

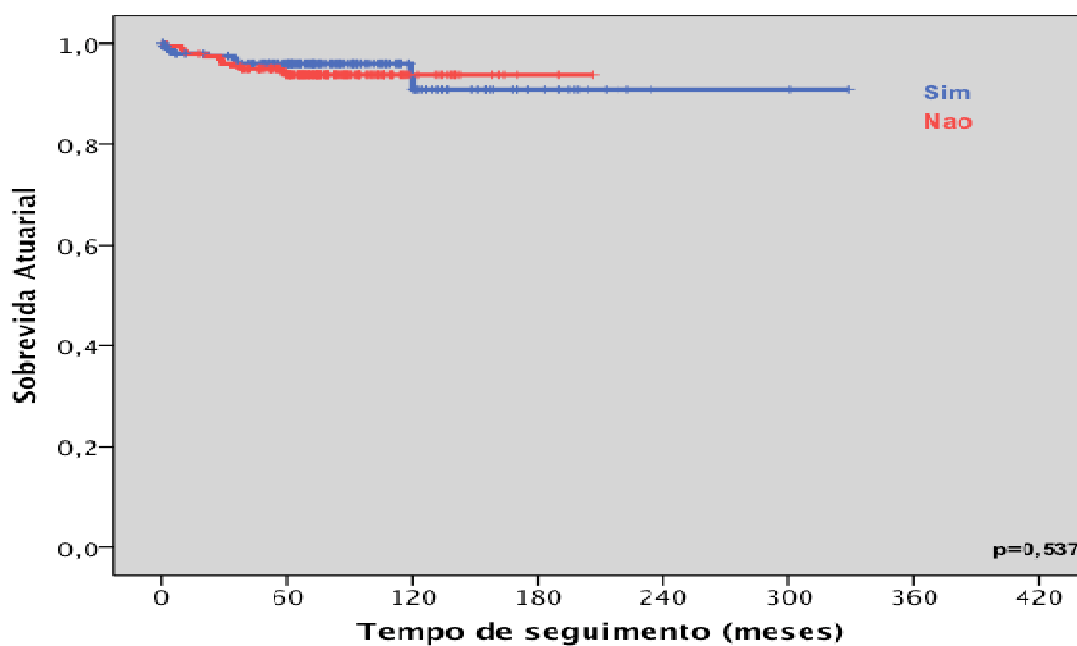


Figura 10 - Sobrevida especifica de acordo com o emprego ou não de terapia adjuvante com I¹³¹

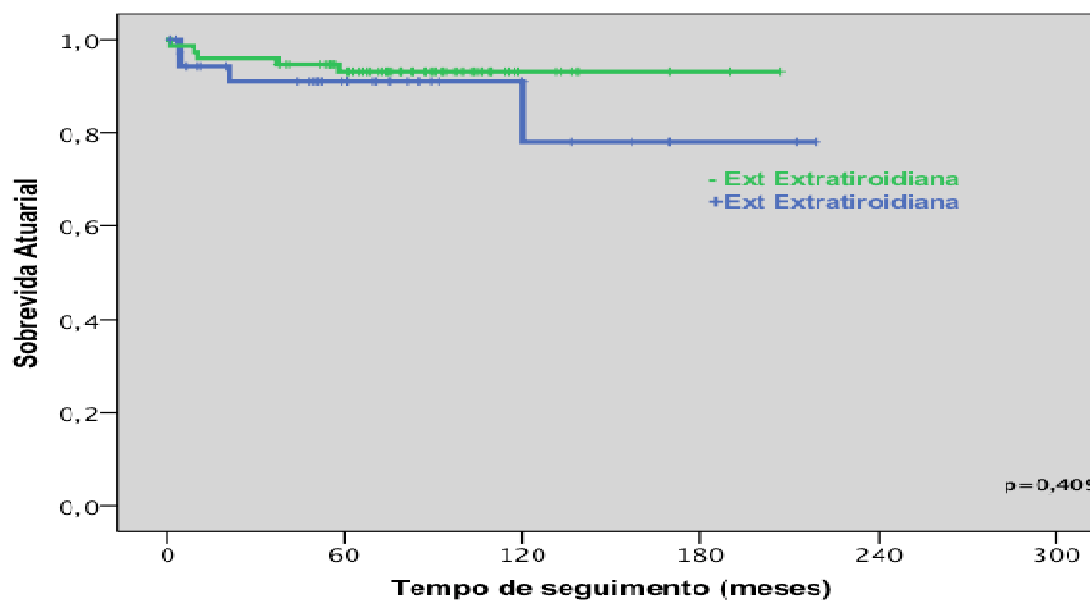


Figura 11 - Sobrevida especifica no grupo de pacientes com extensão extra tireoidiana de acordo com o emprego ou não de terapia adjuvante com I¹³¹.

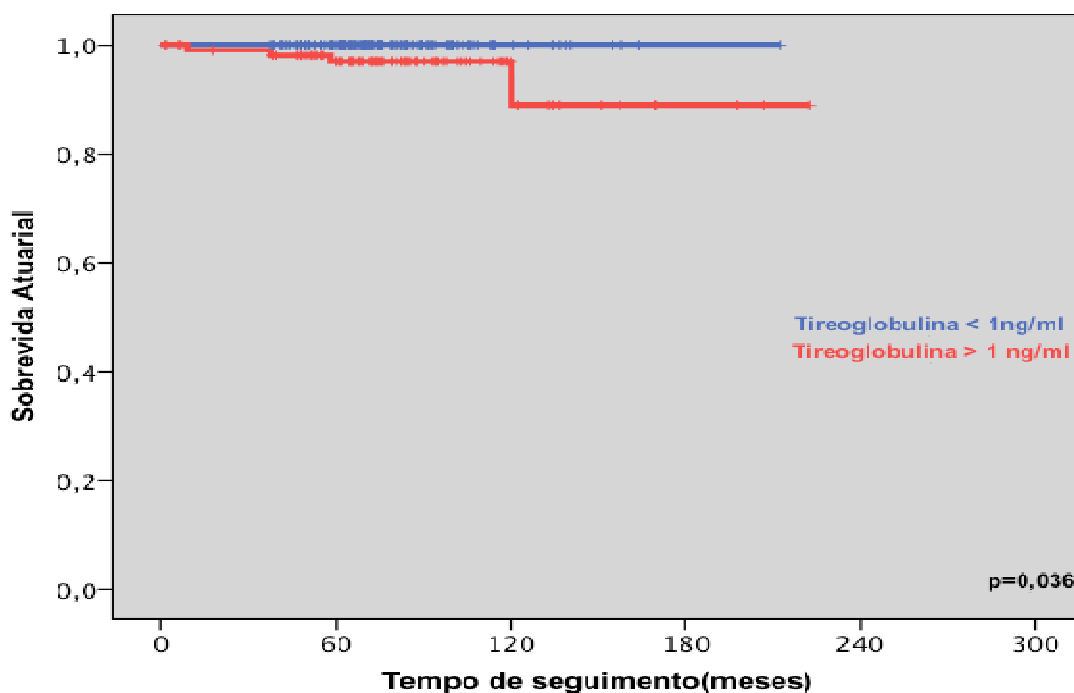


Figura 12 - Sobrevida câncer específica de acordo com a dosagem de tireoglobulina estimulada.

A quantificação da mutação de $\text{Braf}^{\text{V600E}}$ através pirosequenciamento foi avaliada em amostra de tumor de 67 pacientes. A presença da $\text{Braf}^{\text{V600E}}$ foi positiva em 42 pacientes (62,7%) e negativa em 25 pacientes (37,3%). A identificação da presença da mutação de Braf não se mostrou associada com o prognóstico dos pacientes, sem diferença estatisticamente significativa em relação a sobrevida câncer específica entre os dois grupos (negativo e positivo) (Figura 13).

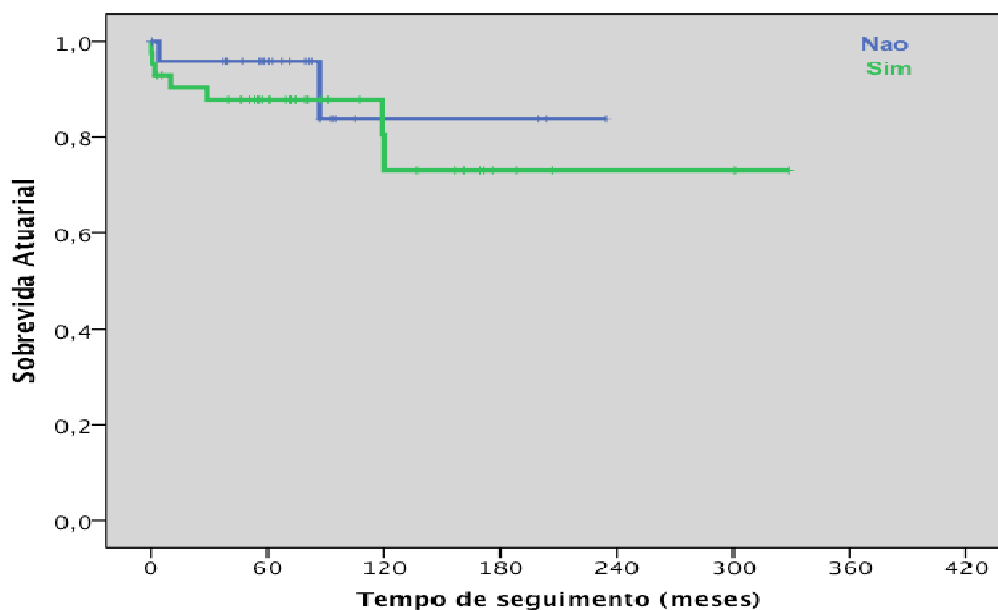


Figura 13 - Sobrevida câncer específica de acordo com a presença da mutação do $\text{Braf}^{\text{V600E}}$

Da mesma forma, a presença da mutação do BRAF não apresentou nenhuma associação significativa com o gênero ($p=0,426$), faixa etária ($p=0,405$), histologia do tumor ($p=0,269$), estágio pT ($p=0,288$) e pN ($p=0,136$), presença de extensão extra-tireoideana ($p=0,100$), embolia vascular ($p=0,180$), embolia linfática ($p=0,651$) e com a taxa de recorrência da doença ($p=0,622$). Já a ausência de multifocalidade foi associada a uma maior presença da mutação do BRAF nessa amostra ($p<0,001$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Expressão do Braf^{V600E} de acordo com as variáveis estudadas.

Variável	Categoria	Braf (%)		p
		Não	Sim	
Gênero	Masculino	6 (42,9)	8 (57,1)	0,426
	Feminino	19 (35,8)	34 (64,2)	
Faixa etária (anos)	< 60	17 (35,4)	31 (64,6)	0,405
	> 60	8 (42,1)	11 (57,9)	
pT	pT1	15 (45,5)	18 (54,5)	0,288
	pT2	0 (0,0)	7 (100,0)	
	pT3	8 (44,4)	10 (55,6)	
	pT4	2 (22,2)	7 (77,8)	
pN	pN0	23 (41,1)	33 (58,9)	0,136
	pN1	2 (18,2)	9 (81,8)	
Nº Linfonodos positivos	0	23 (39,7)	35 (60,3)	0,553
	1	0 (0,0)	2 (100,0)	
	2-10	1 (20,0)	4 (80,0)	
	>10	1 (50,0)	1 (50,0)	
Histologia	Carcinoma Papilífero	23 (39,7)	35 (60,3)	0,269
	Carcinoma Folicular	2 (22,2)	7 (77,8)	
Multifocalidade	Não	11 (23,4)	36 (76,6)	<0,001
	Sim	14 (70,0)	6 (30,0)	
Ex. Extra tireoidiana	Não	20 (43,5)	26 (56,5)	0,100
	Sim	5 (23,8)	16 (76,2)	
Em. Vascular	Não	22 (45,8)	24 (54,2)	0,180
	Sim	1 (16,7)	4 (83,3)	
Em. Linfática	Não	20 (43,5)	26 (56,5)	0,651
	Sim	3 (42,9)	4 (57,1)	
Inf. Perineural	Não	23 (43,4)	30 (56,6)	-
	Sim	23 (43,4)	30 (56,6)	
Recorrência	Não	23 (37,1)	39 (62,9)	0,622
	Sim	2 (40,0)	3 (60,0)	

A expressão de VEGF foi negativa em todos os casos estudados.

