

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Fábio Muradás Girardi

**Análise do Padrão de Ocorrência
do Carcinoma de Tireóide no
Complexo Hospitalar Santa Casa de
Porto Alegre: 2000 - 2010**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2014

Fábio Muradás Girardi

**Análise do Padrão de Ocorrência
do Carcinoma de Tireóide no
Complexo Hospitalar Santa Casa de
Porto Alegre: 2000 - 2010**

Dissertação de Mestrado submetida
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Fundação
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como
requisito parcial para a obtenção do
grau de Mestre em Ciências da
Saúde

Orientador: Dr. Cláudio Galleano Zettler
Colaboradora: Dra. Marinez Bizarro Barra

Porto Alegre

2014

Girardi, Fábio

Análise do Padrão de Ocorrência do Carcinoma de Tireóide no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre : 2000 - 2010 / Fábio Girardi. -- 2014.

109 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2014.

Orientador(a) : Cláudio Zettler ; coorientador(a) : Marinez Barra.

1. Câncer de Tireóide. 2. Incidência. 3. Variantes do Carcinoma Papilífero da Tireóide. 4. Fatores prognósticos no Carcinoma Papilífero da Tireóide. I. Título.

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

O Trabalho aqui apresentado foi elaborado durante os primeiros anos após a conclusão da minha especialização em cirurgia de cabeça e pescoço, momento que também convivi com o início da carreira profissional pós-residência. Conciliar o curso de Pós-graduação com as minhas atividades só foi possível pelo apoio e compreensão de amigos, colegas e familiares, aos quais quero expressar aqui minha imensa gratidão.

Ao meu orientador, Professor Dr. Cláudio Galleano Zettler, pelo interesse e auxílio na execução desse trabalho.

A Professora Dra. Marinez Bizarro Barra, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado e pelo conhecimento compartilhado.

Aos meus pais e minha irmã, Lúcia Muradás Girardi, Antônio Carlos Cossetin Girardi e Adriana Muradás Girardi, respectivamente, pelo exemplo de vida e apoio em todas as etapas de minha vida.

A Angela, minha companheira há mais de 8 anos, e não menos durante o tempo de pós-graduação.

Ao Dr. Mauro Soibelman e Renato Michel, pela ajuda prestada nos cálculos estatísticos e orientação epidemiológica.

Ao Prof. Leo Rocha, pelo auxílio nas traduções de língua inglesa.

Aos professores da pós-graduação, em especial ao Dr. Ygor Arzeno Ferrão, pelas excelentes aulas de bioestatística, e à Dra. Daniela Centenaro Levandowski, pela iniciação na pesquisa qualitativa em saúde.

RESUMO

O aumento de incidência do câncer de tireóide nas últimas décadas já foi descrito em diversos estudos. Poucos trabalhos exploraram esse tema no Brasil. Ainda permanecem incertas as razões do fenômeno observado. Acredita-se que a maior parte dos novos casos incidentes seja de tumores com diagnóstico ocasional.

Objetivos: Analisar a variação de ocorrência do carcinoma de tireóide ao longo de uma década através de um estudo misto quantitativo-qualitativo, além de avaliar a presença de associações entre fatores prognósticos clínico-patológicos, presença de metástases linfonodais cervicais e variantes histológicas entre portadores de carcinomas papilíferos da tireóide.

Pacientes e Métodos: Elaboramos um estudo de coorte retrospectivo, com corte transversal, envolvendo todos os casos submetidos à tireoidectomia por carcinoma de tireóide em uma única instituição entre os anos 2000 e 2010. Dividimos nosso trabalho em três estudos diversos. No primeiro realizamos a análise comparativa das características clínico-patológicas dos indivíduos em estudo entre as duas metades da década (2000-2010). Nesse trabalho desenvolvemos uma fase qualitativa, com análise de conteúdo de prontuário dos casos com diagnóstico de microcarcinoma. No segundo e terceiro estudos, analisamos as associações entre as características clínico-patológicas, a presença de metástases linfonodais cervicais e as variantes histológicas, entre pacientes portadores de carcinoma papilífero da tireóide.

Resultados: No primeiro estudo, foram incluídos 597 casos, correspondendo às tireoidectomias por carcinoma de tireóide realizadas no período de 2000 a 2010. Observamos um aumento de 2.15x no número de

tireoidectomias por carcinoma no período. Os novos casos foram predominantemente de tumores menores de 2cm. Entre os microcarcinomas observamos aumento na proporção de novos casos com diagnóstico pré-operatório de neoplasia maligna.

No segundo estudo, 317 indivíduos com carcinomas papilíferos solitários da tireóide foram incluídos, sendo identificadas metástases linfonodais em 69 casos (21.7%). Os compartimentos central e lateral encontravam-se envolvidos em 17.3% e 9.4% dos casos, respectivamente. A invasão da cápsula da glândula e o comprometimento extra-glandular foram identificados como fatores independentes de associação com metástases linfonodais em ambos os compartimentos na análise multivariada. Maior diâmetro tumoral também esteve associado à doença no compartimento central, enquanto gênero masculino, com metástases no compartimento lateral.

No terceiro estudo, 517 casos de carcinoma papilífero da tireóide foram incluídos. As variantes ou padrões de diferenciação tumoral reconhecidos pelo seu maior potencial de agressividade corresponderam a 5.6% do total. Observamos associação desses subtipos tumorais com maior diâmetro da lesão, estadiamento T, invasão linfovascular e da cápsula da glândula.

Conclusão: Há uma tendência de crescimento de novos casos de câncer de tireóide na nossa instituição, especialmente de tumores pequenos. Nossos resultados sugerem que o aumento da acurácia da punção aspirativa por agulha fina pode ter contribuído para os nossos achados. Em carcinomas papilíferos solitários, conforme o aumento de proximidade dos mesmos em relação à cápsula glandular, maior a chance de apresentação de metástases linfonodais. Um pequeno percentual de casos de carcinomas papilíferos é

representado por variantes reconhecidas por seu maior potencial de agressividade. Existem associações entre essas variantes e diversos outros fatores histopatológicos já reconhecidos por seu valor prognóstico, o que pode por si só influenciar no desfecho desses casos.

Palavras-Chave: Carcinoma Papilar; Epidemiologia; Incidência; Neoplasias da glândula tireóide; Prognóstico.

ABSTRACT

The raising incidence rates of thyroid cancer over the last decades have been described in several studies. Few works have explored this topic in Brazil. The reasons for this observed phenomenon are still uncertain. Authors believe that great part of new incident cases are occasionally diagnosed tumors.

Objectives: To analyze the variation in occurrence of thyroid carcinoma along a decade through a mixed quantitative-qualitative study, and to evaluate the presence of associations among clinic-pathological prognostic factors, neck lymph node metastasis and histological variants of patients diagnosed with papillary thyroid carcinomas.

Patients and Methods: We elaborated an historical cohort, with a cross sectional phase, among all cases submitted to thyroidectomy with final diagnosis of carcinoma in a single institution between years 2000 and 2010. The study was divided into three different works. In the first one we developed a comparative analysis between both halves of decade (2000-2010), in relation to clinic-pathological characteristics among individuals in study. In this part of work we developed a qualitative phase, with content analysis of microcarcinoma cases medical records. In the second and third ones we analyzed the associations between clinic-pathological characteristics, lymph node metastasis and histological variants among patients with papillary thyroid carcinoma.

Results: In the first study, 597 cases were included, corresponding to all thyroidectomies for thyroid carcinoma performed during 2000 to 2010. We observed an increment of 2.15x in number of thyroidectomies for carcinoma in the period. New cases were predominantly of tumors smaller than 2cm. Among

microcarcinomas we observed an increase in proportion of new cases with preoperative malignant diagnosis.

In the second study, 317 individuals with solitary papillary thyroid carcinomas were included. Sixty nine cases (21.7%) were identified with lymph node metastases. Central and lateral compartment were involved in 17.3% and 9.4% of cases, respectively. Glandular capsule invasion and extrathyroidal extension were identified as independent factors associated to lymph node metastasis in both central and lateral compartment in logistic regression model. Major diameter also showed association with central compartment disease, while male gender, with lateral compartment metastasis.

In the third study, 517 cases of papillary thyroid carcinoma were included. Variants or tumoral patterns of differentiation recognized by their major aggressiveness potential counted for 5.6% of total. We observed association between those tumoral subtypes and major tumoral diameter, T stage, lymphovascular spread and glandular capsule invasion.

Conclusion: There is a tendency of increment in new thyroid cancer cases in our institution, especially among small tumors. Our results suggest that the increment in accuracy of fine-needle aspiration biopsy may have contributed to our findings. Among solitary papillary carcinomas, according to increased proximity of them in relation to the glandular capsule, greater is the chance of lymph node metastasis. A fraction of papillary carcinoma cases is represented by variants recognized by its major aggressiveness behavior. There are associations among these variants and several other factors already recognized by their prognostic value, which by themselves may influence in outcomes.

Key-words: Epidemiology; Incidence; Papillary, carcinoma; Prognosis; Thyroid neoplasms.

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS DOS ARTIGOS

Artigo 1

- Tabela 1** Comparative analysis of clinical and histopathological data between the two halves of the decade..... 61
- Tabela 2** Absolute and relative frequencies according to the categories generated by content analysis (chart 1) comparing both halves of the decade..... 63
- Quadro 1** Content analysis: categorization and codification of methods of nodule and thyroid cancer cases diagnosis..... 62
- Figura 1** Thyroid Cancer Cases: 2001-2010..... 64

Artigo 2

- Tabela 1** Comparative analysis of clinic and histopathological factors among papillary thyroid carcinoma cases according to distance of tumor from the glandular capsule..... 80
- Tabela 2** Comparative analysis of clinic and histopathological factors among papillary thyroid carcinoma cases with or without neck lymph node metastasis at initial presentation..... 81
- Tabela 3** Independent factors associated to the presence of neck lymph node metastasis after multiple regression analysis.....82

Artigo 3

Tabela 1	Distribuição das variantes e padrões tumorais entre casos de tumores complexos.....	98
Tabela 2	Análise descritiva das características clínico-patológicas entre as variantes ou padrões de diferenciação com maior potencial de agressividade.....	99
Tabela 3	Análise descritiva das variantes e padrões tumorais entre casos de Carcinoma Papilífero da Tireóide.....	100
Tabela 4	Análise das características clínico-patológicas entre variantes ou padrões de diferenciação tumoral (clássico x folicular x oncocítico).....	101
Tabela 5	Análise das características clínico-patológicas conforme variantes ou padrões de diferenciação tumoral (alto x baixo potencial de agressividade).....	102

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- CAP = *College of American Pathologists*
- CFT = Carcinoma Folicular da Tireóide
- CMT = Carcinoma Medular da Tireóide
- CP = Carcinoma Papilífero
- CPT = Carcinoma Papilífero da Tireóide
- CT = *Computed Tomography*
- EUA = Estados Unidos da América
- FNAB = *Fine-needle Aspiration Biopsy*
- FNAC = *Fine-needle Aspiration Cytology*
- LNM = *Lymph Node Metastasis*
- MCPT = Microcarcinoma Papilífero da Tireóide
- NCI = *National Cancer Institute*
- OMS = Organização Mundial da Saúde
- PAAF = Punção Aspirativa por Agulha Fina
- PAF = Polipose Adenomatosa Familiar
- PC = *Papillary Carcinoma*
- PTC = *Papillary Thyroid Carcinoma*
- RCBP = Registros de Câncer de Base Populacional
- RET (gene) = *Rearranged during Transfection*
- SEER = *Surveillance Epidemiology and End Results*
- TNM = *Tumor Node Metastasis*
- US = *Ultrasound*
- USA = *United States of America*

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1 Introdução.....	15
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Patologia.....	19
1.3.1 Variantes do CPT.....	22
1.4 Fatores de risco para o câncer de tireóide.....	23
1.5 Fatores prognósticos para o CPT.....	26
2 JUSTIFICATIVA	29
3 OBJETIVO	30
3.1 Objetivo Geral.....	30
3.2 Objetivos específicos.....	30
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
5 ARTIGOS CIENTÍFICOS	41
5.1 Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. <i>Changes in Pattern of Occurrence of Thyroid Carcinoma Between 2001-2010</i>	42
5.2 Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. <i>Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study</i>	65
5.3 Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variantes do carcinoma papilífero da tireóide: associação com fatores prognósticos histopatológicos.....	83
6 CONCLUSÃO	103
7 ANEXOS	105
7.1 Termo de Confidencialidade	105

7.2 Classificação TNM e estadiamento do Câncer de Tireóide (TNM/AJCC, 2010, 7a EDIÇÃO)	106
--	-----

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Introdução

A tireóide é a maior glândula endócrina do nosso organismo e pode ser sede de diversas doenças de manejo clínico ou cirúrgico. Ela se localiza na porção inferior da região cervical anterior, inferiormente à cartilagem tireóide. Seus dois lobos são separados por um istmo e envolvem a porção anterior do segmento cervical da traquéia. Faz íntimo contato anteriormente com a musculatura esterno-tireóidea e látero-posteriormente com o espaço carotídeo, glândulas paratireóides e nervos laríngeos inferiores (1). Dois tipos celulares compõem a maior parte do parênquima tireoidiano: as células foliculares, produtoras de hormônio tireóideo; e as células parafoliculares, também conhecidas por células C, com origem embrionária diversa, produtoras de calcitonina e envolvidas com o metabolismo do cálcio. As demais células que compõem a tireóide fazem parte do estroma e, em menor número, a componentes do sistema imune celular (2).