Durante o período de seguimento 33 pacientes (7,4%) apresentaram recorrência da doença (Quadro 3). O Intervalo livre de recorrência variou de 0,03 a 324,8 meses, com um tempo médio de 152,9 meses e mediano de 151,2 meses (5,6% dos pacientes apresentaram recorrência da doença após

120 meses de seguimento). A sobrevida livre de recorrência em 10 e 20 anos foi de 95,0% e 42,2%, respectivamente (Figura 14).

Quadro 2 - Características dos 33 pacientes com recidiva

<i>Paciente/Sexo/Idade</i>	<i>Estádio (pTpN)</i>	<i>Tipo Cirurgia</i>	<i>Esv. Cervical</i>	<i>Es. nível VI</i>	<i>Iodo131</i>	<i>Local</i>	<i>IL Rec.</i>	<i>Follow-Up</i>	<i>Situação de seguimento</i>
1F60	T3N0M1	TT Ampliada		Unilateral	Sim	Osso	115.90	87.47	1
2M54	T3N0M0	TT Ampliada			Sim	Local	134.77	109.13	1
3F60	T3N0M0	TT		Unilateral	Sim	Osso	130.27	110.23	1
4M62	T2N1bM0	TT	ECM Tipo III	Bilateral	Sim	Local	91.17	104.13	1
5M55	T1aN0M0	Lobo istmectomia				Local	76.57	96.27	1
6F76	T1aN0M0	TT			Não	Linfonodos ipsilaterais	55.97	82.13	1
7M56	T4aN1bM1	TT Ampliada	Níveis II-V (VJ+XI+M)	Bilateral	Sim	Fígado	73.10	74.17	1
8M45	T1aN1aM1	TT		Bilateral	Sim	Linfonodos ipsilaterais	65.73	62.90	2
9F52	T1aN0M0	TT			Não	Local	45.87	60.80	1
10F57	T1aN0M1	TT			Sim	Osso	47.80	69.27	2
11F50	T2N0M1	Totalização				Local	237.73	269.53	3
12F58	T3N0M1	TT				Osso	289.37	86.87	3
13F53	T4aN0M1	TT Ampliada			Sim	Osso	324.80	59.30	3
14F67	T4aN0M1	TT Ampliada				Osso	274.63	171.03	1
15M55	T3N1bM0	TT	ECM Tipo III	Unilateral		Pulmão e Osso	213.93	199.97	3
16M64	T3N0M0	TT Ampliada				Linfonodos bilaterais	203.37	6.57	1
17M56	T1aN1bM1	Totalização			Não	Linfonodos ipsilaterais	230.97	35.50	3
18M65	T1bN1aM0	TT			Não	Linfonodos ipsilaterais	249.23	114.67	1
19F58	T1aN0M1	TT			Não	Osso	162.67	111.83	1
20M49	T4aN1bM1	TT	ECM Tipo III Bilateral	Bilateral	Sim	Pulmão e Osso	185.83	93.47	1
21M53	T4aN1bM0	TT Ampliada	Níveis II-V (XI)	Unilateral	Não	Pulmão	94.77	234.17	2
22M54	T4bN1bM0	Lobo istmectomia	ECM Tipo III	Bilateral	Sim	Local	239.40	190.13	1
23F45	T2N1bM1	TT	Níveis II-IV	Unilateral	Não	Local	151.20	35.20	3
24M69	T3N0M1	TT				Osso	220.87	225.77	2

Cont/ Quadro 2

<i>Paciente/Sexo/Idade</i>	<i>Estádio (pTpN)</i>	<i>Tipo Cirurgia</i>	<i>Esv. Cervical</i>	<i>Es. nível VI</i>	<i>Iodo131</i>	<i>Local</i>	<i>IL Rec.</i>	<i>Follow-Up</i>	<i>Situação de seguimento</i>
25F64	T3N1aM0	TT Ampliada		Bilateral		Local	220.23	171.47	1
26M58	T4aN0M1	TT Ampliada		Bilateral	Não	Pulmão	15.57	21.30	3
27F57	T4aN0M1	TT		Bilateral	Sim	Pulmão	63.47	206.73	2
28F62	T4aN0M1	TT			Sim	Osso	201.50	55.20	2
29M78	T4bN0M1	TT			Sim	Local	120.87	27.63	3
30F48	T1aN0M0	Lobo istmectomia			Não	Local	192.97	129.67	1
31F49	T3N1aM0	TT		Bilateral	Sim	Local	167.37	73.87	1
32F63	T4aN1bM1	TT	ECM Tipo I	Unilateral	Sim	Osso	148.20	37.43	3
33F49	T1aN0M0	Lobo istmectomia				Local	15.10	149.70	1

TT = Tireoidectomia total, ECM = esvaziamento cervical modificado, situação de seguimento 1=Vivo sem doença , 2=Vivo com doença , 3= óbito .

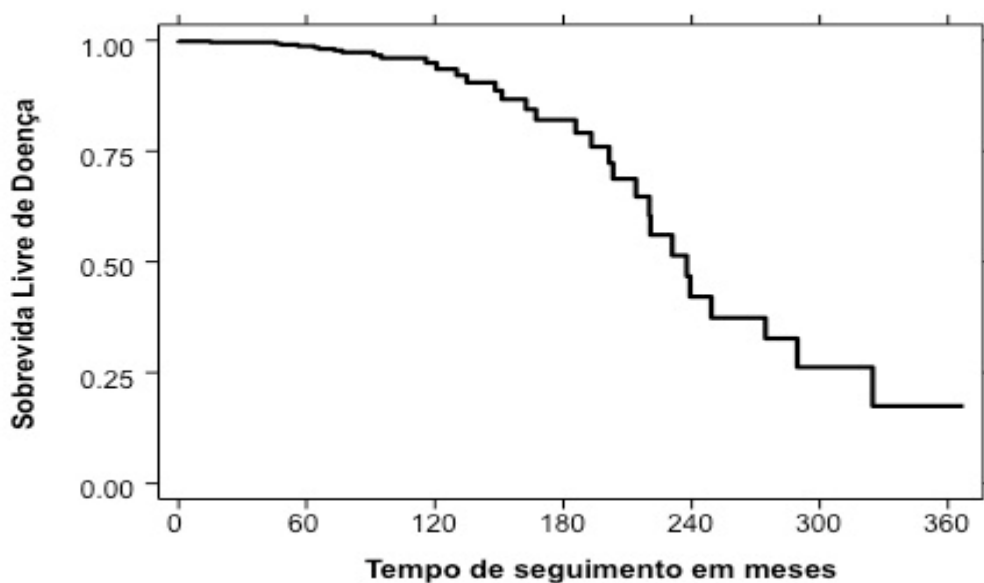


Figura 14 - Curva de sobrevida livre de recorrência

A taxa de sobrevida livre de recorrência da doença não apresentou correlação significativa com faixa etária ($p=0,080$) (Figura 15), infiltração perineural ($p=0,083$), extensão extra-tireoideana ($p=0,117$), tipo histológico ($p=0,261$), multifocalidade ($p=0,350$) e presença da mutação do $\text{Braf}^{\text{V600E}}$ ($p=0,687$) (Tabela 9).

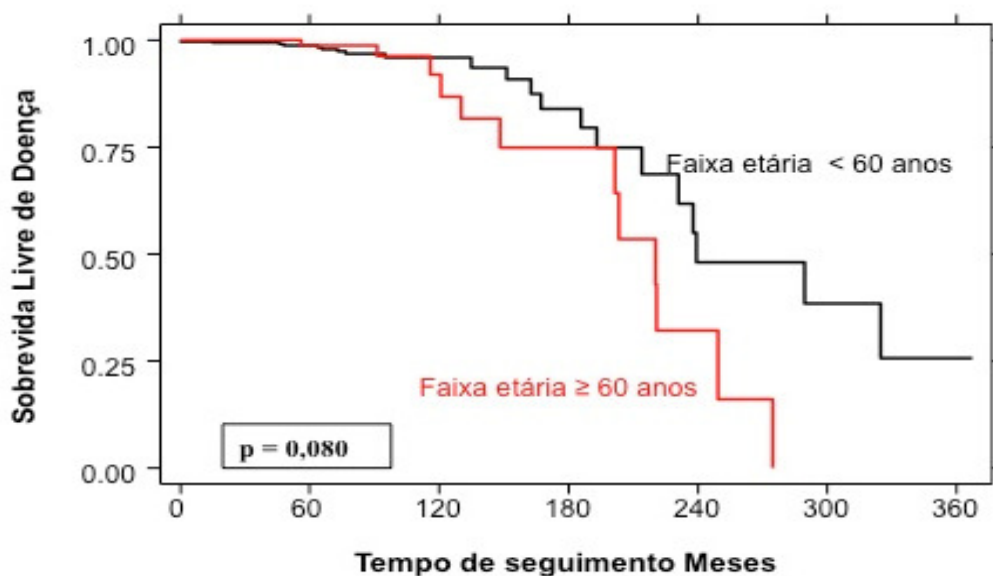


Figura 15 - Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com faixa etária

Por outro lado, a taxa de sobrevida livre de recorrência foi significativamente associada com o gênero ($p=0,001$) (Figura 16), com estágio pT ($p<0,019$) (Figura 17) e estágio pN ($p=0,002$) (Figura 18) e estágio pN por grupos ($p=0,006$), embolia vascular ($p=0,017$), embolia linfática ($p=0,017$), número de linfonodos positivos ($p<0,001$) (Tabela 9).

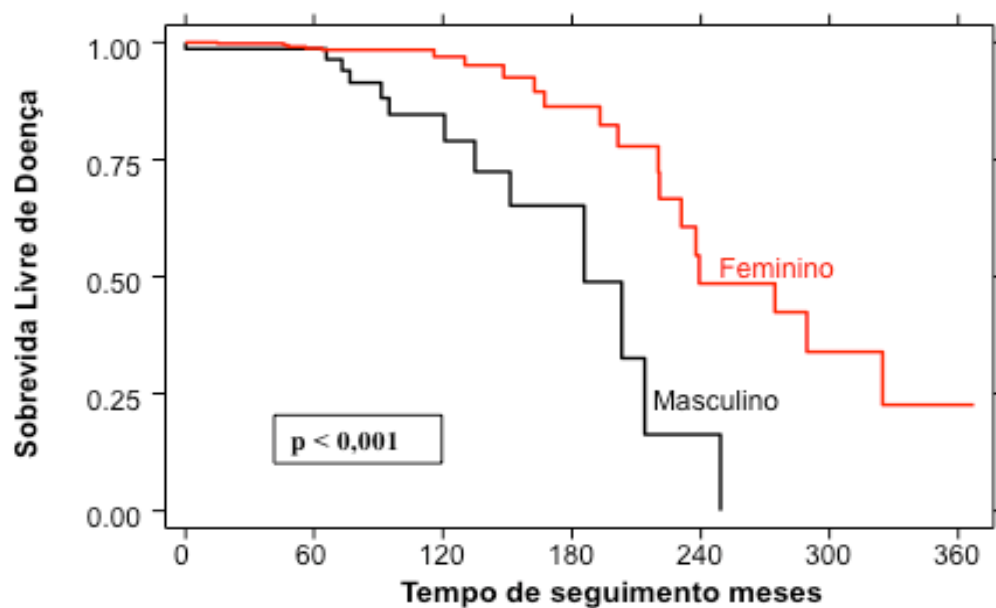


Figura 16 - Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com o gênero

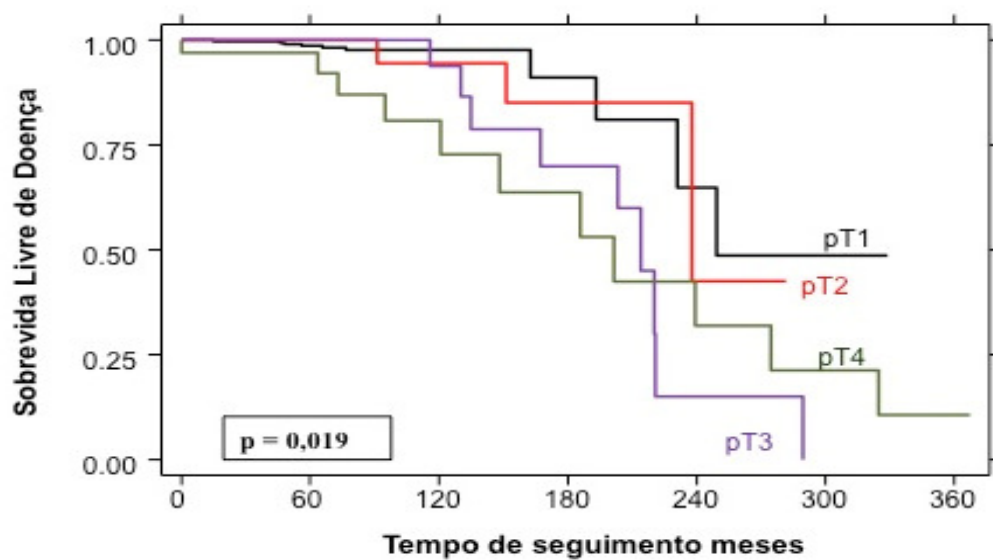


Figura 17 - Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com o estágio pT.