A presença de nódulos tireoidianos é responsável pela maior parte das indicações de tireoidectomia. Os nódulos tireoidianos são lesões glandulares arredondadas, radiologicamente distintas do restante do parênquima (3). Sua prevalência, quando diagnosticados pela palpação cervical, é de 4 a 7% na população adulta. Embora haja variações entre os estudos, o exame ultrassonográfico cervical pode elevar a taxa de detecção de nódulos na tireóide para 19-67%, sendo sua prevalência maior em mulheres e na população idosa (3 - 5). A maioria dos nódulos diagnosticados por exame de imagem, não palpáveis, corresponde a pequenos cistos repletos de material

colóide, sem suspeição para malignidade. Apenas cerca de 5% do total de nódulos abrigam neoplasias malignas (3, 5, 6).

1.2 Epidemiologia

O câncer de tireóide é a neoplasia maligna que se origina do parênquima ou estroma tireoidiano. É de longe o sítio mais comum de todos os cânceres endócrinos (7, 8), porém representa apenas 3% de todas as neoplasias malignas e 0.5% do total de mortes por câncer (6, 9, 10). Possui variações de incidência entre raças, localizações geográficas, etnias, grau de deficiência de iodo e prevalência de bócio endêmico (11). A estimativa de novos casos de câncer de tireóide nos Estados Unidos da América (EUA) para 2013 é 60,220, sendo 45,310 entre mulheres e 14,910 entre homens. Cerca de 1,850 mortes são esperadas para o mesmo ano (1,040 mulheres e 810 homens). No Brasil estimam-se 9.200 novos casos de câncer de tireóide para 2014, com risco estimado de 7.91 casos a cada 100,000 mulheres. Sem considerar os tumores de pele não-melanoma, o câncer da tireóide em mulheres é o sexto mais incidente na região Norte, Nordeste e Sudeste, oitavo mais incidente na região centro-oeste, porém ocupa a quarta posição na região sul, com estimados 2,360 novos casos entre as mulheres para o mesmo ano (10). A mortalidade pelo câncer de tireóide decaiu gradualmente desde meados do século passado até o início desse século (12, 13), com aparente estabilização ou queda discreta nos últimos anos (14). É considerada baixa quando comparada a outros tipos de câncer. A sobrevida em cinco anos dos carcinomas bem diferenciados é de 99.8% para doença localizada, 97.1% para

doença com disseminação regional e 58.1% para doença com disseminação à distância (15).

A incidência anual ajustada por idade para o período de 1996 a 2000 nos EUA foi de 68 casos por milhão de habitantes (16, 17), com maior incidência entre mulheres (99 por milhão) que homens (36 por milhão) (17). Foram observadas taxas de incidência maiores em certas regiões geográficas, como Havaí (119 casos por milhão de mulheres e 45 casos por milhão de homens) (17, 18), além da China e Filipinas, enquanto os dados poloneses demonstram incidência mínima (14 casos por milhão entre as mulheres e 4 casos por milhão de habitantes entre os homens) (19). A maioria dos casos diagnosticados encontra-se entre adultos jovens e adultos de meia-idade. É rara a ocorrência de câncer de tireóide entre indivíduos menores de 15 anos, representando cerca de 1.5 a 3% de todas as neoplasias malignas nessa faixa etária. Nos EUA as taxas de incidência entre as crianças são de 0.9 casos por milhão no sexo masculino e 2.2 por milhão no sexo feminino (20).

No Brasil, os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) representam fontes de dados de grande importância para o conhecimento do perfil epidemiológico do câncer no país. Atualmente existem no Brasil 22 RCBP implantados em vinte capitais, no Distrito Federal e em Campinas. Coeli e col. desenvolveram um estudo ecológico exploratório combinando análises de mortalidade por câncer de tireóide em diferentes períodos de tempo entre gêneros e faixas etárias com base nos dados do RCBP. Foi observada uma grande variação das taxas de incidência entre os locais estudados, especialmente para o sexo feminino. No grupo dos homens as taxas ajustadas variaram de 0.7/100,000 habitantes em Belém até 3.0/100,000 habitantes em

São Paulo, Belém, Porto Alegre, Recife e Salvador apresentam as menores taxas de incidência. São Paulo e Distrito Federal se destacam por apresentarem as maiores taxas. Já Goiânia apresenta um valor de taxa que se situa entre esses dois grupos extremos. A variabilidade das taxas de incidência entre locais pode estar relacionada a variações na cobertura dos RCBP, assim como na disponibilidade e acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos (21).

Uma revisão epidemiológica entre norte-americanos revelou que a incidência do câncer de tireóide aumentou mais de duas vezes nos últimos 30 anos, sendo o tumor com maior velocidade de incremento na incidência entre 1992 e 2002 nos EUA (22). A maioria dos novos casos que vem sendo diagnosticados é de Carcinomas Papilíferos da Tireóide (CPT), especialmente tumores pequenos. Diversos estudos já demonstraram esse fenômeno em várias regiões do mundo (23 - 27). A maioria dos trabalhos considera que o aumento de incidência observado deriva de um incremento no uso e na qualidade das ferramentas diagnósticas, o que pode estar levando a um aumento do número de diagnósticos ocasionais de carcinomas anteriormente ocultos (28). Outros estudos fornecem um contraponto a essa idéia, mostrando aumento de incidência também entre tumores maiores de 1cm, o que supostamente leva a crer que possa estar ocorrendo um aumento de incidência também entre casos de diagnóstico não ocasional (14, 29). Esses resultados se baseiam em inferências a partir de dados de citologia pré-operatória e tamanho dos tumores. Ainda é incerto se o incremento de novos casos de câncer de tireóide representa um reflexo do aumento do risco de desenvolvimento da neoplasia ou um resultado artificial, relacionado às atividades diagnósticas. Até o momento não há evidência de fortes

associações entre os padrões de incidência observados e qualquer aumento na exposição a fatores de risco para o seu desenvolvimento que sejam comuns entre todos os estudos.

Devido à baixa letalidade, o câncer de tireóide representa uma patologia de prevalência elevada **(30)**. Em 01 de Janeiro de 2007, nos EUA, aproximadamente 434,256 pessoas eram portadoras ou tinham história de câncer de tireóide (96,230 homens e 338,026 mulheres) **(15)**. Sabe-se que os CPT, especialmente os microcarcinomas, são um achado extremamente comum. Estudos de autópsia revelaram que o CPT muitas vezes é subdiagnosticado e indivíduos com a doença costumam vir a falecer de outras causas não relacionadas, sem diagnóstico prévio ou sintomatologia associada em grande parte dos casos. Um dos trabalhos melhor conduzidos metodologicamente foi o estudo de Harach e col., que analisou 101 glândulas, com cortes de 2 - 3mm de espessura. Focos tumorais foram encontrados em 36% dos casos, todos entre indivíduos sem conhecimento prévio de serem portadores de câncer de tireóide. Na maioria dos casos os tumores eram representados por pequenos carcinomas e, provavelmente, muitos outros podem ter sido perdidos simplesmente pela espessura de corte pré-estabelecida **(31)**.

Existem poucos estudos no Brasil que analisaram as variações de incidência do carcinoma de tireóide **(21, 32)**. A maioria dos estudos internacionais é baseada em estatísticas de incidência regionais ou nacionais. Poucos são os estudos institucionais que trabalham com os aspectos relativos ao modo de diagnóstico da doença, nenhum com enfoque qualitativo.

1.3 Patologia

Os diferentes tipos de câncer da tireóide podem se desenvolver dos diversos tipos celulares existentes na glândula. Podemos dividir os cânceres de tireóide conforme o tipo histológico de origem (carcinomas, sarcomas ou linfomas); ou conforme o grau de diferenciação (diferenciados, pouco diferenciados e indiferenciados). Os cânceres diferenciados correspondem a mais de 90% dos casos. Eles derivam das células foliculares e seus agrupamentos celulares se assemelham ao tecido normal sob microscopia óptica. Sua derivação endodérmica os denomina carcinomas (2).

O Carcinoma Papilífero da Tireóide (CPT) corresponde a mais de 80% das neoplasias malignas diferenciadas da tireóide (33). Esses tumores costumam ter curso insidioso. A ocorrência de metástases linfonodais cervicais é elevada. No entanto, na maioria dos casos, o tratamento cirúrgico é curativo e raros casos evoluem para a fatalidade. Existem vários subtipos de carcinoma papilífero da tireóide, denominados variantes, com diferentes graus prognósticos associados. A variante clássica e a folicular são as mais freqüentes e costumam estar associadas a melhor prognóstico. As variantes colunar, de células altas e esclerosante difusa são menos comuns e costumam estar associadas a maior agressividade tumoral. Diversas outras variantes já foram descritas e serão pormenorizadas a seguir (2).

O Carcinoma Folicular da Tireóide (CFT) é o segundo tipo mais comum de neoplasia maligna diferenciada da tireóide. No entanto, atualmente não ultrapassa 10% do total de casos na maioria das séries. As maiores taxas de prevalência dessa neoplasia ocorrem em países ou regiões com baixa oferta de iodo na dieta. Usualmente esses tumores não se acompanham de

metástases linfonodais, embora possam fazer disseminação à distância na forma hematológica. Casos sem metástases à distância costumam ter prognóstico semelhante aos CPT (2).

O carcinoma de células de Hürthle, também conhecido como carcinoma de células oxifílicas ou oncocíticas, é uma variante do carcinoma folicular. Representam menos de 3% dos casos e sua grande peculiaridade é o fato de possuírem baixa resposta aos tratamentos com iodoterapia (2).

O Carcinoma Medular da Tireóide (CMT) representa cerca de 4% dos casos de câncer de tireóide. Ele deriva das células parafoliculares e se encontra em um subgrupo a parte entre os tumores da tireóide. Seu comportamento clínico é mais agressivo que os tumores diferenciados da tireóide. As taxas de metástase linfonodal são altas e afetam substancialmente o prognóstico dos indivíduos portadores da doença (2). Metástases à distância também são comuns. Não raro o diagnóstico dessa neoplasia se faz através da biópsia do sítio metastático, antes mesmo da descoberta do nódulo tireoidiano.

O Carcinoma Anaplásico da Tireóide, também denominado carcinoma indiferenciado, é uma das neoplasias mais letais conhecidas. É raro e atualmente representa menos de 2% do total de casos de câncer de tireóide. Sua arquitetura difere do tecido tireoidiano normal. Acredita-se que esses tumores se desenvolvam a partir de carcinomas diferenciados de tireóide (tanto CPT quanto CFT), passando por fases de pouca diferenciação (Carcinoma Pouco Diferenciado da Tireóide), até a indiferenciação tumoral. Alguns casos já foram descritos onde se pode observar a transição histológica dos três subtipos tumorais na mesma peça cirúrgica (34, 35). Esse câncer frequentemente é

diagnosticado em estágio avançado, com sinais de invasão local dos tecidos circunjacentes e/ou com metástases à distância para órgãos alvo **(2)**.

Outros tipos de câncer de tireóide, ainda mais raros, já foram descritos, como é caso dos linfomas tireoidianos, dos sarcomas, além de outras neoplasias de comportamento incerto. Essas não serão abordadas nessa revisão.