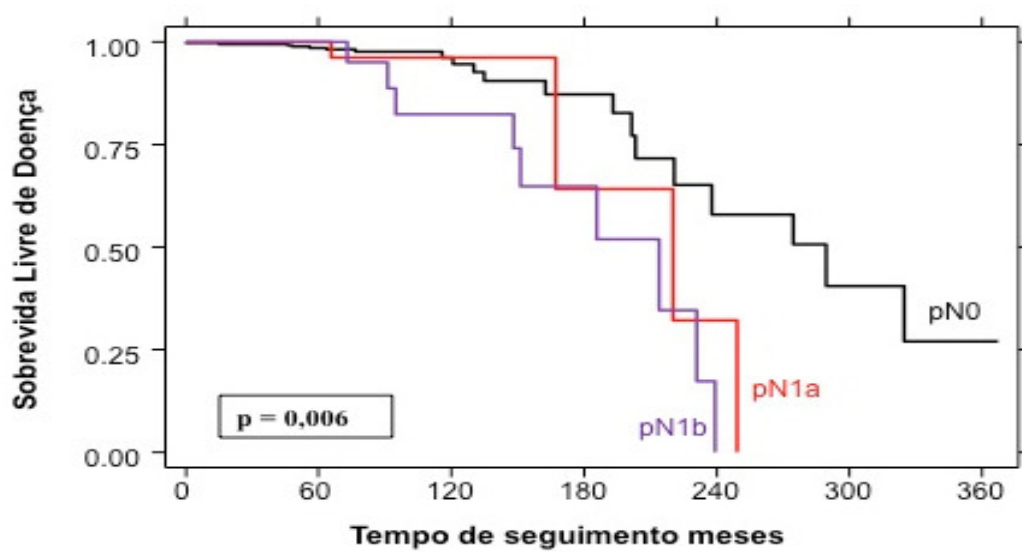


Figura 18 - Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com os grupo de linfonodos.

Tabela 9 - Probabilidade de sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis demográficas e histológicas estudadas.

Variável	Categorias	Probabilidade de Sobrevida		p-valor
		Livre de Doença (%)		
		10-anos	20-anos	
Sexo	Masculino	85,4	17,2	<0,001
	Feminino	97,1	48,6	
Faixa Etária (anos)	< 60	96,0	17,2	0,080
	≥ 60	92,0	48,6	
Década	1980	100,0	70,4	0,010
	1990	93,4	0,0	
	2000	93,3	-	
Histologia	Carcinoma Papilífero	95,1	48,8	0,261
	Carcinoma Folicular	91,1	27,8	
Estádio pT	pT1	97,6	64,1	0,019
	pT2	95,0	42,7	
	pT3	94,1	32,0	
	pT4	73,2	15,7	
Estádio pN	cN0 ou pN0	96,3	58,2	0,006
	pN1a	96,3	32,1	
	pN1b	82,9	0,0	
Ex. Extra-tireoideana	Não	96,2	53,7	0,117
	Sim	92,2	25,0	
Emb. Vascular	Não	95,9	58,6	0,017
	Sim	80,8	12,0	
Emb. Linfática	Não	95,1	63,6	0,017
	Sim	80,4	0,0	
Inf. Perineural	Não	94,5	55,9	0,083
	Sim	88,2	0,0	
Multifocalidade	Não	95,3	45,4	0,350
	Sim	94,2	34,9	
Linfonodos Positivos	Não	96,3	58,2	0,002
	Sim	89,6	11,9	
Nº de Linfonodos positivos	0	96,3	55,9	0,006
	1	100,0	0,0	
	2-10	90,4	38,4	
	>10	66,7	0,0	
Braf ^{V600E}	Não	84,6	84,6	0,687
	Sim	96,2	48,1	

De acordo com as variáveis terapêuticas a taxa de sobrevida livre de recorrência apresentou correlação significativa com o estágio clínico ($p=0,001$) (Figura 18) e uso de Iodo¹³¹ ($p=0,012$) (Figura 19). No entanto o valor da tireoglobulina ($p=0,109$) o tipo de ressecção cirúrgica não foram significativamente associadas com um aumento da taxa de sobrevida livre de recorrência ($p=0,145$) (Tabela 10).

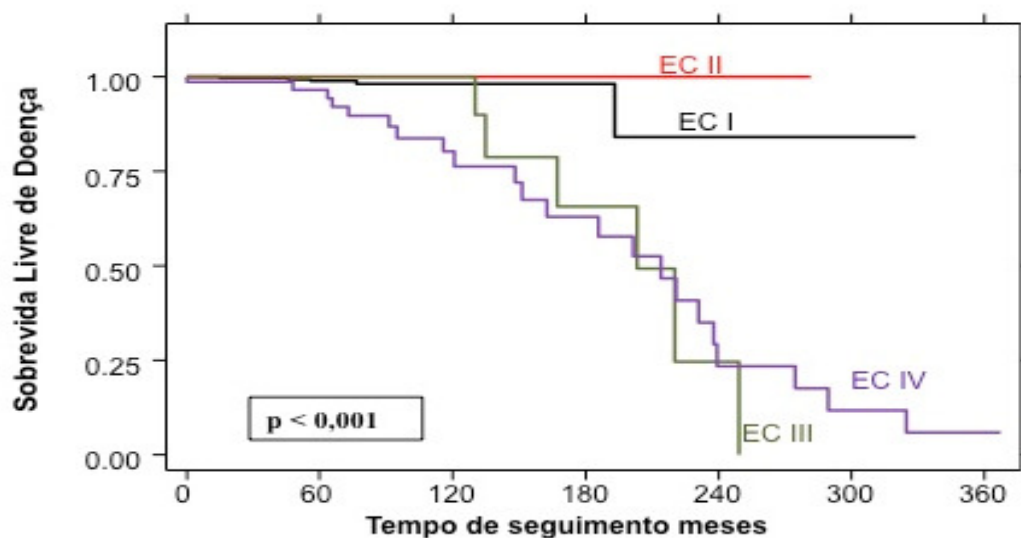


Figura 19 - Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com Estádio Clínico.

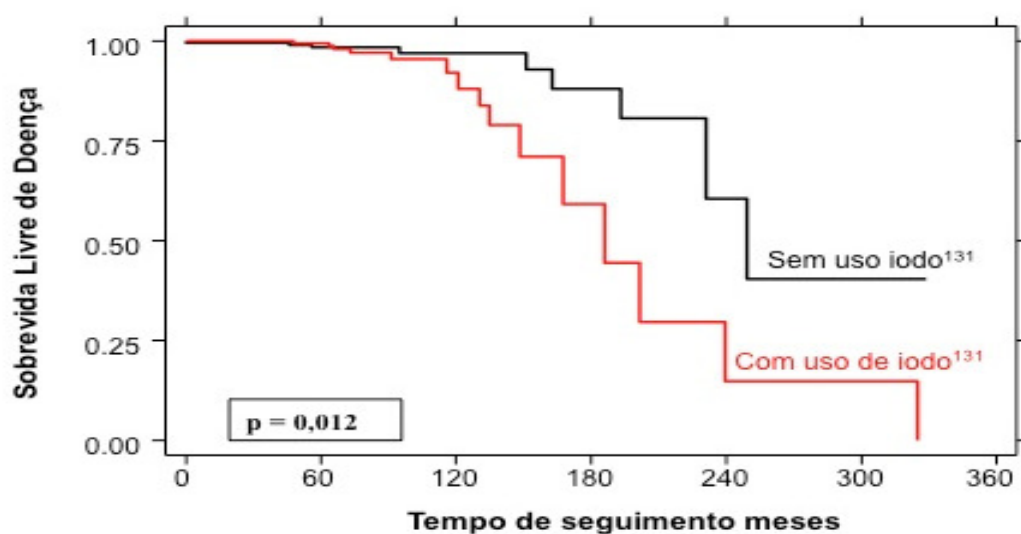


Figura 20 - Curva de sobrevida livre de recorrência de acordo com uso de ¹³¹I

Tabela 10 - Probabilidade de sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis de tratamento.

Variável	Categoria	Probabilidade de sobrevida Livre de doença (%)		p-valor
		10-anos	20-anos	
Ressecção Cirúrgica	Completa (R0)	95,0	45,9	0,145
	Shaving (R1)	90,5	45,2	
	Incompleta (R2)	75,0	0,0	
Complicações	Não	96,4	46,7	0,382
	Sim	91,5	33,1	
Estádio Clínico	1	98,2	81,8	<0,001
	2	100,0	100,0	
	3	100,0	25,0	
	4	80,3	23,6	
Tireoglobulina	<1ng/ml	100,0	100,0	0,109
	>1ng/ml	96,2	68,2	
Iodo ¹³¹	Não	97,2	59,6	0,012
	Sim	92,2	15,2	
ANT (grupo)	Risco Baixo	98,8	63,1	0,006
	Risco Intermediário	90,7	27,6	
	Risco Alto	85,7	21,4	

Os fatores idade, metástase linfonodal e o estágio pT apresentaram-se como preditores independentes na análise univariada nesta população, porém decidiu-se criar uma modificação da classificação TNM. Para evitar confusão com o TNM original, denominados esta classificação como o grupo ANT, aonde (A) idade, N (metástase linfonodal) e T (estádio pT que inclui extensão extra-tireoidiana), esses grupos criaram-se como:

ANT1 ou grupo de baixo risco (idade <60 anos, pT <T4 e pN =N0 ou N1a) ;
 ANT2 ou grupo de risco intermediário (idade ≥ 60 anos, pT< T4 e pN=N0 ou N1a; idade < 60 anos, T4 ou N1b) e ANT3 ou grupo de alto risco (idade ≥ 60 anos, pT =T4 ou pN =N1b).

Os pacientes que alocaram-se no grupo de risco baixo e intermediário amostraram sobrevida específica por doença significativa, sendo que a probabilidade de sobrevida específica em 10 e 20 anos do grupo ANT1 98,8% e 63,1% respectivamente e no grupo de alto risco a sobrevida específica em 10 e 20 anos foi de 85,7% e 21,4% (p=0,006).