1.3.1 Variantes do CPT

O Microcarcinoma Papilífero da Tireóide (MCPT) é considerado segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das variantes do CPT, sendo definido por seu diâmetro igual ou inferior a 1cm **(2)**. No entanto mesmo essa variante pode apresentar padrões de diferenciação à semelhança das demais variantes já descritas anteriormente. As variantes ou padrões de diferenciação de maior prevalência, agrupados os casos de MCPT, são a Clássica (ou usual) e a Folicular. Juntos representaram mais de 80% do total **(36)**. Estudos têm demonstrado que apesar de algumas diferenças histológicas terem sido observadas entre as variantes clássica e folicular do CPT, ambas as neoplasias apresentam prognóstico favorável **(37)**.

A variante oncocítica do CPT costuma ser alvo de divergências na literatura **(38)**. No entanto, na maioria dos casos o tumor encontra-se confinado à glândula, sem evidência de associação com características histológicas de mau prognóstico **(39)**. Existem diferenças moleculares entre os Carcinomas Oncocíticos e a variante Oncocítica do CPT, o que sugere que ambas sejam doenças de comportamento genético distinto **(40)**. Além disso, sob o mesmo estadiamento, não existem evidências de que a variante Oncocítica do CPT

difira da variante clássica e folicular do CPT, tanto em comportamento biológico quanto em potencial de agressividade (39, 41).

Muitas outras variantes diferentes foram descritas para o CPT. Algumas delas têm sido associadas a pior prognóstico (42). Michel e colaboradores elaboraram um estudo com análise de sobrevida entre pacientes com CPT usuais e de Células Altas. A sobrevida em 10 anos foi de 90% e 79%, respectivamente. Na análise univariada a variante de Células Altas esteve associada a piores desfechos, o que não se confirmou na análise multivariada (43). Outros autores elaboraram estudos semelhantes envolvendo os demais subtipos histológicos reconhecidos por pior prognóstico e em todos eles a evidência de que a variante histológica representa um fator preditor independente com relação ao desfecho é fraca (42). A variante Colunar, à semelhança da variante de Células Altas, apresenta associação com doença loco-regional avançada e metástases à distância (41). Falvo e colaboradores elaboraram um estudo comparativo entre 83 casos de variante Esclerosante Difusa com 183 casos de formas usuais. Eles concluíram que a variante Esclerosante Difusa é caracterizada por disseminação intra-tireoidiana e alta taxa de metástases linfonodais e pulmonares (44). Sywak e colaboradores relataram que a variante sólida possui alta propensão para extensão extra-tireoidiana e metástases linfonodais (45).

Embora as variantes tumorais do CPT sejam preditoras fracas de piores desfechos na análise multivariada, o conhecimento delas alerta aos médicos de que eles podem estar em frente a subtipos histológicos com maior potencial de agressividade, visto que esses tumores tendem a se associar a diversos outros fatores historicamente relacionados a pior prognóstico.

1.4 Fatores de risco para o câncer de tireóide

Na maioria dos casos diagnosticados não há um fator de risco identificável para a doença. Sabe-se que o câncer de tireóide é cerca de três vezes mais comum entre mulheres, sendo o pico de incidência nesse grupo cerca de 5 - 10 anos inferior aos homens.

A concomitância de nódulos de tireóide com tireoidite de Hashimoto é elevada. Porém ainda é controverso se nódulos associados à tireoidite estão mais frequentemente associadas à malignidade. Não se sabe se o carcinoma papilífero se desenvolve mais facilmente em glândulas com tireoidite ou em glândulas com tireoidite o carcinoma é estabilizado por infiltrado linfocítico, sendo as alterações glandulares um mecanismo protetor ao desenvolvimento de neoplasias (46). A falta de consistência entre os estudos é atribuída principalmente a análises retrospectivas e ao desenho dos estudos (47). Existe uma hipótese de que casos de tireoidite sejam mais “vigiados” por exames clínicos e de imagem, o que favoreceria o diagnóstico ocasional de tumores subclínicos.

Modelos animais demonstraram que a manutenção da ingestão normal de iodo previne a carcinogênese tireoidiana induzida por radiação. Acredita-se que a taxa de proliferação do epitélio folicular antes da exposição aos agentes ambientais seja responsável pelo desenvolvimento do carcinoma de tireóide. As células em proliferação, ativadas pela radiação, acumulam um grande número de mutações genéticas, e se tornam irresponsivas a tentativas de reposição de iodo após a transformação (48). Diversos estudos associaram a baixa ingestão de iodo a sinais de hiperplasia nodular e carcinomas da tireóide

(49). Outros associaram a exposição a doses elevadas de iodo a ocorrência de tireoidites auto-imunes em indivíduos geneticamente predispostos, especialmente na população idosa (50). No Brasil a suplementação de iodo no sal de cozinha é prevista na lei. No entanto nossa nação encontra-se na classificação de níveis de suplementação de iodo “mais do que adequados”, o que indica que uma fração da população com predisposição ao desenvolvimento de tireoidopatias pode estar sendo prejudicada pela exposição nutricional excessiva (50). Novos estudos encontram-se em andamento nessa área e devem incrementar a discussão acerca do assunto.

A exposição à radiação ionizante é um fator de risco bem conhecido e estudado para o câncer de tireóide (51). As fontes radioativas podem variar desde o tratamento radioterápico para neoplasias de cabeça e pescoço e mediastino superior a exposições a desastres nucleares e elementos radioativos usados na medicina. Foi observado que quanto menor a idade e maior a dose de exposição, maior o risco para o desenvolvimento dessa neoplasia. Antes da década de 1960 diversas crianças foram expostas à radiação para tratamento de condições benignas, como acne, infecções e amigdalites de repetição, condições em que atualmente esse tipo de tratamento foi abolido pelos efeitos adversos associados (52). Ainda é incerto o quanto os exames de imagem como raio-x e tomografias podem influenciar nesses casos. A dose de radiação nesses exames é significativamente menor, no entanto recomenda-se que a indicação desses exames seja cautelosa, especialmente entre crianças (24, 53).

Algumas doenças hereditárias estão associadas a risco elevado de câncer de tireóide, como é o caso dos portadores da mutação no gene RET,

associado à ocorrência do CMT familiar. A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) está associada a risco elevado de CPT. A Doença de Cowden está associada tanto a ocorrência de CPT quanto de CFT. No entanto, a presença de um familiar de primeiro grau com história de CPT ou CFT também eleva o risco de desenvolvimento da doença, embora na maioria das vezes não se possa enquadrar o paciente ou seu familiar em uma síndrome específica (2, 3, 54).

1.5 Fatores prognósticos do CPT

O CPT geralmente é uma doença indolente e de bom prognóstico quando completamente ressecada. Entretanto, alguns casos usualmente relacionados a alguns parâmetros clínico-patológicos específicos podem apresentar piores desfechos. A classificação TNM é a forma mais utilizada na classificação de risco das neoplasias malignas (55). A apresentação da doença em idade precoce, sinais de invasão extra-tireoidiana e presença de metástases linfonodais cervicais são fatores associados ao aumento de risco de recorrência entre os CPT (56, 57). Existe uma longa discussão na literatura acerca do significado prognóstico de metástases linfonodais no compartimento central do pescoço entre CPT, especialmente entre aqueles com doença subclínica (58 - 60). Wada e col encontraram discrepâncias entre a alta frequência de metástases linfonodais e a baixa taxa de recidivas linfonodais entre aqueles que se submetiam a esvaziamentos cervicais eletivos. Poderia se atribuir esses resultados à eficácia da dissecação linfonodal, no entanto resultados similares também ocorreram naqueles que não haviam sido submetidos a esvaziamento cervical (61). Por outro lado, existem evidências de

piores desfechos entre pacientes com metástases clinicamente evidentes (61-63). As metástases linfonodais para o compartimento lateral também estão intimamente relacionadas à recorrência e pior prognóstico (64).

Alguns estudos relacionam o gênero masculino a piores desfechos (58, 65). O maior diâmetro tumoral também já foi associado em inúmeros estudos ao pior prognóstico (66). A idade de apresentação da doença é assunto controverso. Embora tenha sido encontrada associação entre menor idade de apresentação da doença e aumento de risco de metástases linfonodais e recorrência da doença, pacientes com doença em idade precoce têm melhor sobrevida em longo prazo (66).

Hunt e col. encontraram associação entre a posição do nódulo na porção superior da glândula e metástases linfonodais para o compartimento lateral (67). Zhang e col. encontraram maior frequência de metástases no compartimento central entre casos com tumores no terço inferior da glândula (68). No entanto ambos os autores concordam que é difícil isolar o quanto esses achados podem estar sendo influenciados pela proximidade do tumor em relação à cápsula glandular.

Davies e col. em um trabalho recente analisaram pacientes pertencentes ao Programa *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* (NCI) com doença localizada, sem extravasamento extracapsular ou metástases linfonodais. Os resultados observados foram intrigantes. A taxa de sobrevida e a mortalidade relacionada ao câncer entre pacientes submetidos à cirurgia e aqueles em que nenhum tratamento foi efetuado foi a mesma. Os autores concluíram ser pouco provável que casos de carcinoma papilífero da tireóide de qualquer tamanho, confinados à glândula,

sem metástases linfonodais na apresentação ou extravasamento extracapsular venham a óbito por câncer de tireóide. Sendo assim, os médicos e pacientes poderiam se sentir confortáveis de considerar a opção de observar por um ano ou mais os casos de câncer que se enquadrem nessa categoria, ou, quando indicado o tratamento, os pacientes poderiam ser manejados com tireoidectomia parcial ou total, sob a mesma perspectiva prognóstica (69).

Com o incremento de novos diagnósticos de câncer de tireóide, principalmente à custa de tumores infra-centimétricos cresceu a preocupação sobre um possível excesso de tratamento entre esses pacientes. Alguns estudos mais ousados já demonstraram que a observação de microcarcinomas papilíferos pode ser uma opção na prática, sem acréscimo de mortalidade, pelo menos em curto prazo (59). Aparentemente o futuro reserva mudanças de conduta nos carcinomas de tireóide e provavelmente redução de novos casos cirurgicamente tratados.

2 JUSTIFICATIVA

Há diversos estudos descrevendo aumento de incidência de câncer de tireóide em vários países e regiões do mundo. Há muita especulação a cerca dos fatores relacionados às variações de incidência observadas. Existem poucos estudos sob esse aspecto no Brasil, nenhum com enfoque qualitativo.

A geração de um expressivo banco de dados local sobre casos de câncer de tireóide permite a realização de diversos estudos de associação posteriores. Existem diversos trabalhos relacionados às associações com fatores prognósticos entre casos com CPT. A presença de metástases linfonodais e a descrição das variantes histológicas tumorais ainda permanecem assuntos controversos dentro do prognóstico desses tumores e passíveis de novos estudos. A identificação de novos marcadores prognósticos é de grande valia, especialmente em se tratando de uma neoplasia com alta prevalência e incidência crescente.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral:

- Analisar o padrão de ocorrência do câncer de tireóide no Complexo Hospitalar Santa Casa ao longo dos anos 2000 a 2010.

3.2 Objetivos específicos:

- Verificar a presença de variações nas características clínicas e histopatológicas entre indivíduos portadores de carcinoma de tireóide entre a primeira e segunda metade da década (2000-2010).

- Análise de subgrupo: elaborar um estudo documental dentre os casos com diagnóstico de microcarcinoma de tireóide ao longo do período em estudo e verificar como foi realizado o processo diagnóstico dos nódulos de tireóide e dos casos de câncer de tireóide ao longo da década. Verificar se houve variação no processo diagnóstico dos nódulos e cânceres comparativamente entre as duas metades da década (2000-2005 x 2006-2010).

- Verificar a presença de associações entre metástases linfonodais cervicais e as características clínico-patológicas de casos com diagnóstico de CPT solitários.

- Verificar a presença de associações entre variantes histopatológicas e as características clínico-patológicas dos casos com diagnóstico final de CPT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Moore KL, Dalley II AF, Agur AMR. Anatomia orientada para a clínica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- 2 - DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumors of the endocrine organs. Series: IARC/World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004.
- 3 - Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1167-214.
- 4 - Graf H. Thyroid Nodular Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(1):93-104.
- 5 - Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1764-71.
- 6 - How J, Tabah R. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. *CMAJ* 2007; 177(11):1383-4.
- 7 - Thyroid cancer. In: Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003:p.257–60.
- 8 – Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. Lyon: IARC, 2007.
- 9 - Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC, 1992.

10 - Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=5>. Acesso em: 15 maio. 2014.

11 - Yu G-P, Li JC-L, Branovan D, McCormick S, Scahntz SP. Thyroid Cancer and Survival in the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results/Ethnicity Groups. *Thyroid* 2010; 20(5):465-73.

12 - Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Watanase S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Nakayama I. Changing trends and prognosis for patients with papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 1998; 133(10):1058-65.

13 - Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi AV, Arveux P, Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002; 38(13):1762-8.

14 - Burgess JR, Tucker P. Incidence Trends for Papillary Thyroid Carcinoma and Their Correlation with Thyroid Surgery and Thyroid Fine-Needle Aspirate Cytology. *Thyroid* 2006; 16(1):47-53.

15 - Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/. Acesso em: 20 mar. 2011.

16 - Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(5):297-306.

- 17 - Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24(4):711-60.
- 18 - Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 1998; 61:1272-81.
- 19 - Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of cancer in five continents. *IARC Sci Publ* 1990; 102:1-159.
- 20 - Kesmodel SB, Terhune KP, Canter RJ, Mandel SJ, LiVolsi VA, Baloch ZW, Fraker DL. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2003; 134(6):1005-12.
- 21 - Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e Mortalidade por Câncer de Tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(4):503-9.
- 22 - Ward LS, Graf H. Câncer da Tiróide: Aumento na Ocorrência da Doença ou simplesmente na sua Detecção. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(9):1515-6.
- 23 - Burgess JR. Temporal Trends for Thyroid Carcinoma in Australia: An Increasing Incidence of Papillary Thyroid Carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 2002; 12(2):141-9.
- 24 - Enewold L, Zhu Z, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3):784–91.
- 25 - Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164-7.

26 - Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L, Thyroid Cancer Committee. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004; 14(12):1056-60.

27 - Verkooijen HM, Fioretta G, Pache J-C, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, Bouchardy C. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes and Control* 2003; 14(1):13–7.

28 - Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E, Koutras DA, Dimopoulos M-A. Increasing Prevalence of Papillary Thyroid Carcinoma in Recent Years in Greece: The Majority Are Incidental. *Thyroid* 2009; 19(7):749-54.

29 - Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009; 20(5): 525–31.

30 - Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time Trends for Thyroid Cancer in Northwestern Spain: True Rise in the Incidence of Micro and Larger Forms of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2009; 19(4):333-40.

31 - Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a “normal” finding in Finland. *Cancer* 1985; 56(3):531-8.

32 - Cordioli MICV, Canalli MHBS, Coral MHC. Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(4):453-60.

- 33 - Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Annals of Oncology* 2009; 20(10):1728–35.
- 34 - Fortson JK, Durden FL Jr, Patel V, Darkeh A. The coexistence of anaplastic and papillary carcinomas of the thyroid: a case presentation and literature review. *Am Surg* 2004; 70(12):1116-9.
- 35 - Ganguly R, Mitra S, Datta AK. Synchronous occurrence of anaplastic, follicular and papillary carcinomas with follicular adenoma in thyroid gland. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53(2):337-9.
- 36 - Lam AK, Lo CY, Lam KS. Papillary Carcinoma of Thyroid: A 30-yr Clinicopathological Review of the Histological Variants. *Endocr Pathol* 2005; 16(4):323-30.
- 37 - Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam AK, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg* 2006; 30(5):752-8.
- 38 - Gross M, Eliashar R, Bem-Yaakov A, Weinberger JM, Maly B. Features and Outcome of the Oncocytic Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(5):374-81.
- 39 - Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The Thyroid Hürthle (Oncocytic) Cell and Its Associated Pathologic Conditions: A Surgical Pathology and Cytopathology Review. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8):1241-50.
- 40 - Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, Abrosimov A, Guiu XM, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations are associated

with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol* 2004; 202(2):247-51.

41 - Ito Y, Hirokawa M, Uruno T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A. Prevalence and biological behaviour of variants of papillary thyroid carcinoma: experience at a single institute. *Pathology* 2008; 40(6):617-22.

42 - Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *Head Neck* 2011; 33(7):1052-9.

43 - Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38(2):212-9.

44 - Falvo L, Giacomelli L, D'Andrea V, Marzullo A, Guerriero G, de Antoni E. Prognostic importance of sclerosing variant in papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2006; 72(5):438-44.

45 - Sywak M, Pasiaka JL, Ogilvie TA. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol* 2004; 86(1):44-54.

46 - Camboim DC, Figueirôa VMS da M, Lima DN de O, Abreu-e-Lima P, de Abreu-e-Lima M do CC. Papillary thyroid carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis: frequency and histopathological aspects. *J Bras Patol Med Lab* 2009; 45(1):75-82.

47 - Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid* 2010; 20(6):601-6.

- 48 - Boltze C, Brabant G, Dralle H, Gerlach R, Roessner A, Hoang-Vu C. Radiation-Induced Thyroid Carcinogenesis as a Function of Time and Dietary Iodine Supply: An in Vivo Model of Tumorigenesis in the Rat. *Endocrinology* 2002; 143(7):2584-92.
- 49 - Sassolas G, Hafdi-Nejjari G, Schott AM, Bournaud C, Peix JL, Orgiazzi J, Dutrieux-Berger N, Borson-Chazot F and The Group of Pathologists of the Rhône-Alpes Région. Geographical correlation between incidence of benign disease and that of cancer of the thyroid among the population of the Rhône-Alpes région of France. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162(1):127-35.
- 50 - Medeiros-Neto G. Iodine nutrition in Brazil: where do we stand? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(4):470-4.
- 51 - Bufalo NE, Leite JL, Guilhen ACT, Morari EC, Granja F, Assumpcao LV, Ward LS. Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13(4):1185-93.
- 52 - Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksioutov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E, Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S, Williams D. Risk of Thyroid Cancer After Exposure to I^{131} in Childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10):724-32.
- 53 - Baker SR, Bhatti W. The thyroid cancer epidemic: Is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol* 2006; 60(1):67-9.

54 - American Cancer Society. Thyroid cancer. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-key-statistics>. Acesso em: 23 ag. 2013.

55 - Sobin LH, Wittekind CH. UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. New York: Wiley-Liss, 2002.

56 - Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, Chung EJ. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20(2):147-52.

57 - Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfsh P, Witterick I. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(7):825-8.

58 - So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, Chung MK. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery* 2010; 148(3):526-31.

59 - Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fugimoto Y. Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes. *World J Surg* 2010; 34(6):1222-31.

60 - Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(6):659-73.

61 - Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas: Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal Strategy for Neck Dissection. *Ann Surg* 2003; 237(3):399-407.

62 - Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004; 28(11):1115-21.

63 - Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004; 28(5):498-501.

64 - Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996; 18(2):127-32.

65 - Nam IC, Park JO, Joo YH, Cho KJ, Kim MS. Pattern and predictive factors of regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A prospective study. *Head Neck* 2013; 35(1):40-5.

66 - Jeong JJ, Lee YS, Lee SC, Kang SW, Chung WY, Chang HS, Seo WY, Song KJ, Park CS. A Scoring System for Prediction of Lateral Neck Node Metastasis from Papillary Thyroid Cancer. *J Korean Med Sci* 2011; 26(8):996-1000.

67 - Hunt JP, Buchmann LO, Wang L, Abraham D. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137(11):1141-5.

68 - Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, Huang CP, Shen Q, Li DS, Wu Y. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1250-7.

69 - Davies L, Welch HG. Thyroid Cancer Survival in the United States
Observational Data From 1973 to 2005. Arch Otolaryngol Head Neck Surg
2010; 136(5):440-4.

5 ARTIGOS CIENTÍFICOS

5.1 Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. *Changes in Pattern of Occurrence of Thyroid Carcinoma Between 2001-2010*. Artigo aguardando publicação. Enviado para *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* (Qualis B3) em 28/04/2014.

5.2 *Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study*. Artigo publicado na *Pathology and Oncology Research* (Qualis B2) em 04/05/2014.

5.3 Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variantes do carcinoma papilífero da tireóide: associação com fatores prognósticos histopatológicos. Artigo publicado no *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* (Qualis B3) em 26/11/2013.

Artigo 1

Changes in Pattern of Occurrence of Thyroid Carcinoma Between 2001- 2010

Fábio Muradás Girardi¹, Marinez Bizarro Barra², Cláudio Galleano
Zettler³

Abstract:

Background: A pending discussion can be found in literature about reasons for the changes in thyroid carcinoma incidence over the last decades. Our goal is to analyze the pattern of occurrence of thyroid cancer in a single institution through a documental study.

Methods: All institutional case records from patients submitted to surgery for malignant thyroid neoplasm from 2001 to 2010 were analyzed. We developed a comparative study between both halves of the decade in relation to clinical and pathological characteristics. Microcarcinoma cases were selected for qualitative analysis phase. Medical records were reviewed for better understanding thyroid nodule and thyroid cancer diagnosis process.

Results: 597 cases met the inclusion criteria. We observed a 2.15x increase in thyroid cancer surgeries through the decade; new cases were predominantly tumors with less than 2cm. Among microcarcinomas, we also observed that cases with malignant cytology results, cases with undetermined cytology, and cases operated for multinodular goiter with compressive symptoms and occasional cancer diagnosis are the categories which have driven the increment of newly diagnosed thyroid cancer cases.

Conclusions: There is a growth trend for thyroid cancer surgeries in our institution, especially for small tumors. We believe changes in pattern of occurrence are explained by several factors, from occasional nodule diagnosis to the enhancement of diagnostic tests. Our results suggest that the improved accuracy and indication of fine-needle aspiration cytology, in addition to the method of analysis of surgical specimens during histopathological examination, contributed to our findings.

Keywords: Carcinoma, papillary; Epidemiology; Incidence; Thyroid neoplasms; Thyroid nodule.

Introduction:

Thyroid carcinoma is by far the most common endocrine cancer [1, 2]. Papillary carcinoma (PC) is the most common thyroid cancer subtype. Though malignant thyroid neoplasms account for only 1% of all cancer types and 0.5% of all deaths caused by cancer globally [3, 4], autopsy studies have shown that thyroid PC is an extremely common and underdiagnosed disease. One of the best methodological autopsy studies was conducted by Harack et al. They analyzed 101 glands sectioned at 2- to 3-mm intervals. Tumor foci were found in 36% of cases, all of them among individuals with no previous knowledge of having thyroid cancer. In most cases, tumors were represented by small microcarcinomas, and many others were probably missed simply due to the pre-sectioned intervals [5].

Although thyroid PC is a low mortality disease [6, 7], this still remains a cause for concern. The incidence growth of an illness with a high survival rate has led to an impressive prevalence rise. An epidemiological review among North American individuals revealed that thyroid cancer incidence has grown more than twice over the last 30 years, making it the fastest rising tumor incidence between 1992 and 2002 [8].

Most studies attribute this higher incidence to an increment in the employment and quality of diagnostic tools, which may have led to a higher number of occasional carcinoma diagnoses that were previously occult [9]. Other studies provide a counterpoint to this idea, stating a higher incidence in tumors larger than 1cm as well, supposedly leading to a belief that this increase might also be happening among cases of non-occasional diagnosis [10]. These results are based on inferences from pre-operative cytology data and tumor

sizes. It remains unknown whether the increment of new thyroid cancer cases reflects a higher risk of neoplasm development, or it is just an artificial result associated with diagnostic activities. So far there is no evidence of a strong link between the observed incidence patterns and any rise of exposure to known risk factors in relation to its development.

Most international studies are based on regional or national occurrence statistics. Only a handful of institutional studies work with aspects associated with diagnostic methods, and none of which has a qualitative approach. Therefore, we have developed an analysis of the pattern of occurrence of thyroid cancer over the course of a decade through a quantitative-qualitative documental study with detailed description of clinical, epidemiological, histopathological and diagnostic profiles of a historic institutional series.