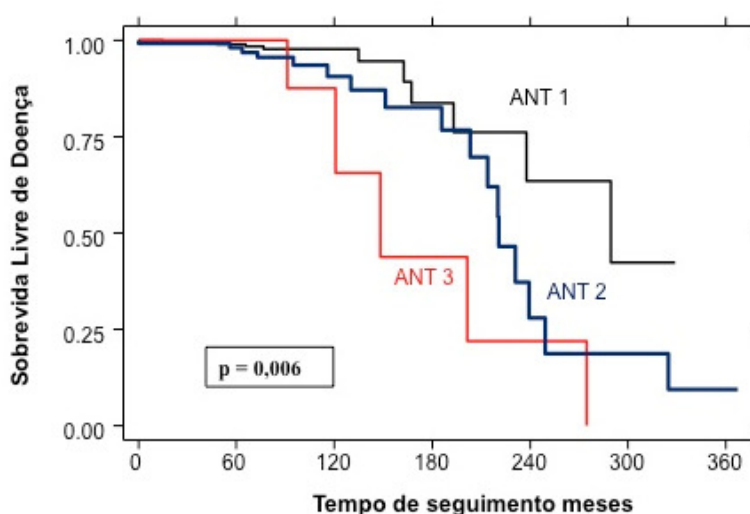


Figura 21 - Curva livre de recorrência de acordo com grupos de risco (ANT)

De acordo com os grupos de risco propostos neste estudo analisou-se o significado estatístico do uso de iodo radioativo entre os pacientes alocados nos diferentes grupos de risco sendo que não se associou a mudanças no prognóstico. ($p=0,285$). Os pacientes que foram alocados nos grupos ANT2 (risco intermediário) foram comparados entre os indivíduos do mesmo grupo de acordo ao uso de I^{131} sendo que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,961$). Do mesmo modo ANT3 (risco alto) ($p=0,683$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência em pacientes com estágio pT4 e de acordo com grupos de risco (ANT)

<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>Probabilidade de Sobrevida</i>		<i>p-valor</i>
		Livre de Doença (%) 10-anos	20-anos	
T4 e Shaving	16	88,2	44,1	0,809
T4 e Ressecção completa	10	70,0	46,7	
T4 e Ressecção Incompleta	7	75,0	0,0	
ANT2 com uso iodo	49	86,6	25,8	0,961
ANT2 sem uso iodo	56	91,4	40,3	
ANT3 com uso iodo	12	54,6	0,0 (17 anos)	0,683
ANT3 sem uso iodo	6	100,0 (8 anos)	-	

A análise multivariada demonstrou que entre as variáveis significativas na análise univariada apenas a faixa etária e a presença de metástase linfonodal foram variáveis independentes para predizer o risco de óbito pela doença. Pacientes com idade inferior a 60 anos sem metástase linfonodal apresentaram o melhor prognóstico. A Tabela 12 apresenta o

resultado da análise multivariada. Conforme resultados obtidos pelo modelo de regressão de COX uni e multivariado, as variáveis: faixa etária e pN mostram-se possíveis fatores prognósticos para doença específica. Sendo que pacientes com 60 ou mais de 60 anos mostram 4 vezes mais risco de óbito por câncer do que os de idade inferior a 60 anos, do mesmo modo os pacientes pN1b mostram aproximadamente 6 vezes mais chance de óbito por câncer específico do que os pN0.

Tabela 12 - Estimativa dos possíveis fatores prognósticos estimados através do Risco Relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (95% IC) obtidos pelo modelo de regressão de COX

Variável	Categoria	N	RR (95%IC) multivariado
Faixa etária (anos)	< 60	334	1,0 ref.
	≥ 60	111	4,35 (2,10 – 9,04)
pN	N0	378	1,0 ref.
	N1a	35	0,52 (0,07 – 3,91)
	N1b	32	6,07 (2,74 – 13,44)

5 DISCUSSÃO

Os carcinomas bem diferenciados são as neoplasias malignas mais frequentes da tireóide e, geralmente, apresentam crescimento lento e comportamento indolente, com metástase linfonodal sendo relatada ao diagnóstico em até 42% dos casos e metástases a distância em até 9% dos casos (SHAH et al. 1992; HAY et al. 1993; MAZZAFERRI 1993b; HUNDAHL et al. 1998; LEE e SOH 2010). Em nossa serie, observou-se que em um numero substancial de pacientes o diagnóstico foi feito pela presença de nódulo palpável na tireóide, correspondendo a 194 (46%) pacientes e em 19 (4,2%) pacientes o diagnóstico foi realizado pela presença de metástase linfonodal. Por outro lado, em 183 (41%) pacientes o diagnóstico foi realizado após o achado de nódulo assintomático em exame de imagem (ultrassonografia).

Embora os carcinomas bem diferenciados de tireóide sejam associados a um excelente prognóstico quando comparados a outros cânceres da cabeça e pescoço (MAZZAFERRI e JHIANG 1994), vários fatores prognósticos ligados ao paciente, características histopatológicas do tumor e variáveis relacionadas ao tratamento têm sido descritos associados a esse grupo de neoplasias. Entre esses, a idade tem sido relatada como um divisor de limites entre pacientes de bom e mau prognóstico (SHAHA et al. 1996; EDGE et al. 2010). Em nossa casuística estudamos somente pacientes com idade igual ou superior a 45 anos que correspondeu a um

grupo de 445 pacientes consecutivos tratados em uma única instituição terciária especializada em oncologia, situada fora das áreas geográficas onde foram descritos os modelos prognósticos descritos anteriormente.

O bom prognóstico atribuído a esse grupo de neoplasia é demonstrado pela excelente sobrevida específica pela doença em pacientes de baixo risco com idade menor do que 45 anos variando de 95% a 99% em 20 anos (CADY e ROSAI 1988; SHAHA et al. 1996, HUNDAHL et al. 1998). No entanto, no grupo de pacientes de alto risco com idade acima de 45 anos a sobrevida varia de 75 a 88 em 10 anos (SHAH et al. 1992, HUNDAHL et al. 1998, OYER et al. 2012). Em nosso estudo, a sobrevida global foi de 89,9% e 77,2 % em 10 e 20 anos, respectivamente. Já a sobrevida específica por câncer foi de 91,2% e 83,4% em 10 e 20 anos, respectivamente. Como em nossa casuística foram incluídos apenas pacientes com idade igual ou superior a 45 anos estabeleceu-se como ponto de corte a idade de 60 anos e observou-se que o grupo de pacientes com faixa etária superior a 60 anos foi associado a um pior prognóstico que aquele com idade entre 45 e 60 anos.

O gênero tem sido outro fator relatado associado ao prognóstico de pacientes com carcinoma bem diferenciado de tireóide em algumas casuísticas (SHAH et al. 1992; MAZZAFERRI e JHIANG 1994; SHAHA et al. 1996; HUNDAHL et al. 1998). Da mesma forma, em nossa amostra os pacientes do gênero masculino tiveram um pior prognóstico diferenças significativas nas taxas de sobrevida em 10 e 20 anos quando comparados as pacientes do gênero feminino.

DAVIS e WELCH (2006), analisando os bancos de dados do Surveillance, Epidemiology and End Results-SEER de pacientes portadores de carcinoma de tireóide, observaram que a incidência desse tipo de câncer vem crescendo progressivamente nas últimas 3 décadas nos Estados Unidos em consequência do crescente número de casos diagnosticados de carcinoma bem diferenciado, especialmente, do carcinoma papilífero. No entanto, observou-se que embora tenha havido mudanças na incidência de casos novos diagnosticados nas últimas 3 décadas, não houve alteração na taxa de sobrevida desse grupo de pacientes. Diferentemente do estudo referido, em nosso estudo a divisão da amostra de acordo com a década de tratamento demonstrou que o prognóstico foi melhor no grupo de pacientes tratados em décadas mais recentes. Talvez esse fato possa ser explicado pelo aumento do número de casos tratados em estágio inicial e pelo menor tempo de seguimento dos pacientes tratados na década de 2000 contribuindo para esse resultado, visto que a maioria dos casos apresenta recorrência da doença após 10 anos de seguimento.

A denominação carcinoma bem diferenciado da tireóide refere-se aos tipos e subtipos histológicos do carcinoma papilífero, folicular e o carcinoma de células de Hurthle. Sendo este último uma entidade rara e a vasta maioria dos casos relatada juntamente com o grupo de carcinomas foliculares (HEDINGER et al. 1988). A organização mundial da saúde (WHO) e AJCC consideram o carcinoma de células de Hurthle como uma variante do carcinoma folicular. No entanto, diversos estudos moleculares mostram que este subtipo histológico é mais parecido ao carcinoma papilífero

(BELCHETZ et al. 2002; EDGE et al. 2010). Em nossa casuística o carcinoma de Hurthle correspondeu a 1,8% dos casos e foram agrupados ao grupo dos carcinomas foliculares para análise. Embora os carcinomas papilífero e folicular sejam do ponto de vista histológico classificados e agrupados como carcinomas bem diferenciados da tireóide, vários estudos na literatura têm demonstrado diferença no prognóstico desses tumores (SHAHA et al. 1997, HUNDAHL et al. 1998, YUTAN e CLARK 2001). Em nossa amostra de estudo o tipo histológico folicular foi um fator independente associado a pior prognóstico com uma redução significativa nas taxas de sobrevida. Da mesma forma, outras series têm relatados resultados semelhantes com o carcinoma folicular associado a um pior prognóstico (SHAH et al. 1992, MAZZAFERRI e JHIANG 1994; EICHHORN et al. 2003).

A multifocalidade é um achado anatomopatológico freqüente em carcinoma bem diferenciado da tireóide, em especial ao carcinoma papilífero. A presença de multifocalidade tem sido descrita como um possível fator relacionado a um aumento no risco metástase linfonodal e de recorrência da doença (CUSHING et al. 2004; ITO et al. 2004; MACHENS et al. 2005; GIORDANO et al. 2010). Em nosso estudo a presença de multifocalidade não apresentou impacto nas taxas de recorrência e de sobrevida. Do mesmo modo, ITO et al. (2010) ao analisarem com técnica multivariada 5911 pacientes com carcinoma papilífero da tireóide não observaram impacto da multifocalidade no prognóstico. LEUNG et al. (2011), num estudo realizado em Boston, Massachusetts, incluindo 960 pacientes

com carcinoma diferenciado da tireóide relataram que a presença de multifocalidade não teve impacto significativo no risco de recorrência da doença e nas taxas de sobrevida. Do mesmo modo STEINMULLER et al. (2000) também já haviam relatado que a multifocalidade não foi um fator de impacto significativo na sobrevida dos pacientes com carcinoma papilífero, no entanto, ela teve impacto significativo na sobrevida dos pacientes com carcinoma folicular.

A presença de extensão extra-tireoideana têm sido relatada por todos os estudos de sistema de classificação de grupo de risco como um dos principais fatores prognósticos associados ao tumor (BYAR et al. 1979, HAY et al. 1987, CADY e ROSAI 1988; SHAH et al. 1992; HAY et al. 1993; SHAHA et al. 1994). Ela ocorre em 5 a 16% dos casos de carcinoma bem diferenciado da tireóide e sua presença está associada a um pior prognóstico e um aumento significativo no risco de morte (ANDERSEN et al. 1995; KOWALSKI e GONCALVES FILHO 2002). Na nossa casuística a extensão extra-tireoideana foi detectada na análise histológica em 27,7% dos pacientes e a sua presença foi associada a um pior prognóstico com sobrevida específica por câncer significativamente menor. ITO e MIYAUCHY (2012) relatam que a extensão extra-tireoideana deveria ser avaliada de acordo com os achados transoperatórios. Eles relataram que a extensão mínima aos tecidos peritireoideanos e para o músculo esterno-tireóideo não são fatores prognósticos significantes. Da mesma forma, McCAFFREY et al. (1994), relatam que a infiltração dos músculos pré-tireoideos e do nervo laríngeo recorrente não tem efeito significativo na sobrevida. ANDERSEN et

al. (1995), em um estudo realizado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova York estudando pacientes com carcinoma bem diferenciado de tireóide observaram que a presença de extensão extra-tireoideana em pacientes com idade até 45 anos quando tratados com ressecção completa não apresentou impacto na sobrevida, porém em pacientes com idade superior a 45 anos a presença de extensão extra-tireoideana foi significativamente associada a um pior prognóstico mesmo quando submetidos a ressecção completa do tumor. CODY e SHAH (1981) relataram uma taxa de sobrevida de 64% em 15 anos em 32 pacientes tratados por carcinoma diferenciado da tireóide com extensão extra-tireoidiana. KOWALSKI e GONÇALVES FILHO (2002), relataram que a presença ou não de invasão do músculo, nervo laríngeo recorrente, traquéia e esôfago não foram estatisticamente significativas na determinação das taxas de sobrevida dos pacientes.