Materials and Methods:

Patients:

Following approval of our institution's Ethics Committee in Clinic Research (Project No. 3483/11), we have produced a documental study with quantitative and qualitative phases. A cross-sectional study was created over a historic cohort, encompassing all patients who underwent thyroidectomy for cancer in our institution from January, 2001 through December, 2010. All patients were treated by a surgeon from our medical staff, most of which are specialized in head and neck surgery. Data regarding age and gender, results from fine-needle aspiration cytology (FNAC), histopathological findings, staging and total thyroidectomies performed in the same period was recovered and entered into a specific data bank. All data was collected by the same researcher

(Girardi FM). Carcinomas were classified according to their major subtypes: papillary, follicular, medullary, poorly differentiated and anaplastic. Patients treated in other institutions, individuals with non-carcinoma tumors, cases of carcinomas with different histologies concurrent in the same gland, unresectable tumors and cases lacking information about tumor diameter were excluded from the study.

From all the cases included, a convenience sample containing all patients with microcarcinomas and whose pre-operative medical consultation took place within the institution was selected for the study's qualitative phase. We opted to analyze only microcarcinomas in the qualitative phase, exactly to verify if we can generalize small diameter tumors as incidentally found nodules and cancers. In this part of the study, we assessed the process of thyroid nodule diagnosis and thyroid cancer diagnosis. For that goal, a content analysis was completed after reading and interpreting clinic, epidemiological and histopathological data, as well as analyzing admission notes, anamnesis, medical evolutions, surgical descriptions, ultrasonographic reports and clinical impressions described in the patients' medical records. According to Bardin (1977), the analysis was divided in three stages: 1) pre-analysis, which included a "floating" reading and the delimitation of documents upon which the analysis would be based; 2), material evaluation, classifying and aggregating the analysis content as hypothesis were raised and units were classified; and 3), interpretation of the results obtained [11]. The units and sub-units derived from this analysis can be found on Chart 1. After classifying our results in units and subunits we performed a chi square test to compare their proportions between the both halves of decade. It should be noted that incidentally diagnosed

nodules were defined as those occasionally diagnosed in clinical or image examinations, or during neck exploratory surgeries for causes other than suspicion of thyroid pathology. Incidentally found cancers were defined as those with no pre-operative suspicion or diagnosis of malignant neoplasm.

Statistics:

Descriptive analysis was used in order to summarize data. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of continuous variables. Continuous variables with normal distribution were expressed in mean and standard deviation, and the ones with non-normal distribution were expressed also in median, minimum and maximum. Categorical variables were expressed in absolute frequency and ratios. Student's *t* test was used in age comparison, Mann-Whitney's U test was used in tumoral diameter analysis, and the non-parametric chi-square test was used for comparison of categorical variables. The statistical analysis was performed by using of EpiInfo software, v. 3.4.3, 2007. All tests considered a 5% significance level.

Pathology:

During the study period, the surgical specimens of total thyroidectomies and partial thyroidectomies were reviewed by one of the 11 pathologists of our medical service. In 93.2% of cases, the histopathological analysis was performed by the same professional, a medical doctor trained in head and neck pathology, with special dedication in thyroid gland pathologies. The pathological tumor staging was performed in accordance to the seventh edition of the *American Joint Committee on Cancer pTNM staging system* [12]. Tumors were considered multifocal when two or more foci were found in one or both lobes. Hashimoto's thyroiditis was suggested based on histopathological findings.

Microcarcinomas were defined as tumors with a diameter of 1cm or less in the final histological examination. Lymph node status was defined based on pathological evidence of metastasis found in the removed lymph nodes. Extrathyroidal extension was defined based on the evidence of tumor-infiltrating cells beyond the glandular capsule in the microscopic examination. The term follicular lesion was applied only to benign tumors with groups of follicular cells arranged in thyroidal follicles, excluding follicular carcinomas or follicular variants of PC [13]. The cytology diagnosis was performed following Bethesda's criteria prior to 2007, when lesions were classified in 5 categories: Unsatisfactory (I), Benign (II), Undetermined (III), Suspicious for Malignancy (IV) and Malignant (V) [14].

Results:

Quantitative phase:

Between January 1st, 2001 and December 31st, 2010, 3536 thyroidectomies were performed in our institution, 628 (17.7%) of which for thyroid cancer. Seventeen cases were excluded for being malignant neoplasms of other histological subtypes (thyroid lymphomas, sarcomas and metastasis to thyroid gland), 2 cases for not being treated in our institution (1 follicular and 1 medullary carcinoma), 4 cases of unresectable tumors (all anaplastic carcinomas), 5 cases for having concurrent tumors and 3 cases for lacking tumor diameter data (2 papillary and 1 follicular carcinoma). A total of 597 patients met the inclusion criteria. The male-female ratio was 1:3.9. The mean age was 48.11 ± 14.97 years old, varying from 12 to 91. The mean tumoral diameter was 2.06 ± 1.99 cm, varying from 0.04 to 15cm. In this universe of 597

patients, 549 (91.9%) underwent total thyroidectomy, while the rest of the group underwent partial or subtotal surgeries. Between 2001 and 2010, the number of thyroidectomies from all causes increased 1.52x. In the same period, a 2.15x growth ($p=0.0002$) in new surgeries for thyroid cancer was seen in the institution. One hundred and eighty nine of these cases were operated in the first half of the decade, and 408 cases in the second.

No discrepancy was found in gender and mean age between both periods, even when comparing groups over and under the age of 45. We noted an increase in the involvement of head and neck team surgeons in thyroidectomies for cancer in the institution throughout the years. Thyroid PC remained as the predominant tumor during the entire period. The ratio of cases with multifocal signs increased in the second half of the decade. Meanwhile, we noticed a significant drop in rates of capsule invasion and extrathyroidal extension, in addition to a reduction in mean tumor diameter, which helped to increase the number of early stage cases, although with marginal significance ($\chi^2=3.811$; $p=0.0509$). We observed an increasing rate of cases with carcinomas associated with follicular lesions between both periods (26.4% vs. 33.3%, respectively), though not statistically significant ($p=0.1112$). Average nodule size differed significantly between patients with follicular lesions and patients with unaltered glands, except for carcinoma ($U= 132654.0$; $p=0.0182$). Remaining data can be found summarized on Table 1.

Along the 10 years of the study, 220 cases of thyroid microcarcinomas were diagnosed and submitted to surgery; 179 of them were female (81.3%) averaging 48.91 ± 12.31 years old. Eighty nine percent (196 cases) underwent total thyroidectomy as a definitive treatment. In 214 cases (97.2%), the

histopathological diagnosis was PC, 5 of them (2.2%) were medullary carcinoma, and only 1 (0.4%) was follicular carcinoma. The mean nodule size was 0.58 ± 0.26 cm. Among all microcarcinomas, 146 (66.3%) met the inclusion criteria for the study's qualitative phase: 28 belonging to the first half and 118 to the second. In general, the analysis was divided in two main units: data associated with the method of thyroid nodule diagnosis; and data related to the method of thyroid cancer diagnosis. Any other sub-units were organized and coded. Descriptive data and comparisons between both halves are summarized in Figure 1 and Table 2.

Qualitative phase:

Data related to the method of thyroid nodule diagnosis (A):

Within the 146 assessed medical records, 117 (80.1%) did not contain information regarding the method of nodule diagnosis. In the 29 remaining cases (19.8%), we noticed two emerging categories: patients with incidental diagnosis (A - 1) and patients with non-incidental diagnosis (A - 2) of thyroid nodule. Eighteen patients were categorized as non-incidental diagnosis, in which a nodule or a neck mass was noticed by the patient themselves, justifying their seeking of medical help. Nevertheless, we must point out that in only 6 patients there was no associated gland alteration, such as follicular hyperplasia, adenomas or Hashimoto's thyroiditis, which could reflect other reasons why the patients would notice any thyroid alterations. Among the 11 incidental cases, 4 subcategories were found: thyroid cancer diagnosis, and consequently nodule diagnosis, in cervical lymphadenectomy for other causes, with no initial suspicion of thyroid nodule presence (A - 1.1; 2 cases); nodule diagnosis in cervical ultrasonography for evaluation or follow up of patients with

hyperthyroidism or hypothyroidism (A - 1.2; 2 cases); nodule diagnosis in cervical ultrasonography for evaluation of other unrelated neck pathologies (A - 1.3; 5 cases); and nodule diagnosis in cervical examination performed by a doctor during appointment scheduled for other unrelated complaints (A - 1.4; 2 cases). We have seen a substantial lack of information due to faulty completion of medical records in this part, and no conclusions can be elaborated about methods of diagnosis of thyroid nodules when comparing both halves of the decade (please see Table 2). However it's worth mentioning that in some cases, despite nodule diameter, those can indeed be noticed by patients and diagnosed as not incidentally. We did not find significant statistical differences when comparing units A-1 and A-2 ($\chi^2=0.279$, $p= 0.579$) and subunits A-1.1, A-1.2, A-1.3 and A-1.4 (not applicable) between both halves of decade.

Data related to the method of thyroid cancer diagnosis (B):

All of the 146 accessed medical records contained information regarding the method of thyroid cancer diagnosis. Three emerging categories were found in this group: patients operated for confirmation or strong suspicion of malignancy by cytological criterion (Bethesda IV and V) or previous histology (B - 1; 52 cases); patients operated for benign pathologies with no malignancy suspicion (B - 2; 28 cases); and patients operated for undetermined conditions, either cytopathological or through clinical and ultrasonographic criteria associated with a variable potential malignancy (B - 3; 66 cases). In the first category, 45 patients were operated with FNAC suggesting or confirming carcinoma (B - 1.1); 4 were operated in order to totalize previous thyroidectomies, with previous cancer diagnosis, in which cases surgery was indicated after residual nodules were found in control ultrasonographies (B -

1.2); and 3 were operated with thyroid cancer confirmation after neck lymphadenectomy and confirmation of metastasis from thyroid carcinoma (B - 1.3). In the second category, 5 cases were diagnosed with cancer in neck exploratory approaches for other causes (neck lymphadenectomy for upper aerodigestive tract; B - 2.1); 19 cases in thyroidectomies for goiter with compressive symptoms (B - 2.2); and 4 cases in thyroidectomies for toxic multinodular goiter or Plummer's disease (B - 2.3). In the third category, 15 patients were operated strictly for suspicious ultrasonographic criteria (B - 3.1), 29 were operated strictly because of undetermined cytological results (B - 3.2) and 22 due to lesions with ultrasonographic suspicious appearance, undetermined aspiration and occasional diagnosis of microcarcinomas associated to follicular benign lesions (B - 3.3). Among the coded cases in B - 3.1 and B - 3.2, it should be considered that the malignancy diagnosis may also have been incidental; in this scenario the surgery reason could be justified by another concomitant thyroid nodule with benign histology, given that associated glandular changes were found in 59 cases (89.3%), 31 of which (46.9%) with hyperplastic nodules or follicular adenomas. We did not find significant statistical differences when comparing units B-1, B-2 and B-3 ($\chi^2=3.14$, $p=0.208$) and subunits B-1.1, B-1.2 and B-1.3 ($\chi^2=1.11$, $p=0.574$), B2.1, B2.2 and B2.3 ($\chi^2=1.41$, $p=0.493$) and B-3.1, B3.2 and B-3.3 ($\chi^2=1.12$, $p=0.57.3$) between both halves of decade.

Discussion:

The higher thyroid cancer incidence in the last two decades has been reported in several studies [15-19]. Few studies in Brazil have analyzed the

incidence variations of thyroid carcinoma [20, 21]. Data from many medical centers show an incidence increase of 60 to 90% or more. Although our data was based on records from only one medical center, we also observed an increment in new thyroid cancer cases over all thyroidectomies performed in our institution, matching data from other regional and institutional series [16, 17].

There is an old discussion in the related literature on the reasons for this current high incidence. It is not possible to infer how exactly each factor impacts the disease's occurrence changes. So far most studies associate the incidence growth with the resulting improvement in the diagnostic tools [15], which has led to an increment of new incidental diagnosis cases. However the parameters used in the definition of incidental carcinomas vary significantly. Some studies use nodules with no suspicious FNAC results [22]; others, nodules occasionally found in thyroidectomies for multinodular goiter [9]; or nodules occasionally found in image examinations for other reasons [23]. Most studies do not consider data analysis associated with clinical suspicion obtained from clinical and ultrasonographical examinations. Such information is often hard to measure and can be assessed exclusively by qualitative-approach studies.