Em nossa casuística a presença de embolia vascular foi evidenciada em 27 casos (6%) e a associação dessa foi significativamente associada a um maior risco de recorrência da doença e um pior prognóstico com sobrevida significativamente inferior. HOLLER et al. (2009), relataram que a presença de embolia vascular foi um fator significativamente associado a um risco alto de morte em pacientes com idade acima de 45 anos. CODY e ROSAI (1988) e GIORDANO et al. (2010) relataram que os pacientes com embolia vascular neoplásica tiveram taxas de sobrevida menor e estatisticamente significativa.

A embolia linfática foi uma das características histológicas encontradas em 29 (7%) pacientes em nossa casuística e de acordo com a análise estatística a presença desta foi associada a uma maior taxa de recorrência da doença e, consequentemente, a redução significativa nas taxas sobrevida em univariada. KOO et al. (2010), relataram que invasão linfo vascular, multifocalidade e linfonodos centrais positivos ipsilaterais foram significativos no risco de metástase linfonodal central contralateral.

A presença de infiltração perineural foi evidenciada em tumor de 11(3%) pacientes e associação dessa não apresentou impacto na taxa de recorrência da doença nem no prognóstico desses pacientes em análise univariada.

Na nossa série de pacientes a presença de metástase linfonodal teve impacto significativo no risco de recorrência e no prognóstico. HARWOOD et al. (1978), também relataram que os pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide com metástase linfonodal tiveram significativamente maior risco de recorrência. EDGE et al. (2010), descrevem na classificação do TNM a presença de linfonodos cervicais positivos como um fator de risco independente para recorrência em todos os pacientes maiores que 45 anos com carcinoma folicular e papilífero, embora a mortalidade relacionada com a doença não estivesse influenciada por esse parâmetro. MAZZAFERRI e JHIANG (1994), num estudo com 1355 pacientes seguidos por 40 anos, relataram que a presença de metástase linfonodal correlaciona-se significativamente com alta taxa de recorrência em 30 anos, independente do subtipo de câncer. HARWOOD et al. (1978) relataram que pacientes

idosos e metástase linfonodal tem pior prognóstico de sobrevida. Num outro estudo relatado por SCHEUMANN et al. (1994) confirmaram uma diminuição da sobrevida em pacientes com linfonodos positivos, mesmo quando controlados para idade, invasão tumoral e metástase a distância. Na nossa série de pacientes a presença de linfonodos positivos laterais (pN1b) teve impactos significativos no risco de recorrência e nas taxas de sobrevida. Esses achados concordam com aqueles obtidos por ITO et al. (2005), no qual relatam que o nível N1b comprometido foi um fator prognóstico independente que afeta a sobrevida livre de doença e sobrevida por causa específica. WANG et al. (2004) relataram que apenas 3% dos pacientes clinicamente estadiados como N0 tiveram doença diagnosticada em linfonodos das cadeias laterais do pescoço e que os fatores de risco para recorrência nestes sítios bem como redução das taxas de sobrevida incluíam pacientes idosos e portadores de tumores maiores que 4 cm.

É muito raro encontrar pacientes com evidência clínica de doença lateral sem envolvimento do compartimento central, mas metástase salteadas podem acontecer. Metástase linfonodal lateral tem correlação geralmente está associada a metástase no compartimento central do pescoço (LEE et al. 2008). Um aspecto importante na análise dos dados dos nossos pacientes que foram pN+ foi o fato que aqueles que tinham >10 linfonodos positivos tiveram impacto significativo no risco de recorrência e pior prognóstico de sobrevida. ITO et al. (2007) relataram que a sobrevida livre de doença dos pacientes pN1b positivos é significativamente menor daquela dos pacientes pN1a quando: os linfonodos são maiores que 3 cm; 5

ou mais de cinco linfonodos positivos estão presentes no compartimento lateral; ou presença de infiltração extra nodal. CADY e ROSAI (1988), relataram que existe uma relação linear entre o aumento do número de linfonodos metastáticos e incremento da mortalidade em pacientes idosos devido aumento no risco de recorrência. Esse achados são completamente diferentes em pacientes jovens com carcinoma diferenciado da tireóide onde 10% deles tiveram mais que 10 linfonodos positivos e nenhum deles morreu pela doença depois de um tempo prolongado de seguimento.

DE MEER et al. (2012), relataram num estudo realizado na Holanda, que avaliou 99 pacientes com metástase linfonodal, o número de linfonodos positivos ou presença de extensão extranodal não teve impacto significativo relacionado ao risco de recorrência nem com pior sobrevida câncer específica. O único fator que teve impacto significativo na taxa de recorrência e sobrevida câncer específica na análise multivariada foi a presença de linfonodos positivos no compartimento lateral.

No nosso estudo demonstrou-se que os pacientes com tumores em estádios patológicos III e IV foram significativamente associados a maior risco de recorrência e pior prognóstico de sobrevida. Existindo uma relação inversamente proporcional entre o estágio clínico e o risco de recorrência e prognóstico de sobrevida.

SCHEUMANN et al. (1994), relataram num estudo com 342 pacientes, aqueles com tumores em estágio pT maior tiveram um incremento na mortalidade e risco de recorrência, sendo que o estágio pT4 foi o fator mais importante e o único fator significativo na determinação das

taxas de sobrevida. A taxa de recorrência e mortalidade aumenta significativamente em pacientes com o linfonodos positivos (pN+). No entanto, de acordo com a faixa etária, os pacientes com tumores pT4 com idade acima de 45 anos não apresentaram incremento cumulativo no risco de recorrência em pacientes pN+. Somente nos casos de tumores dos estádios pT1 a pT3 demonstrou-se um incremento significativo no risco de recorrência e de mortalidade nos pN+ quanto comparado aos pN- em pacientes mais jovens. CUSHING et al. (2004) relataram que o fator prognóstico mais importante para predizer risco de recorrência e pior sobrevida foi a presença de tumor diagnosticado em estágio avançado. VERBURG et al. (2013) relataram que a sobrevida relativa é significativamente reduzida em pacientes com tumores em estágio IVa e IVc. Eles relatam que o uso prático do estágio IVb é limitado, devido a que em décadas passadas encontravam-se muitos pacientes com tumores primários extensos e ausência de metástase a distância.

A cirurgia é a principal modalidade terapêutica empregada no tratamento do carcinoma bem diferenciado de tireóide. No entanto, a extensão da tireoidectomia depende da presença ou não de extensão extra-tireoideana do tumor e da associação ou não de metástase linfonodal cervical (BILIMORIA et al. 2007). A tireoidectomia total é, em geral, o tratamento padrão para pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide com doença localizada na tireóide, com exceção do microcarcinoma (COOPER et al. 2009) e de tumores localmente invasivos (McCAFFREY et al. 1994; ANDERSEN et al. 1995; KOWALSKI e GONCALVES FILHO 2002;

ITO e MIYAUCHI 2009). Em nossa amostra a tireoidectomia total foi o procedimento realizado na maioria dos pacientes (71%). Vários estudos demonstram que pacientes submetidos originalmente a hemitireoidectomia são posteriormente submetidos a totalização e que a incidência de carcinoma no lobo remanescente varia entre 35% e 55% (KIM ES et al. 2004).

A presença de extensão extra-tireoideana e o padrão de invasão local do tumor determina a extensão e o tipo de ressecção cirúrgica. Em tumores localmente invasivos pela presença de extensão extra-tireoideana a extensão da cirurgia está diretamente relacionada ao grau de invasão das estruturas locais e da ressecabilidade do tumor. Em nossa casuística 123 (27,6%) dos pacientes apresentavam algum grau de extensão extra-tireoideana e, nessa amostra, a ressecção completa foi associada a uma sobrevida significativamente maior em comparação aos casos submetidos ressecção tipo “Shaving” e ressecção incompleta.

(McCAFFREY et al. (1994) relataram um estudo de 262 pacientes portadores de carcinomas papilíferos de tireóide localmente invasivos tratados entre 1940-1990 na Mayo Clinic. Neste estudo observaram que os pacientes submetidos a ressecção completa e tipo “Shaving” apresentaram sobrevida similares e a invasão de estrutura com nervo laríngeo recorrente quando ressecado completamente não foi um fator de impacto na sobrevida dos pacientes. No entanto, invasão de estruturas como traquéia e esôfago foram independentes fatores determinante de uma pior sobrevida.

KOWALSKI e GONÇALVES FILHO (2002) estudaram 46 pacientes portadores de carcinoma diferenciado da tireóide localmente invasivo e não observaram diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes que foram submetidos a ressecção completa e aqueles que foram submetidos a ressecção “tipo Shaving” associado ao tratamento adjuvante com I-131. Além disso, a presença ou não de invasão do músculo, nervo laríngeo recorrente, traquéia e esôfago não foram estatisticamente significativas na determinação das taxas de sobrevida dos pacientes.

De acordo com TUTTLE et al. (2011), o uso de iodo radioterapia no tratamento dos carcinomas diferenciados da tireóide pode se dividir em três categorias: dose de ablação, terapia adjuvante e terapia de doença macroscópica. Embora a iodoterapia seja universalmente empregada como terapia adjuvante a cirurgia no tratamento de pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide de elevado risco para recidiva, o seu emprego é controverso pela falta de estudos prospectivos que possam melhor definir o real papel e seleção dos pacientes (COOPER et al. 2009). Em nosso estudo, a iodoterapia adjuvante a cirurgia foi realizada em 44,2% dos pacientes e o seu emprego não representou diferença significativa em relação ao prognóstico desses pacientes. Embora o uso de terapia adjuvante com I¹³¹ não tenha demonstrado significância prognóstica em nossos pacientes, não significa que o uso dela não tenha um impacto significativo nas taxas de recorrência da doença, provavelmente nosso achado deva-se a que entre as décadas de tratamento houve diferenças nas indicações e limitações devido aos lugares a onde se realizava esse tipo de

terapia. Em dois de nossos pacientes que se apresentaram com metástase linfonodal e metástase óssea, como recorrência da doença no seguimento, não existiam dados que suportem se eles fizeram tratamento adjuvante com iodo radioativo porem, eles foram classificados sem tratamento com I^{131} mas eles tinham indicação absoluta de tratamento adjuvante.

Uma meta-análise concluiu que o iodo radioativo diminui o risco de recorrência local e metástase em pacientes que foram submetidos a tireoidectomia por carcinoma diferenciado da tireóide, mas os dados de mortalidade não são conclusivos (SAWKA et al. 2004). No entanto, outros estudos demonstram benefício do emprego iodo radioativo em pacientes com alto risco de recorrência ou óbito. Com isso, é importante que haja uma análise crítica do real benefício requerido para determinar quando o risco de recorrência é suficientemente alto para indicar-se a terapia adjuvante com iodo e desse modo evitar um supertratamento e suas complicações. Na ausência de estudos randomizados e prospectivos para uma análise mais precisa dessas variáveis, as recomendações de tratamento são baseadas em grandes estudos clínicos retrospectivos, cada um com suas vantagens e desvantagens e preconceitos de tratamento (TUTTLE et al. 2011).

SYWAK et al. (2006) relataram num estudo com pacientes portadores de carcinoma papilífero e tumores maiores que 1 cm que foram submetidos a esvaziamento do compartimento central além da tireoidectomia total tiveram níveis de tireoglobulina estimulada baixos no pós operatório. Esses pacientes tiveram um alto percentual de tireoglobulina indetectável em 6 meses de seguimento. Portanto, na opinião dos autores, o esvaziamento do

compartimento central poderia diminuir a carga de seguimento por recorrência em alguns pacientes.

LEE et al. (2013) relataram que os níveis de tireoglobulina estimulada pós operatória ≤ 2 ng/ml dosada no momento da ablação com I^{131} , combinado com ultrassom do pescoço negativo, 6 a 12 meses depois do tratamento ablativo com I^{131} pode predizer com acurácia a ausência de doença pelo menos nos pacientes de risco baixo e intermediário. Em nossa casuística os pacientes que apresentavam níveis de tireoglobulina estimulada menor que 1 ng/ml foi associada com risco de recorrência menor e sobrevida significativamente maior.

VAISMAN et al. (2010) relatam num estudo prospectivo com 104 pacientes, sendo que 56 deles eram pacientes de baixo risco (subtipo histológico não agressivo de carcinoma papilífero da tireóide, T1-T2 N0 M0) com níveis de tireoglobulina estimulada ≤ 1 ng/ml que não foram tratados com iodo radiativo, nenhum paciente teve recorrência depois de 3,3 anos de seguimento. ROSARIO et al. (2012) confirmaram os achados anteriores com um número maior de pacientes com período médio de seguimento de 3,7 anos. A determinação dos níveis de tireoglobulina estimulada no momento da ablação com I-131 parece se útil para predizer a condição de os pacientes estarem livres de doença, embora o número de estudos que avaliem um número maior de pacientes e um seguimento mais prolongado são necessários para confirmar esse achado.

Não foi possível em nossa casuística estabelecer a relação do VEGF como fator prognóstico. Causou-nos surpresa a negatividade da

imunoexpressão de VEGF nos casos estudados, apesar da execução da investigação ter sido conduzida por equipe com larga experiência. Possivelmente o fato de algumas amostras serem antigas e o uso de formol tamponado não fosse rotina naquela época explique parcialmente estes achados. Futuramente os blocos de parafina desses pacientes serão revistos e o procedimento repetido.

ITOH et al. (2010), relataram que o VEGF é fortemente expresso nos carcinomas bem diferenciados da tireóide que nos tumores foliculares benignos, embora não tenha sido expressado nos carcinomas anaplásicos, os quais são tumores extremamente indiferenciados. Existem diferenças na sensibilidade dos métodos de ensaio utilizados ou certos fatores de confusão como trombospondina-1, endostatin etc., nos tecidos que poderiam afetar os resultados. Pesquisas adicionais são necessárias para resolver essas discrepâncias.

LENNARD et al. (2001), relataram que o tamanho do tumor está relacionado com a expressão do VEGF em crianças e adultos jovens, mas esses achados não tem sido confirmados por estudos realizados em adultos. Embora não tenha sido relacionado ao tamanho do tumor a imunoexpressão do VEGF é importante para predizer a presença de linfonodos, metástase a distancia e sobrevida livre de doença. A expressão não é apenas incrementada em tumores tireoidianos, mas tem significância prognóstica. O risco de recorrência e metástase tem sido demonstrada com o incremento da expressão do VEGF (KLEIN et al. 1999; LENNARD et al. 2001).

Braf é uma quinase e um ativador potente da via MAPK que contribui

grandemente na gênese tumoral, proliferação, apoptose, sobrevida das células. A mutação do Braf tem sido detectada em várias neoplasias malignas humanas e o *hot-spot* da mutação é a transversão de Tiamina – Adenina no nucleotídeo 1799 (T1799) no exon 15, resultando na substituição de valina por glutamato no resíduo 600 (V600E) (GARNETT e MARAIS 2004). Alguns autores sugerem que o papel principal da mutação do Braf está na regulação dos genes de remodelação da matriz extracelular que pode disparar a migração celular e invasão, resultando em aumento da agressividade tumoral (NUCERA et al. 2009).

A mutação tem sido detectada exclusivamente em carcinoma papilífero da tireóide e sua prevalência varia de 28% a 83% (KIM KH et al. 2004). Estudos realizados em países ocidentais e alguns países asiáticos demonstraram que o prognóstico do carcinoma papilífero com mutação Braf foi significativamente pior que aqueles que não apresentavam esta alteração genética (KIM KH et al. 2004; FUGAZZOLA et al. 2006).

Na nossa série, a presença da mutação do Braf^{v600E} foi detectada em 62,7% dos casos analisados e ela não foi significativamente associada a um maior risco de recorrência da doença e nem pior prognóstico de sobrevida.

FERNANDEZ et al. (2013) relataram que a presença da mutação do Braf^{v600E} foi associada significativamente com as características histológicas, de multifocalidade, extensão extra tireoidiana e tamanho do tumor. Dados que não concordam com os nossos achados. Embora parece haver consenso que a mutação do Braf reflete significativamente um caráter agressivo dos carcinomas papilífero nos países ocidentais e alguns asiáticos

(KIM KH et al. 2004; NUCERA et al. 2009). No nosso estudo não se obtiveram esses resultados relatados na literatura internacional devido provavelmente ao numero limitado de casos, além de serem os mais recentes, com menos tempo de seguimento. A casuística deve ser aumentada e os pacientes seguidos por mais tempo para que uma reavaliação desses dados possa ser realizada.

Embora a cirurgia da glândula tireóide seja considerada entre os procedimentos cirúrgicos mais seguros na prática moderna, uma variedade de complicações podem acontecer. A taxa de mortalidade e morbidade são extremadamente baixas. Geralmente as complicações graves ocorrem em menos que 2% dos casos submetidos a tireoidectomias. Estas complicações podem ser divididas como complicações metabólicas e não metabólicas sendo que as mais importantes estão diretamente relacionadas ao trauma do nervo laríngeo recorrente, laríngeo superior e das glândulas paratireoides. Outra complicação da cirurgia tireóidea é o hematoma pós operatório o qual acontece entre 6 e 24 horas depois da cirurgia, considerando que pode levar a aumento na pressão do compartimento central e obstrução da via aérea. Pneumotorax acontece raramente e frequentemente é associado com procedimentos ampliados que implica dissecação subclavicular. Fistulas quilosas poderiam acontecer na maioria das vezes no lado esquerdo, mas usualmente são auto limitadas com drenagem adequado (LAI et al. 2010).

As complicações significativas mais frequentes da tireoidectomia são hiperparatireoidismo e trauma do nervo laríngeo recorrente a qual acontece

mais frequentemente depois da tireoidectomia total. A hipocalcemia sintomática transitória depois da tireoidectomia total ocorre em aproximadamente 7 a 25% dos casos, mas a hipocalcemia permanente é menos comum ainda (variando de 0,4% a 13,8%). O hipoparatiroidismo clínico transitório depois da cirurgia é comum (BURGE et al. 1998). As taxas de dano do nervo laríngeo recorrente e de hipoparatiroidismo foram de 3% e 2,6% respectivamente depois da tireoidectomia total e 1,9% e 2% depois da tireoidectomia subtotal no estudo de UDELSMAN et al. (1996). PATTOU et al. (1998) relatam que a hipocalcemia acontece em 5,4% dos pacientes imediatamente depois da tireoidectomia total, persistindo apenas em 0,5% dos pacientes um ano depois. No entanto, HASSANAIN e WEXLER (2010), relatam incidência de 3,4% de trauma ao longo prazo do nervo laríngeo recorrente e 1,1% de hipocalcemia permanente. Na nossa casuística a taxa de complicações geral foi de 28%, sendo que o dano permanente ao nervo laríngeo recorrente foi de 3% e de hipocalcemia permanente foi de 3,4%. A taxa de lesão permanente do nervo laríngeo recorrente é igual que na série reportada por UDELSMAN et al. (1996), mas a taxa de hipoparatiroidismo permanente é ligeiramente maior. Um total de 36 pacientes (8%) da nossa casuística cursou com hipoparatiroidismo clínico transitório. A taxa de mortalidade pós operatória foi de 0,4%. Na nossa série de pacientes a ocorrência de complicações não foi associada com risco de recorrência maior nem com alteração das taxas de sobrevida.

Na análise multivariada identificamos as variáveis independentes que afetam significativamente a sobrevida específica por doença. Foram elas a

faixa etária e metástase linfonodal. Com base nesses achados, testamos uma modificação do sistema de classificação TNM. De acordo com a nossa análise dos 445 pacientes os pacientes com idade superior a 45 anos, as taxas de sobrevida específica pela doença em 20 anos nos casos de tumores em estádios clínicos I, II, III e IV foram de 100%, 100%, 0% e 45,2%, respectivamente. De acordo com nossa modificação da faixa etária no nosso sistema de classificação proposto (ANT) obtivemos que a sobrevida específica em 20 anos para os grupos de baixo e intermediário risco foram de 63,1% e 27,6% respectivamente. No grupo de alto risco a sobrevida específica foi de 21,4% em 20 anos ($p=0,006$). De acordo com essa análise, constatamos que a sobrevida específica por doença é claramente alterada, porém nossos achados sugerem que poderia se estratificar o fator de risco mais importante em carcinoma diferenciado da tireóide (idade) em 60 anos para uma melhor avaliação da sobrevida dos pacientes idosos.

De acordo com análise dos dados clinico-patológicos e terapêuticos podemos dizer que os achados histopatológicos mais importantes para prever taxas de sobrevida menor e maior taxa de recorrência em pacientes idosos são: extensão extra tireoidiana, invasão vascular e linfática, presença de um estágio pT avançado e a presença de metástase linfonodal, por tanto o tratamento cirúrgico continua sendo o tratamento padrão no câncer diferenciado da tireoide, embora o tratamento de pescoço deve se realizar por indicação terapêutica e não eletiva, o tratamento do pescoço deve se realizar de forma minuciosa já que segundo nossos achados o número de

linfonodos influi significativamente na sobrevida. De acordo com a estratificação da idade, segundo a nossa análise acreditamos que subdividir a idade em pacientes idosos apresenta um melhor benefício devido a que permite nos predizer com mais acurácia o risco de óbito por doença, porém podemos identificar quais são os pacientes com maior risco e que precisam de tratamento mais agressivo e tratamento adjuvante para melhorar as taxas de sobrevida e diminuir a taxas de recorrência.

Este estudo identificou um conjunto de variáveis com importância prognóstica em indivíduos com mais de 45 anos de idade, portadores de carcinomas diferenciados de tireóide. Além da faixa etária, destaca-se o papel prognóstico das metástases linfonodais. Uma melhor avaliação pré operatória com uso de ultrassonografia cervical pode melhorar o estadiamento e o planejamento terapêutico. Não existem evidências na literatura para suportar a indicação de esvaziamentos cervicais eletivos, mesmo nesta população. O papel de marcadores moleculares no prognóstico necessita ser investigado em uma série maior de pacientes.

6 CONCLUSÕES

- Os principais fatores determinantes na redução das taxas de sobrevida dos pacientes com mais de 45 anos, portadores de carcinoma diferenciado da tireóide foram: faixa etária (maior que 60 anos) e metástase em cadeias linfonodais laterais ou mediastino superior (pN1b).
- O carcinoma folicular associou-se a alta taxa de mortalidade, mas ele foi diagnosticado em pacientes idosos e com doença avançada.
- Mutação de Braf foi estudada em 67 casos e não mostrou associação com o prognóstico.
- O papel prognóstico da imunoexpressão de VEGF não pode ser analisada porque todos os casos foram negativos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. **Am J Surg** 1995; 170:467-70.

Belchetz G, Cheung CC, Freeman J, Rosen IB, Witterick IJ, Asa SL. Hurthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2002; 128:237-40.

Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients. **J Surg Oncol** 1998; 68:237-41.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. **Ann Surg** 2007; 246:375-84.

Bottger T, Klupp J, Gabbert HE, Jungiger T. Prognostically relevant factors in papillary thyroid cancer. **Med Klin (Munich)** 1991; 86:76-82.

Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, Conway MJ, Qualls CR. Risks of complication following thyroidectomy. **J Gen Intern Med** 1998; 13:24-31.

Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. **Eur J Cancer** 1979; 15:1033-41.

Cady B, Rosai R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. **Surgery** 1988; 104:947-53.