There is an important difference between incidental thyroid carcinomas and incidental thyroid nodules. Presence of thyroid nodules is extremely common, and the prevalence depends on the diagnostic method's accuracy and population studied. Furthermore, in most cases the presence of thyroid nodules occurs in an asymptomatic way, and when there are any symptoms, they are mostly vague and unspecific. Kang et al did not demonstrate any differences in clinical and laboratorial parameters between patients with benign and malignant thyroid incidentalomas [24]. Shetty et al [25] developed a study in which they

analyzed the characteristics of 230 patients occasionally diagnosed with thyroid nodule by computerized tomography performed for other reasons. The mean thyroid nodule size was 2.09cm, varying between 0.4 and 4.6cm. In 7.6% of the cases, the histopathological diagnosis confirmed malignancy. Consequently, the presence of new diagnosis between nodules with diameters larger than 1cm - or even 2cm - does not eliminate the possibility that many of these cases could not have been diagnosed occasionally, either in image investigations for other clinical reasons or incidentally in thyroidectomies for multinodular goiter.

Recently, Dunki-Jacobs and co (2012) developed an institutional study in order to evaluate thyroid PC incidence with no pre-operative clinical suspicion and compared the clinical and pathological similarities between cases of suspected and unsuspected malignancy. Presence of clinically suspected mass or nodule and positive cytology and/or neck lymph node metastasis were used as suspicion criteria. However most lesions considered unsuspected were actually occult carcinomas diagnosed through thyroidectomies for follicular lesions with larger volume. Such cases were considered undetermined lesions in our study. Furthermore, patients diagnosed with thyroid carcinoma through lymph node metastases were considered clinically suspicious, even when there was no pre-operative identification of thyroid nodules [26].

Based on our results we can not imagine other reasons for the observed changes in pattern of occurrence of thyroid carcinoma besides the medical behavior changes and the diagnostic methods accuracy and spread. It is unlikely to observe such an expressive growth in thyroid cancer occurrence in such a short period of time for reasons other than the medical practice. In our study, since it is a historic cohort, we have encountered a substantial lack of

data related to the method of diagnosis of thyroid nodules. On the other hand, we have seen a tendency of new thyroid microcarcinoma cases undergoing surgery following a strong suspicion or confirmation of malignancy by cytology. Comparing both halves of the decade, we observed that the majority of new microcarcinoma cases were among individuals with confirmed or suggested cancer cytology; cases of undetermined cytology; and cases operated for multinodular goiter with compressive symptoms and occasional cancer diagnosis. The probability of cancer diagnosis among cases submitted to thyroidectomy increased over the decade, and new cases tended to be smaller and less aggressive. Our results suggest a tendency to diagnose earlier stage disease and it is evident that diagnostic methods are contributing to this finding. We imagine the lack of statistical significance when analyzing data of qualitative phase was related to losses and low number of cases analyzable in each unit or subunit, specially in the first half of decade.

In 1993 Martinez et al observed a relationship between the histopathological analysis method and the diagnostic rate for microcarcinoma [27]. According to reports from our pathologists, the number of histological sections in each surgical specimen has also suffered an increase in recent years, though unfortunately it's not routine to describe the section thickness in surgical specimens for all cases. Protocols from *College of American Pathologists (CAP)* [28] do not even mention a routine of thickness segmentation to be followed, fact that certainly impacts the incidence of occult tumors among the various institutional studies. The majority of information related to analysis methods is based on indirect results. A study from Haymart et al found a higher detection rate of incidental microcarcinomas among

patients that underwent surgery for follicular neoplasms, compared to other benign causes (9% vs. 6%, respectively) [24]. Similarly we also observed a higher rate of carcinomas associated with follicular lesions between both periods, though not statistically significant. A higher number of histological sections is usually conducted by pathologists when it is necessary to differentiate follicular lesions in benign neoplasms or carcinomas. We also noticed that the average nodule size differed significantly between patients with follicular lesions and patients with unaltered glands, except for carcinoma. Likewise, in the qualitative analysis of medical records, we also observed an ascending group represented by individuals operated for goiter or ultrasonographically suspicious nodules, with or without previous FNAC, showing benign follicular disease or Hashimoto's thyroiditis in a nodular form, associated with minor thyroid carcinomas occasionally diagnosed in histological sections.

Other factors might also have impacted the pattern of occurrence of thyroid cancer throughout the years, although it is difficult to establish how each of these findings have affected the final results. Thyroid cancer is increasingly treated by head and neck surgeons in our institution. Therefore, histopathological thyroid examinations tend to be seen by only one pathologist, which may also have affected the varying occurrence of borderline tumors and occasional findings of thyroid cancer.

Conclusions:

We observed an expressive increment in proportion of cancer among thyroidectomies performed over the decade, suggesting a better selection

among cases submitted to surgery. This fact may have been influenced by the tendency of new operated cases of thyroid cancer being treated by head and neck surgeons. New diagnosed cases tend to present in earlier stages. We observed no increment in proportion of cases with diagnosis or high suspicion of malignant neoplasia in preoperative examinations, specially among microcarcinomas, suggesting an enhancing in accuracy of cytopathological exams and less occasional diagnosis of cancer.

References:

- 1 – Stewart BW, Kleihues P (2003). World Cancer Report. IARC Sci Publ, Lyon.
- 2 - Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P (2007). Cancer Incidence in Five Continents. IARC Sci Publ, Lyon.
- 3 - How J, Tabah R (2007). Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. CMAJ 177:1383-4.
- 4 - Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J (1992). Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ, Lyon.
- 5 - Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM (1985). Occult papillary carcinoma of the thyroid: a “normal” finding in Finland. Cancer 56:531-8.
- 6 - Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Watanase S, Uchino S et al (1998). Changing trends and prognosis for patients with papillary thyroid cancer. Arch Surg 133:1058-65.
- 7 - Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M et al (2002). Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). Eur J Cancer 38:1762-8.

8 - Ward LS, Graf H (2008). Thyroid cancer: increased occurrence of the disease or simply in its detection? *Braz Arch Endocrinol Metab* 52:1515-6.

9 - Alevizaki M, Papageorgiou G, Rentziou G, Saltiki K, Marafelia P, Loukari E et al (2009). Increasing Prevalence of Papillary Thyroid Carcinoma in Recent Years in Greece: The Majority Are Incidental. *Thyroid* 19:749-54.

10 - Burgess JR, Tucker P (2006). Incidence Trends for Papillary Thyroid Carcinoma and Their Correlation with Thyroid Surgery and Thyroid Fine-Needle Aspirate Cytology. *Thyroid* 16:47-53.

11. Bardin L (1999). Análise de conteúdo. In: Chiesa AM, Ciamponi MHT (ed). *Princípios gerais para a abordagem de variáveis qualitativas e o emprego da metodologia de grupos focais. A classificação internacional das práticas de enfermagem em saúde coletiva*. 1st ed. ABEN, Brasília, pp 306-324.

12 – Edge SE, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA (2010). *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York.

13 - Baloch ZW, LiVolsi VA (2007). Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 60:244-50.

14 - Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules (1996). The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol* 15:84-9.

15 - Burgess JR (2002). Temporal Trends for Thyroid Carcinoma in Australia: An Increasing Incidence of Papillary Thyroid Carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 12:141-9.

16 - Enewold L, Zhu Z, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE et al (2009). Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic

and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:784-91.

17 - Davies L, Welch HG (2006). Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295:2164-67.

18 - Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P et al (2004). Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 150;133-39.

19 - Verkooijen HM, Fioretta G, Pache J-C, Franceschi S, Raymond L, Schubert H et al (2003). Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control* 14:13–7.

20 - Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M (2005). Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Braz Arch Endocrinol Metab* 49:503-9.

21 - Cordioli MICV, Canalli MHBS, Coral MHC (2009). Increase incidence of thyroid cancer in Florianopolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Braz Arch Endocrinol Metab* 53:453-60.

22 - Haymart MR, Cayo M, Chen H (2009). Papillary Thyroid Microcarcinomas: Big Decisions for a Small Tumor. *Ann Surg Oncol* 16:3132-9.

23 - Bae JS, Chae BJ, Park WC, Kim JS, Kim SH, Jung SS et al (2009). Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 7:63.

24 - Kang HW, No JH, Chung JH, Min YK, Lee MK, Yang JH et al (2004). Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid* 14:29-33.

- 25 - Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL (2006). Significance of Incidental Thyroid Lesions Detected on CT: Correlation Among CT, Sonography, and Pathology. *AJR* 187:1349-56.
- 26 - Dunki-Jacobs E, Grannan K, McDonough S, Engel AM (2012). Clinically unsuspected papillary microcarcinomas of the thyroid: a common finding with favorable biology? *Am J Surg* 203:140-4.
- 27 - Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C (1993). Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 71:4022-9.
- 28 - College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Thyroid Gland. Based on AJCC/UICC TNM, 7th ed. <http://bcm.edu/pathimmuno/index.cfm?pmid=15399>. Accessed 01 May 2011.

Table 1: Comparative analysis of clinical and histopathological data between the two halves of the decade.

		2001-2005		2006-2010		Total		<i>p</i> value
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)		
Age		47.93 ± 16.03		48.20 ± 14.48		48.11 ± 14.97		0.8452
Tumoral diameter		2.43 ± 2.22		1.89 ± 1.86		2.06 ± 1.99		-----
		Median(Min-Max)		Median(Min-Max)		Median(Min-Max)		
Tumoral diameter		1.7 (0.04-10)		1.2 (0.1-15)		1.3 (0.04-15)		0.0412
		N	%	N	%	N	%	
Thyroidectomies		1403	39.6	2133	60.3	3536	100	
Thyroidectomies for CA		189	13.4	408	19.1	597	16.8	0.0002
Gender	Men	45	23.8	76	18.6	121	20.2	0.1752
	Women	144	76.1	332	81.3	476	79.7	
Age (categories)	< 45 yo	77	40.7	162	39.7	239	40.0	0.8806
	≥ 45 yo	112	59.2	246	60.2	358	59.9	
Surgical team	HNS	116	61.3	323	79.1	439	73.5	0.0001
Pathologist	MBB	173	91.5	384	94.1	557	93.2	0.3181
Histology (CA)	Papillary	160	84.6	366	89.7	526	88.1	0.1875
	Follicular	13	6.8	19	4.6	32	5.3	
	Medullary	10	5.2	9	2.2	19	3.1	
	PD	1	0.5	5	1.2	6	1.0	
	Anaplastic	5	2.6	9	2.2	14	2.3	
Hashimoto's thyroiditis*		43	22.7	116	28.4	159	26.6	0.1736
Follicular lesions†		50	26.4	136	33.3	186	31.1	0.1112
Lymphovascular or neural invasion		25	13.2	51	12.5	76	12.7	0.9076
Multifocality		51	26.9	151	37.0	202	33.8	0.0206
Diameter (categories)	≤ 1.0	61	32.2	163	39.9	224	37.5	0.0354
	1.1 - 2.0	49	25.9	121	29.6	170	28.4	
	2.1 - 3.0	22	11.6	44	10.7	66	11.0	
	3.1 - 4.0	17	8.9	31	7.5	48	8.0	
	> 4.0	40	21.1	49	12.0	89	14.9	
Glandular capsular invasion		123	65.0	210	51.4	333	55.7	0.0025
Extrathyroidal extension		73	38.6	118	28.9	191	31.9	0.0232
Positive cervical LNs		49	25.9	92	22.5	141	23.6	0.4237
Compromised LNs in lateral compartment		18	9.5	38	9.3	56	9.3	0.9347
Stage	I-II	124	65.6	301	73.7	425	71.1	0.0509
	III-IV	65	34.3	107	26.2	172	28.8	

Legend: Variables expressed in absolute (N) and relative (%) frequency, Mean(Standard Deviation) or median (minimum and maximum value) as appropriated; yo: years old; LNs: Lymph Nodes; HNS: Head and Neck Surgery; MBB: Dr Marinez Bizarro Barra; CA: Carcinoma; PD: Poorly Differentiated; *, † presence of Hashimoto's thyroiditis or follicular lesions in an associated form; diameter expressed in centimeters; *p* = level of significance.

Chart 1: Content analysis: categorization and codification of methods of nodule and thyroid cancer cases diagnosis.