Cody HS, Shah JP. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer: 22 year's experience at Memorial Sloan-Katterring Cancer Center. **Am J Surg** 1981; 142:480-3.

Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49:503-9.

Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid** 2009; 19:1167-214.

Cushing SH, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma. **Laryngoscope** 2004; 114:2110-5.

Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. **Nature** 2002; 417:949-54.

Davis L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002, **JAMA** 2006; 295:2164-7.

de Araujo-Filho VJ, Alves VA, de Castro IV, et al. Vascular endothelial growth factor expression in invasive papillary thyroid carcinoma. **Thyroid** 2009; 19:1233-7.

de Meer SG, Dauwan M, de Keizer B, Valk GD, Borel Rinkes IH, Vriens MR. Not the number but the location of lymph nodes matters for recurrence rate and disease-free survival in patients with differentiated thyroid cancer. **World J Surg** 2012; 6:1262-7.

Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. **Curr Opin Oncol** 2008; 20:59-65.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. **AJCC cancer staging manual**. 7th ed. New York: Springer; 2010. Thyroid; p.87-96.

Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. **Thyroid** 2003; 13:949-58.

Fugazzola L, Puxeddu E, Avenia N, et al. Correlation between B-RAFV600E mutation and clinic pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italia study and review of the literature. **Endocr Relat Cancer** 2006; 13:455-63.

Fellmer PT, Sato K, Tanaka R, et al. Vascular endothelial growth factor-C gene expression in papillary and follicular thyroid carcinoma. **Surgery** 1999; 126:1056-61.

Fenton C, Patel A, Dinauer C, Robie DK, Tuttle RM, Francis GL. The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. **Thyroid** 2000; 10:349-57.

Fernandez IJ, Piccin O, Sciascia S, et al. Clinical Significance of BRAF Mutation in Thyroid Papillary Cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2013; 148; 6: 919-25.

Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. **Cancer Cell** 2004; 6:313-9.

Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. **Clin Otolaryngol** 2010; 35:118-24.

Harwood J, Clark O, Dunphy J. Significance of Lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. **Am J Surg** 1978; 136:107-12.

Hassanain M, Wexler M. Conservative management of well-differentiated thyroid cancer. **Can J Surg** 2010; 53:109-18.

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, MacConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. **Surgery** 1987; 102:1088-95.

Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. **Surgery** 1993; 114:1050-7; discussion 1057-8.

Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. **Histological typing of thyroid tumors.** 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1988. (World Health Organization International Histological Classification of Tumours).

Holler T, Theriault J, Payne RJ, Clark J, Eski S, Freeman JL. Prognostic factors in patients with multiple recurrences of well-differentiated thyroid carcinoma. **J Oncol** 2009; 2009:650340.

Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. **Cancer** 1998; 83:2638-48.

Ito T, Seyama T, Mizuno T, et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinoma of the thyroid gland. **Cancer Res** 1992; 52:1369-71.

Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? **World J Surg** 2004; 28:1115-21.

Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastasis in the lateral compartment as indicator of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** 2005; 29:917-20.

Ito Y, Miyauchi A, Jikuzono T, et al. Risk Factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping. **World J Surg** 2007; 31:838-48.

Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and Therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. **Endocr J** 2009; 56:177-92.

Ito Y, Ichihara K, Masouka H, et al. Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** 2010; 34:2570-80.

Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan based on data of Kuma Hospital. **J Thyroid Res** 2012; 2012:973497.

Itoh A, Iwase K, Jimbo S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and presence of angiovascular cells in tissues from different thyroid disorders. **World J Surg** 2010; 34:242-8.

Jebreel A, England J, Bedford K, Murphy J, Karsai L, Atkin S Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors expression and micro vascular density in benign and malignant thyroid diseases. **Int J Exp Pathol** 2007; 88:271-7.

Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. **Curr Probl Surg** 1994; 31:933-1012.

Kato MA, Fahey TJ. Molecular markers in thyroid cancer diagnostics. **Surg Clin North Am** 2009; 89:1139-55.

Katoh R, Miyagi E, Kawaoi A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEFG) in human thyroid neoplasms. **Hum Pathol** 1999; 30:891-7.

Kim ES, Kim TY, Koh JM, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004; 61:145-8.

Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. **Yonsei Med J** 2004; 45:818-21.

Kim S, Wei JP, Braveman J, Brams D. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. **Arch Surg** 2004; 139; 4:390-4.

Klein M, Picard E, Vignaud JM, et al. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. **J Endocrinol** 1999; 161:41-9.

Koo BS, Choi EC, Park YH, Kim EH, Lim YC. Occult contralateral central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma with unilateral lymph node metastasis in the lateral neck. **J Am Coll Surg** 2010; 210:895-900.

Kowalski LP, Gonçalves Filho J. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. **Head Neck** 2002; 24:340-4.

Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAF^{V600E} mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid micro carcinoma. **Radiology** 2009; 253:854-60.

Lai SY, Mandel SJ, Weber RS. Management of thyroid neoplasms. In: Flint P, Haughey BH, Lund VJ, et al. editors. **Cummings: otolaryngology head and neck surgery**. 5th ed. St.Louis: Mosby; 2010. p.1450-72.

Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. **Ann Surg** 2010; 251:114-9.

Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of I¹³¹ ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Surgery** 2013 Mar 8. pii:S0039-6060(12)00756-8.

Lee SH, Lee SS, Jin SM, Kim JH, Rho YS. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma. **Laryngoscope** 2008; 118:659-62.

Lennard CM, Patel A, Wilson J, et al. Intensity of Vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. **Surgery** 2001; 129:552-8.

Leung AM, Dave S, Lee SL, Campion FX, Garber JR, Pearce EN. Factors determining the persistence or recurrence of well-differentiated thyroid cancer treated by thyroidectomy and/or radioiodine in the Boston, Massachusetts area: A retrospective chart review. **Thyroid Res** 2011; 4:9.

Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastases (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82:3553-62.

Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. **Cancer** 2005; 103:2269-73.

Mack WJ, Preston-Martin S. Epidemiology of thyroid cancer. In: Fagin JA, editor. **Thyroid cancer**. Boston: Kluwer Academic; 1998. p.1-25.

Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. **Am J Med** 1981; 70:511-8.

Mazzaferri EL. Management of the solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993a; 328:553-9.

Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Samaan N, editors. **Endocrine tumors**. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1993b. p.278-333.

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term Impact of initial surgery and medical therapy of papillary and follicular thyroid cancer. **Am J Med** 1994; 97:418-28.

McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. **Head Neck** 1994; 6:165-72.

[NCI] National Cancer Institute. **Previous version: SEER cancer statistics review 1975-2004.** 2007. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/> [2013 jun 01].

Nucera C, Goldfarb M, Hodin R, Parangi S. Role of B-Raf (V600E) in differentiated thyroid cancer and preclinical validation of compounds against B-Raf (V600E). **Biochim Biophys Acta** 2009; 1795:152-61.

Oyer SL, Smith VA, Lentsch EJ. Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2012; 147:221-6.

Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. **Cancer incidence in five continents.** Lyon: IARC; 1992. (IARC Scientific Publication, n° 120, v. VI).

Pasieka JL, Zedenius J, Auer G, et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. **Surgery** 1992; 6:1154-9.

Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. **World J Surg** 1998; 22:718-24.

Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. **Atlas of tumor pathology: tumors of the thyroid gland.** Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 1992. (Third series - fascicle 5).

Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low- risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. **Thyroid** 2012; 22:1140-3.

Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albreksten G, Søreide O, Varhaug JE. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. **Eur J Surg** 1992; 158:583-9.

Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:3668-76.

Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic Significance and surgical management of loco regional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. **World J Surg** 1994; 18:559-67; discussion 567-8.

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998; 338:297-306.

Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. **Am J Surg** 1992; 164:658-61.

Shah J. **Head and neck surgery oncology**. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2003. Thyroid and parathyroid gland; p.395-437.

Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. **Surgery** 1994; 116:6:1036-40.

Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. **Ann Surg Oncol** 1996; 3:534-8.

Shaha AR, Shah JP, Loree TR, Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. **Am J Surg** 1997; 174:474-6.

Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. **Laryngoscope** 2004; 114:392-402.

Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. **Endocr Relat Cancer** 2009; 16:17-44.

Sobin LH, Wittekind CH. **TNM Classificação dos tumores malignos**. 6^a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. Glândula tireóide; p.56-60.

Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82:3741-7.

Steinmuller T, Klupp J, Rayes N, et al. Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Surg** 2000; 166:29-33.

Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. **Surgery** 2004; 35:139-48.

Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. **Surgery** 2006; 140:1000-5; discussion 1005-7.

Tran HS, Johnston LE, Chang DC, Bouvet M. A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. **Surgery** 2012; 2:145-51.

Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A, et al. Down regulation of p27KIP1 and Ki67=Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into Prognostically relevant categories. **Am J Surg Pathol** 1999; 23:678-85.

Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. **Cancer Control** 2011; 18:89-95.

Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** 1996; 20:88-93.

Vaisman A, Orlov S, Yip J, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. **Head Neck** 2010; 32:689-698.

Verburg FA, Mader U, Tanase K, et al. Life expectancy is required in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2013; 98:172-80.

Vriens MR, Schreinemakers JMJ, Suh I, Guerrero MA, Clark OH. Diagnostic markers and prognostic factors in thyroid cancer. **Future Oncol** 2009; 5:1283-93.

Wada N, Nakayama H, Suganuma N, et al. Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extra thyroid extension. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92:215-8.

Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2004; 130:110-3.

Wells SA Jr, Santoro M. Targeting the RET Pathway in thyroid cancer. **Clin Cancer Res** 2009; 15:7119-23.

Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. **J Adolesc Health** 2003; 6:405-15.

Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. B-raf Mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:6373-9.

Yutan E, Clark OH. Hurthle cell carcinoma. **Curr Treat Options Oncol** 2001; 2:331-5.

Anexo 1 - Sistema de classificação (AJCC) TNM do Carcinoma diferenciado da Tireóide

Tumor Primário (T)	Definição
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidencia do Tumor
T1	Tumor de até 2 cm no maior diâmetro e limitado a tireóide.
T1a	Tumor de 1 cm ou menor limitado a tireóide.
T1b	Tumor maior que 1 cm mas menor que 2 cm, limitado a tireóide.
T2	Tumor maior que 2 cm mas menor que 4 cm na maior dimensão, limitado a tireóide.
T3	Tumor maior que 4 cm na maior dimensão, limitado a tireóide ou de qualquer diâmetro com limitada extensão extra tireoidiana (Ex. músculo esterno-tireóideo, tecidos moles peritireoideanos.
T4a	Tumor de qualquer tamanho com extensão da cápsula tireoidiana, que invade os tecidos moles subcutâneos, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente.
T4b	Tumor que invade a fáscia pré-vertebral ou compromete a artéria carótida ou os vasos mediastinais.
Metástases em linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase nos linfonodos regionais
N1a	Metástase no nível VI (linfonodos pré traqueais, paratraqueais, pré laríngeo ou deltoideais).
N1b	Metástase em linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (Níveis I,II,III, IV ou V) ou retrofaríngeos ou mediastinais superiores (VII)
Metástases a distancia (M)	
M0	Ausência de metástase a distancia.
M1	Presença de metástase a distancia.
Estádio Clínico (> 45 anos)	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0 T1N1aM0 T2N1aM0 T3N1aM0
IVA	T4AN0M0 T4AN1aM0 T1N1bM0 T2N1bM0 T3N1bM0 T4aN1bM0
IVB	T4b Qualquer N M0
IVC	Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: EDGE et al. (2010).

Anexo 2 - Carta de aprovação do CEP



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

São Paulo, 31 de Maio de 2011.

Ao
Dr. Luiz Paulo Kowalski

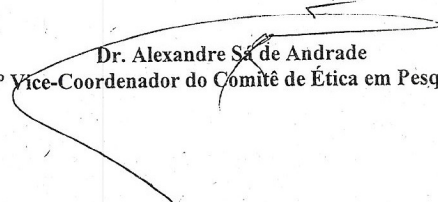
Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 1541/11
"Fatores prognósticos em pacientes com mais de 45 anos portadores de carcinoma bem diferenciado de tireóide".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 12/04/2011, aprovaram a realização do estudo em referência, datado de 24 de março de 2011 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração sobre Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Dr. Alexandre Sá de Andrade
2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 3 - A.C.Camargo Cancer Center – Dept. de Cirurgia de Cabeça e Pescoço Protocolo – Câncer de Tireóide Bem diferenciado

Nº protocolo.....|_|_|_|_|

INICIAIS: _____

1. Registro. (RGH).....|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

2. Sexo(1) Masculino (2) Feminino.....|_|

3. Idade ____ (anos).....|_|

4. Raça (1) Branca (2) Amarela (3) Negra (4) outra.....|_|

5. Data de admissão|_|/|_|/|_|

6. Tempo história ____ (meses)|_|_|_|_|

7. Queixa Principal:|_|_|_|_|

(0) s/queixas (achado US) (1) Nódulo tireóide (2) Adenopatia (3) Rouquidão

(4) Disfagia (5) Dispneia (6) Meta Pulmão (7) Meta óssea (8) Outra _____

8. História de neoplasia (prévia ou familiar): (0) Não (1) Sim.....|_|

9. História de Radioterapia prévia cervical: (0) Não (1) Sim.....|_|

10. Tireoid. prévia: (0) Não (1) Nodullect. (2) Lobect. (3) Subtotal(4) Total|_|

11. AP tireodect prévia:|_|

(0) NR (1) bócio (2) Hiperplasia (3) Adenoma (4) Ca papilífero

(5) Ca folicular (6) Ca cel. Hurtle (7) Ca medular (8) Ca indif. (9) Outro _____

12. Trat. prévio linfonodos (inclusive para diagnóstico)|_|

(0) Não (1) Linfadenectomia (2) Esv. cerv. _____ (9) Ign

13. AP linfonodo prévio.....|_|

(0) NR (1) Benigno _____(2)Meta Ca papilífero (3) Meta Ca folicular

(4) Meta Ca medular (9) Outro _____

14. Local tumor: (1) Oculto (2) Lobo D (3) Lobo E (4) Istmo (5) Difuso (9) Ign|_|

15. Tamanho nódulo clínico (cm): _____(888 se não palpável)|_|

16. Linfonodo ipsilateral: (0) Não (1) I (2) II (3)III (4)IV (5)V (6) VI|_|_|_|

17. Linfonodo contralat.: (0) Não (1) I (2) II (3)III (4)IV (5)V (6) VI|_|_|_|

18. Diâmetro do maior linfonodo: ____ cm (999 se Ign)|_|

19. Extensão extra-tireoidiana clínica.....|_|_|_|_|

(0) Não (1) Músculos pré tireoidianos (2) ECM (3) Traquéia. (4) Laringe

(5) Recorrente (6) Esôfago (7) Pele (8) Vasos (9) Outro _____

20. Punção (PAAF): (0) NR (1) Bócio (2) Tireoidite (3)Lesão folicular.....|_|

(4) Ca papilífero (5) Ca medular (8) Outro _____

21. Diâmetro do tumor (US) : ____ cm (0 se Tu oculto)|_|_|

22. Estadio T: (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4a (5) T4b (9) Tx|_|

23. Estadio N: (0) N0 (1) N1a (2) N1b (9) Nx|_|

24. Estádio M: (0) M0 (1) Pulmão (2) Osso (3) SNC (4) Outra.....|_|

25. Data da cirurgia.....|_|/|_|/|_|

26. Tireoidectomia: (0) Não (1) Nodullect. (2) Lobec.+Istm (3) Subtotal|_|

(4) Tir Total (5) Totaliz (6) Tir. total ampliada _____

27. Ampliação: (0) Não (1) Músc. pré- tireoid. (2) Pele (3) Traquéia|_|_|_|

(4) Recorrente (5) Laringe (6) Esôfago (7) Grandes vasos (8) Outro _____

28. Shaving: (0) Não (1) traquéia (2) laringe (3) N. L. recorrente|_|_|

- (4) Esôfago (5) Grandes vasos (6) Outro
29. Ressecção: (1) Completa (2) Shaving (3) Incompleta (Tu residual)
30. Traqueostomia: (0) Não (1) Sim
31. Trat. Pesc. ipsilateral: (0) Não (1) Linfadenectomia (2) Níveis II-IV
 (3) Níveis II-V (XI) (4) Níveis II-V (XI+VJ) (5) Níveis II-V (XI+VJ+M) (6) ECM tipo I (7)
 ECM tipo II (8) ECM tipo III (9) Radical (10) EC ampliado
32. Esv. Cerv. contralat. (0) Não (1) Adenectomia (2) Níveis II-IV
 (3) Níveis II-V (XI) (4) Níveis II-V (XI+VJ) (5) Níveis II-V (XI+VJ+M) (6) ECM tipo I (7)
 ECM tipo II (8) ECM tipo III (9) Radical (10) EC ampliado
33. Level VI Dissection: (0) No (1) Unilateral (2) Bilateral
34. Level VI Dissection: (0) No (1) Elective (2) Terapêutico
35. AP peça (definitivo)
- (0) NR (1) bócio (2) adenoma (3) Carcinoma SOE (4) Ca papilífero
 (5) Ca folicular (6) Ca cel. Huntle (7) Ca medular (8) Ca indif. (9) Outro
36. N.º Anátomo Patológico
37. Multifocalidade: (0) Não (1) Sim
38. Grau Histológico: (1) bem dif. (2) mod. dif. (3) pouco (4) indif. (9) Ign
39. Extensão Extra-Tireoideana: (0) Não (1) Sim
40. Infiltração
 (0) Não (1) Músculos pré tireoidianos (2) Gordura (3) ECM (4) Traquéia (5) Laringe
 (6) Recorrente (7) Esôfago (8) Vasos (9) Outro
41. Embolização vascular: (0) não (1) sim (9) Ign
42. Embolização linfática: (0) não (1) sim (9) Ign
43. Infiltração perineural: (0) não (1) sim (9) Ign
44. Número de linf. dissecados (Ipsilateral): (999 se não esv.)
 45. Número de linf. Positivos (Ipsilateral): (999 se não esv.)
 a) Nível I
 b) Nível II
 c) Nível III
 d) Nível IV
 e) Nível V
 f) Nível VI
46. Número de linf. dissecados (Contralateral): (999 se não esv.)
 47. Número de linf. Positivos (Contralateral): (999 se não esv.)
 a) Nível I
 b) Nível II
 c) Nível III
 d) Nível IV
 e) Nível V
 f) Nível VI
48. Complicação pós-operatória
 (0) Não (1) Hipo transit. (2) Hipo Perm (3) Paral. Rec Trans (4) Paral. Rec Perm
 (5) Hematoma reoperado (6) Seroma (5) Infecção (6) óbito (7) outra
49. Hipocalcemia Pós-op: (0) Não (1) Laboratorial (2) Clínica
50. Data Alta Hospitalar:
 51. PCI Pré-dose: (0) NR (1) Valor (%)
 52. Data da PCI (pré-dose):
 53. TSH pré-dose: (999 se Ign)

54. Tireoglobulina (pré-dose) _____ (999 se não fez).....|_|_|
55. Iodo radioativo(dose): _____ (888 se não fez)|_|_|
56. Data Iodoterapia: ____/____/____ (999 se Ign).....|_|_|/|_|_|/|_|_|
57. Número de doses.....|_|_|
58. PCI Pós-dose: (0) NR (1) Valor _____ (%).....|_|
59. Elevação de tireoglobulina: (0) Não (1) Sim _____.....|_|
60. Data elevação Tireoglobulina:|_|_|/|_|_|/|_|_|
61. Data da 1ª recorrência ____/____/____.....|_|_|/|_|_|/|_|_|
62. Local da recorrência|_|_|_|
- (0) Não (1) Local (2) Linfonodos cervicais (ipsi) (3) Linf. Cerv. contralateral
(4) Linf. Recorrential (5) Pulmão (6) Osso (7) SNC (8) outra _____
63. Tratamento da recorrência|_|_|_|
- (0) RHD (1) Cir _____ (2) Iodo¹³¹ (3) RXT (4) _____
- QT _____
64. N.º Anátomo Patológico da recorrências.....|_|_|_|_|
65. Ressecção da recorrências.....|_|_|_|_|
- (0) Local (1) Músculos pré tireoidianos (2) Gordura (3) ECM (4) Traquéia (5) Laringe
(6) Recorrente (7) Esôfago (8) Vasos (9) Outro _____
66. Esvaziamento cervical na recorrência _____ (999 se não esv.).|_|_|_|
- a) Nível VI _____.....|_|_|_|
- b) Nível VII _____.....|_|_|_|
- c) Nível II-VI uni _____.....|_|_|_|
- d) Nível II-VI Bil _____.....|_|_|_|
- e) Nível I-VI Uni _____.....|_|_|_|
- f) Nível I-VIbi _____.....|_|_|_|
67. AP peça (definitivo)|_|
- (1) NR (1) bócio (2) adenoma (3) Carcinoma SOE (4) Ca papilífero
(5) Ca folicular (6) Ca cel. Huntle (7) Ca medular (8) Ca indif. (9) Outro _____
68. Grau Histológico: (1) bem dif. (2) mod. dif. (3) pouco (4) indif. (9) Ign|_|
69. Número de linf. dissecados (Ipsilateral): _____ (999 se não esv.).|_|_|_|
70. Número de linf. Positivos (Ipsilateral): _____ (999 se não esv.).|_|_|_|
- a) Nível I _____.....|_|_|_|
- b) Nível II _____.....|_|_|_|
- c) Nível III _____.....|_|_|_|
- d) Nível IV _____.....|_|_|_|
- e) Nível V _____.....|_|_|_|
- f) Nível VI _____.....|_|_|_|
71. Número de linf. dissecados (Contralateral): _____ (999 se não esv.).|_|_|_|
72. Número de linf. Positivos (Contralateral): _____ (999 se não esv.).|_|_|_|
- a) Nível I _____.....|_|_|_|
- b) Nível II _____.....|_|_|_|
- c) Nível III _____.....|_|_|_|
- d) Nível IV _____.....|_|_|_|
- e) Nível V _____.....|_|_|_|
- f) Nível VI _____.....|_|_|_|
73. Complicação pós-operatória na recorrência.....|_|_|_|
- (1) Não (1) Hipo transit. (2) Hipo Perm (3) Paral. Rec Trans (4) Paral. Rec Perm
(5) Hematoma reoperado (6) Seroma (7) Infecção (8) óbito (9) outra _____

74. Hipocalcemia Pós-op: (0) Não (1) Laboratorial (2) Clínica|_|
75. Data Alta Hospitalar:|_|_|_|_|
76. PCI Pré-dose: (0) NR (1) Valor (%).....|_|
77. Data da PCI (pré-dose):|_|_|_|_|
78. TSH pré-dose: (999 se Ign)|_|
79. Tireoglobulina (pré-dose) (999 se não fez).....|_|_|
80. Iodo radioativo(dose): (888 se não fez)|_|_|
81. Data Iodoterapia: ____/____/____ (999 se Ign).....|_|/|_|/|_|
82. Número de doses.....|_|_|
83. PCI Pós-dose: (0) NR (1) Valor (%).....|_|
84. Elevação de tireoglobulina: (0) Não (1) Sim|_|
85. Valor TG/ ant tg|_|_|_|_|
86. Data elevação Tireoglobulina:|_|/|_|/|_|
87. Rxt cervical cGy (0 se não fez)|_|_|_|_|
88. QT: (0) não (1) sim (esquema:)|_|_|
89. Segundo tumor CID (0 se não teve)|_|_|_|
90. Data segundo tumor: ____/____/____|_|/|_|/|_|
91. Data do último seguimento / /|_|/|_|/|_|
92. Status|_|
- (1) Vivo assintomático (2) Vivo com doença (3) Moca
- (4) Morte assintomático (5) Morte Pós-operatória (6) Perdido de vista
93. AP Revisão|_|