A - Data related to the method of thyroid cancer diagnosis (29):
A - 1 - Incidental diagnosis of thyroid nodule (11)
A - 1.1 - Cancer diagnosis and, consecutively, nodule diagnosis in cervical lymphadenectomies for other causes (2)
A - 1.2 - Diagnosis in ultrasonography for evaluation or follow up of hypo/hyperthyroidism (2)
A - 1.3 - Diagnosis in ultrasonography performed for evaluation of other pathologies (5)
A - 1.4 - Diagnosis by cervical examination during appointment scheduled for other complaints (2)
A - 2 - Non-incidental diagnosis of thyroid nodule (18)
B - Data related to method of thyroid cancer diagnosis (146):
B - 1 - Patients operated because of high suspicion of confirmed cancer by FNAC or histology (52)
B - 1.1 - Patient submitted to thyroidectomy after FNAC suspicious for or confirmatory of cancer (45)
B - 1.2 - Patient submitted to totalization of previous thyroidectomies for cancer (4)
B - 1.3 - Patient submitted to thyroidectomy after lymphadenectomy with histologic confirmation of thyroid cancer (3)
B - 2 - Patient operated for benign conditions with no malignancy suspicion (28)
B - 2.1 - Occasional cancer diagnosis in cervical lymphadenectomies for other causes (5)
B - 2.2 - Occasional cancer diagnosis in thyroidectomies for multinodular goiter with compressive symptoms (19)
B - 2.3 - Occasional cancer diagnosis in thyroidectomies for Plummer's disease or toxic goiter (4)
B - 3 - Patients operated for undetermined conditions (66)
B - 3.1 - Patient submitted to thyroidectomy strictly for suspected ultrasonographic criteria (15)
B - 3.2 - Patient submitted to thyroidectomy for undetermined FNAC (29)
B - 3.3 - Patient submitted to thyroidectomy for large thyroid nodules with undetermined FNAC with occasional diagnosis of associated microcarcinomas (22)

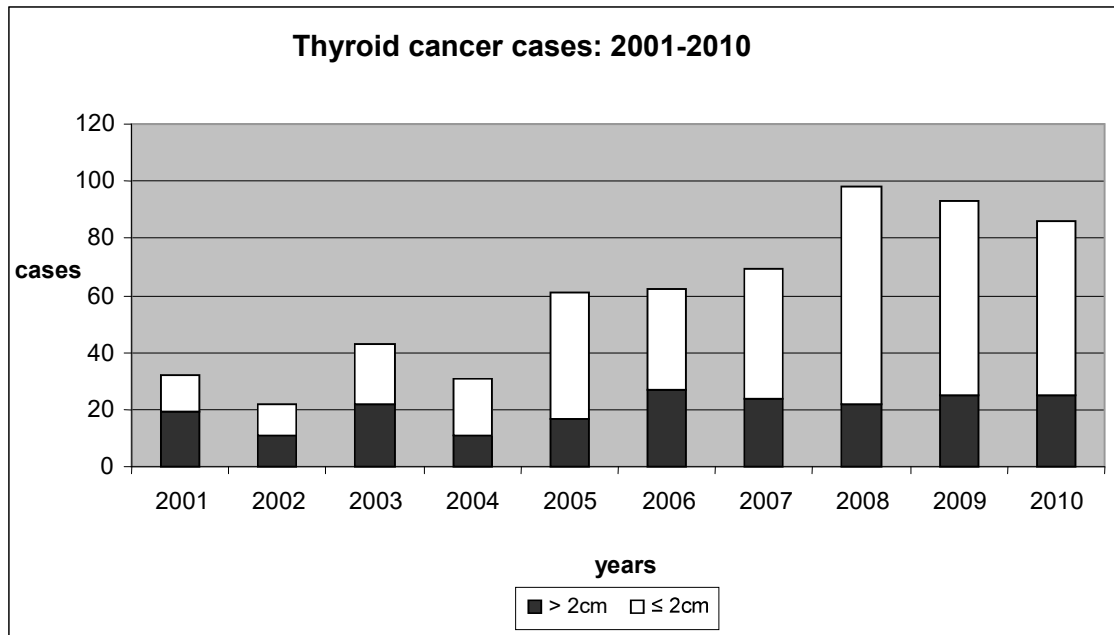
Legend: the absolute frequencies of each category are indicated between brackets; FNAC: Fine Needle Aspiration Cytology

Table 2: Absolute and relative frequencies according to the categories generated by content analysis (chart 1) comparing both halves of the decade

	2001 -2005		2006-2010		Total
	N	%	N	%	
A - 1	6	42.8	5	33.3	11
A - 1.1	1	16.6	1	20.0	2
A - 1.2	0	0	2	40.0	2
A - 1.3	3	50.0	2	40.0	5
A - 1.4	2	33.3	0	0	2
A - 2	8	57.1	10	66.6	18
B - 1	6	21.4	46	38.9	52
B - 1.1	5	83.3	40	86.9	45
B - 1.2	1	16.6	3	6.5	4
B - 1.3	0	0	3	6.5	3
B - 2	6	21.4	22	18.6	28
B - 2.1	2	33.3	3	13.6	5
B - 2.2	3	50.0	16	72.7	19
B - 2.3	1	16.6	3	13.6	4
B - 3	16	57.1	50	42.3	66
B - 3.1	5	31.2	10	20.0	15
B - 3.2	7	43.7	22	44.0	29
B - 3.3	4	25.0	18	36.0	22

Legend: Variables expressed in absolute (N) and relative frequency (%).

Figure 1:



Legend: distribution of new thyroid cancer cases between tumors > 2cm and ≤ 2cm in diameter throughout the study period.

Artigo 2

Predictive factors for lymph node metastasis in solitary papillary thyroid carcinomas: a retrospective study

Fábio Muradás Girardi ¹, Marinez Bizarro Barra ², Cláudio Galleano Zettler ³

Abstract:

Background: Identifying risk factors for neck lymph node metastasis (LNM) in papillary thyroid carcinoma (PTC) is important for patient prognosis establishment.

Methods: We conducted a retrospective study among 317 patients with solitary PTC. Factors associated with clinically evident LNM were evaluated.

Results: LNM were identified in 69 (21.7%) patients. Central compartment (17.3%) and lateral compartment (9.4%) were involved. Thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension were found to be independent risk factors for both central and lateral compartment metastasis in multivariate analysis. Larger diameter was associated with central compartment metastasis in logistic regression model, whereas male gender only with lateral compartment metastasis.

Conclusions: As closer tumors were positioned in relation to glandular capsule we expected rising rates of nodal spread. It was unlikely to find clinically evident neck LNM among patients with centrally located tumors.

Key Words:

Thyroid gland; Thyroid neoplasms; Carcinoma, papillary; Lymphatic metastasis.

Introduction:

Thyroid cancer is the most frequent endocrine malignancy, accounting for approximately 1% of all malignant tumors in the United States (1). Papillary thyroid carcinoma (PTC) represents the most common type, with incidence increasing each year (2). Patient age, tumor subtype, extrathyroidal extension and neck lymph node metastasis (LNM), are known risk factors associated with increased recurrence of PTC (3, 4). There is a pending discussion about the prognostic significance of central compartment lymph node metastasis in PTC, especially among patients with subclinical disease (5, 6, 7). However there are strong evidences of worse outcomes among patients with clinically evident LNM (8, 9, 10). Lateral neck node metastases are also closely related to tumor recurrence and poor prognosis in patients with PTC (11). Precise preoperative evaluation for neck node metastasis is helpful in planning decisions regarding the extent of surgery. Among preoperative imaging methods, neck ultrasound (US) is a sensitive tool for evaluation of thyroid lesions, as well as lateral neck nodes. Computed tomography (CT) can also be used for comprehensive and objective evaluation of the neck, regardless of the operator's skills (12). However both imaging techniques show low sensitivity for central compartment metastasis (13) and few studies have reported the diagnostic accuracy of preoperative CT (14).

Patients with neck LNM at the time of surgery should undergo neck dissection and consider high dose iodine therapy, even though it can lower the patient's quality of life. Elective central or lateral neck dissections in thyroid papillary carcinoma management are still controversial. Though in experienced hands complications related to neck lymphadenectomies are uncommon, some

studies reported raised surgical morbidity and increased risk of transient and permanent hypoparathyroidism when routine central or lateral neck dissections was performed (15, 16). Therefore, there is a need for precise methods for prediction of neck LNM, especially for cases whose metastases may impact in patient's prognosis. We designed the current study to evaluate risk factors associated with LNM in a sample whose lymphadenectomies were performed according to clinically suspicious lymph nodes, focused on the pathological features, especially distance of tumor from the glandular capsule.

Methods:

This study was approved by our institutional review board. A total of 317 cases of PTC patients initially treated in the head and neck surgery department of our institution between June 2000 and December 2010 were included in the study. All patients had no history of neck irradiation and underwent preoperative ultrasonography. Pertinent cases were submitted to US-guided fine needle aspiration biopsy (FNAB). Total thyroidectomy was the procedure of choice in 89.9% of cases. In 32 patients, all of them presenting with microcarcinomas, a lobectomy or istmo-lobectomy was performed. Neck dissection was performed only in cases with suspicious lymph node disease in preoperative or trans-operative examination, including image exams, clinical findings, lymph node cytology or trans-operative frozen section results. Elective or prophylactic central or lateral neck dissection is not routinely performed in our service. Patients presenting with tumor histology other than PTC (71 cases), cases with collision thyroid neoplasms (7 cases, represented by cases with more than one histology in the same gland; for example, a papillary and a follicular carcinoma

in the same case), unresectable tumors (8 cases), multifocal tumors (202 cases) and those with no information about tumor diameter and position of tumors in relation to the glandular capsule (10 cases) were excluded from the study.

The following variables were used to analyze risk factors for LNM: gender, age at diagnosis, final pathological results, primary tumor size, tumor histological variants, extrathyroidal extension, capsule invasion, tumor distance from the glandular capsule, concomitance with Hashimoto's thyroiditis, lymphovascular invasion signs and T stage. Pathological analysis was performed in 93.6% of cases by the same pathologist (Barra MB), one with special dedication to thyroid and head and neck tumor pathology. Pathological staging was applied according to the seventh edition of *American Joint Committee on Cancer pTNM staging system* (17). Tumors located at 1mm from the glandular capsule, without invading it, were described as tangents to the capsule. Lymph node status and extrathyroidal extension were defined based on microscopic examination findings. Neck compartments were defined according to Memorial Sloan-Kettering Cancer Center's classification of neck lymph node regions (18).

Frequencies and distribution of each selected variable were calculated. We used mean (standard deviation), absolute frequencies, percentages, and medians (with minimum and maximum values) as appropriated. For the differences between groups, we used chi-square tests for categorical variables. Continuous variables were analyzed with the Student's t-test and ANOVA or Mann–Whitney U test and Kruskal-Wallis test, according to the result of the Kolmogorov–Smirnov test for normal distribution. We employed two stepwise

logistic regressions to identify factors independently associated with LNM (dependent variable). The first model included distance of tumors from the glandular capsule and overall rates of LNM; the second one was similar to the first, but analyzed frequencies of LNM according to level affected (only central metastasis; and only lateral metastasis). The level of statistical significance was set at 5%. Analysis was performed with SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results:

A total of 317 patients consisted of 260 women and 57 men with a mean age of 47.77 (14.58) years (range, 13-84 years). The median size of the primary thyroid cancer was 1.1cm (range, 0.04 – 9cm). In 144 (45.4%) cases major diameter was ≤ 1 cm. Capsule invasion was found in 161 patients (50.7%), but extrathyroidal extension in only 71 cases (22.3%). In 109 (34.3%) cases the lesions were located at 0.1cm from the glandular capsule. The remaining group, 47 (14.8%) cases, was represented by tumors at least 0.2cm far from the glandular capsule. One hundred and seventy eight (56.1%) cases were classified as T1 staging, 35 (11.0%) as T2, 98 (30.9%) as T3 and 6 (1.8%) as T4 staging. Neck dissections were performed in 130 (41.0%) cases, all with suspicion of LNM. Overall, 39 (12.3%), 14 (4.4%) and 16 (5.0%) had involvement of only central, only lateral and both central and lateral compartments, respectively. Table 1 shows differences among groups according to distance of tumor from the glandular capsule. It is clear that as the lesions came closer to the capsule, rates of LNM also increased (See table 1). We found only one case of LNM among patients with tumors at ≥ 0.2 cm from the

glandular capsule: a solitary PTC, 0.4cm distant from the glandular capsule, with central compartment metastasis. Univariate analysis showed LNM was significantly more frequent in patients whose tumors showed extrathyroidal extension ($p \leq 0.001$) or capsule invasion signs ($p \leq 0.001$), in patients with signs of lymphovascular invasion ($p = 0.009$), in larger tumors ($p \leq 0.001$) and in those with advanced T stage ($p \leq 0.001$). Besides differences in relative and absolute values, we could find only marginal significance among tumors tangent to the capsule (See Table 2). We found neck dissection was significantly more frequent in the group with capsule invasion tumors ($p = 0.0028$), which may reflect nothing but the routine of performing neck dissections only when suspicious or confirmed LNM.

Stepwise regression analysis was used to assess the independent factors related to LNM. Table 3 summarizes the odds ratios and confidence intervals of the factors which showed statistical significance in multivariate analysis. The set included all variables analyzed. Cases with tumors at least 0.2cm far from the glandular capsule were used as parameter in relation to the variable distance. Distance of tumors from the glandular capsule was found to be an independent risk factor for neck LNM by logistic regression analysis, though we have found statistically significant results only for tumors with capsule invasion signs. Cases with extrathyroidal extension were 24.89 times more likely to show LNM ($\text{Exp}(B) = 24.890$; $p = 0.002$). Patients with tumors with only capsule invasion, without signs of extrathyroidal extension, were 15.61 times more likely to have LNM ($\text{Exp}(B) = 15.614$; $p = 0.008$). Meanwhile cases whose tumors were tangent to the capsule were 3.7 times more likely to evidence LNM at clinical presentation ($\text{Exp}(B) = 3.707$; $p = 0.222$). Each

additional centimeter to tumor diameter added 18.6% in overall chances (Exp(B) = 1.186;p = 0.05) of presenting LNM. When restricting analysis to cases with only central compartment metastasis, distance from the glandular capsule and tumor diameter maintained statistical significance. We observed no cases of lateral compartment metastasis among patients with tumors at least 0.2cm distant from the glandular capsule. Among patients with only lateral compartment metastasis, glandular capsule invasion, extrathyroidal extension and gender showed significance in logistic regression model (See Table 3).

Discussion:

PTC is a common finding in general population (19). Similarly, the prevalence of occult LNM among cases of PTC is also high (5). Despite the presence of metastatic lymph nodes being associated with higher rates of recurrence (20), elective central and lateral compartment neck dissection is still controversial, since its impact on survival and neck recurrence is not clear (21, 22). Wada et al. found discrepancy between the high frequency of pathologic lymph node involvement and the rareness of clinical lymph node recurrence in the prophylactic dissection group. One may attribute this low rate of lymph node recurrence to the efficacy of the node dissection, but this cannot be, since the nodal recurrence rate was also low in those who did not undergo neck node dissection (10).

Though discrepancies between studies, there are strong evidences of worse outcomes among patients with clinically evident LNM (8, 9, 10). In our study, univariate and multivariate analysis were used to evaluate the risk factors for LNM in a sample whose neck dissections were performed only when clinical

suspicion was present. We found that extrathyroidal extension and capsular invasion were risk factors in multivariate analysis for both central and lateral compartment LNM. Increased diameter and male gender were also risk factors for central and lateral compartment disease, respectively. Our results are in agreement with previous reports, when male gender was a risk factor for LNM (5, 23). Jeong et al. also found association between male sex, larger tumor size and LNM rate in multivariate analysis (24). Gülben et al. found both multifocality and capsule invasion to be isolated risk factors for clinically evident LNM by logistic regression analysis (25). Choi et al. reported that degree of tumor lymphangiogenesis may be related to the risk of lateral LNM, though extrathyroidal extension showed no significance in multivariate analysis (26). Hunt et al. found that patients with lateral compartment metastasis were significantly more likely to be younger, to have extrathyroidal extension, histological characteristics of a conventional variant of PTC and tumors involving the superior aspect of the thyroid lobe (27). Zhang et al., working with solitary tumors, also found association between upper pole tumors and lateral compartment LNM, besides lower third lesions were associated with central compartment disease (28). However even those authors agree they can not exclude that the proximity of the lesions to the gland periphery may lead to tumors reaching the thyroid capsule more quickly, leading to earlier lymphatic spread of tumors even with small-volume disease (27).

Multiple studies recognized capsule invasion and extrathyroidal disease as important factors in relation to LNM (29, 30). Niemeier et al. observed not only that extrathyroidal extension was associated with aggressive features of papillary thyroid microcarcinomas but also that the simple presence of tumor

located at the surface of the thyroid gland had a strong correlation with LNM (31). Though the authors did not discriminate capsular invasive tumors from those lesions only tangent to the capsule, it is likely that superficial tumor location may have facilitated tumor spread into lymphatic channels and regional lymph nodes. Kim et al. also observed a significant difference in univariate analysis when studying central LNM and the state of contact of tumors with the glandular capsule in ultrasonographic examinations of ≤ 2 cm PTC patients (32). Moreover, animal studies suggested that vascular and lymphatic network appears denser in the subcapsular region, which could explain a predisposition of LNM in groups with peripherally located tumors (33, 34). In our study we did not find an association of tumors tangent to the glandular capsule with LNM, but we could observe a type of scale which as closer tumors were positioned in relation to the capsule rising rates of LNM may be expected, being unfeasible to find neck metastasis among patients with solitary nodules distant from the glandular capsule (See Table 1). It seems cases with a centrally located solitary PTC represent a subpopulation with low risk of neck metastasis, which could be benefited from a conservative neck approach.

Our study did have some limitations. We did not exclude from the analysis cases with occasionally found thyroid cancers. Also we cannot exclude the possibility of peripherally located tumors being associated to a major suspicion of malignancy, which may influence on neck dissection decisions. However, as commented above, our routine is to undergo neck dissections only when patients show clinical or imaging signs concerning for nodal disease. The only way to reinforce our results is to conduct a longitudinal study, analyzing lymph node recurrence rates between peripherally and centrally located

carcinomas. Our hypothesis will be sustained if our observations direct to a major prevalence of recurrences among individuals previously reported as presenting neck metastasis at initial presentation. Finally we also did not subclassify PTC extrathyroidal extension in “minimal extension” or “massive extension”, an important sight when analyzing prognosis and relapse free survival, as demonstrated by Ito et al. [35].

In conclusion, when the results of neck preoperative diagnostic evaluation are not definitive or are inadequate, clinical and pathological characteristics may help to predict neck LNM. Based on this retrospective study, patients with nodules distant at least 2mm from the glandular capsule rarely present with neck metastasis at initial presentation and could be managed conservatively in relation to neck lymph nodes, as far as clinically unsuspected. The definition of nodule positioning in relation to the glandular capsule must to be explored in other studies. As commented above, long-term follow-up studies are needed to determine the rates of lymph node relapse in that subpopulation.

References:

- 1- Sherman SI: Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9356):501-11.
- 2 - Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295(18):2164-7.
- 3 - Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, Chung EJ. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20(2):147-52.

- 4 - Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfsh P, Witterick I. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(7):825-8.
- 5 - So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, Chung MK. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery* 2010; 148(3):526-31.
- 6 - Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fugimoto Y. Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes. *World J Surg* 2010; 34(6):1222-31.
- 7 - Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):659–73.
- 8 - Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg*. 2004; 28(11):1115-21.
- 9 - Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004; 28(5):498-501.
- 10 - Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas: Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal Strategy for Neck Dissection. *Ann Surg* 2003; 237(3):399-407.

- 11 - Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996; 18(2): 127-32.
- 12 - Sarvanan K, Bapuraj JR, Sharma SC, Radotra BD, Khandelwal N, Suri S. Computed tomography and ultrasonographic evaluation of metastatic cervical lymph nodes with surgicoclinicopathologic correlation. *J Laryngol Otol* 2002; 116(3):194-9.
- 13 - Lee DW, Ji YB, Sung ES, Park JS, Lee YJ, Park DW, Tae K. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(2):191-6
- 14 - Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, Chung JH, Baek HJ. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(3):402-7.
- 15 - Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383(2):167-9.
- 16 - Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ, Sitges-Serra A. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005; 138(6):1095-100.
- 17 - Edge SE, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. New York: Springer; 2010.

18 - Shah JP. Cervical lymph node metastases—diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. *Oncology (Williston Park)* 1990; 4(10):61-9.

19 - Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19(11):1167-214.

20 - Cho JK, Kim JY, Jeong CY, Jung EJ, Park ST, Jeong SH, Ju YT, Lee YJ, Hong SC, Há WS, Choi SK. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *J Korean Surg Soc* 2012; 82(5):281-7.

21 - Choi SJ, Kim TY, Lee JC, Shong YK, Cho KJ, Ryu JS, Lee JH, Roh JL, Kim SY. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma? *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008; 1(1):41-5.

22 - Zuniga S, Sanabria A. Prophylactic Central Neck Dissection in Stage N0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(11):1087-91.

23 - Nam IC, Park JO, Joo YH, Cho KJ, Kim MS. Pattern and predictive factors of regional lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A prospective study. *Head Neck* 2013; 35(1):40-45.

24 - Jeong JJ, Lee YS, Lee SC, Kang SW, Chung WY, Chang HS, Seo WY, Song KJ, Park CS. A Scoring System for Prediction of Lateral Neck Node Metastasis from Papillary Thyroid Cancer. *J Korean Med Sci* 2011; 26(8):996-1000.

- 25 - Gülben K, Berberoğlu U, Çelen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid - factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(1):25-9.
- 26 - Choi Y, Park KJ, Ryu S, Kim DH, Yun J, Kang DK, Chun M. Papillary thyroid carcinoma involving cervical neck lymph nodes: correlations with lymphangiogenesis and ultrasound features. *Endocr J* 2012; 59(10):941-8.
- 27 - Hunt JP, Buchmann LO, Wang L, Abraham D. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137(11):1141-5.
- 28 - Zhang L, Wei WJ, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, Huang CP, Shen Q, Li DS, Wu Y. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1250-7.
- 29 - Mirallié E, Sagan C, Hamy A, Paineau J, Kahn X, Le Néel JC et al. Predictive factors for node involvement in papillary thyroid carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Eur J Cancer* 1999;35(3):420-3.
- 30 - Ortiz S, Rodríguez JM, Soria T, Pérez-Flores D, Piñero A, Moreno J et al. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(3):261-5.
- 31 - Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, Ferris RL, Tseng GC, Seethala RR, Lebeau SO, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforov YE. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer* 2012; 118(8):2069-77.

32 - Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Lee SH, Jeon YK, Kim BH, Kim YK, Kim IJ. Preoperative ultrasonographic tumor characteristics as a predictive factor of tumor stage in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011; 33(12):1719-26.

33 - Foschini MP, Papotti M, Parmeggiani A, Tallini G, Castaldini L, Meringolo D, Eusebi V. Three-dimensional reconstruction of vessel distribution in benign and malignant lesions of thyroid. *Virchows Arch* 2004; 445(2):189-98.

34 - Pissas A, Papamiltiades M. Our experience on anatomical injections of the lymphatic vessels. *Lymphology*. 1981; 14(4):145-8.

35 - Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Minimal Extrathyroid Extension Does Not Affect the Relapse-Free Survival of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Measuring 4cm or Less over the Age of 45 Years. *Surg Today* 2006; 36(1):12-8.

Table 1: Comparative analysis of clinic and histopathological factors among papillary thyroid carcinoma cases according to distance of tumor from the glandular capsule.

	Distance of tumor from the glandular capsule *						p value
	- 0.1 cm		0.1 cm		≥0.2cm		
	Mean(SD)	Median (min - max)	Mean(SD)	Median (min - max)	Mean(SD)	Median (min - max)	
Age	47.23(17.97)		49.66(13.55)		49.46(11.46)		0.12
Diameter	3.00(1.99)		1.67(1.72)		0.53(0.66)		-
Diameter	2(1.1 - 9)	1.05(0.1 - 6.5)***	1(0.04 - 7)***	0.4(0.1 - 4.3)	1.1(0.04 - 9)		<0.001
M / F	15 / 56	16 / 74	18 / 91	8 / 39	17.0 / 82.9	57 / 260	0.881
More aggressive variants**	7	5	6	1	2.1	19	0.361
Hashimoto's thyroiditis	15	26	41	14	29.7	96	0.128
Neuro-vascular or lymphatic invasion	9	6	5	0	0	20	0.035
T1-2 / T3-4	0 / 71	71 / 19	78.8 / 21.1	96 / 13	88.0 / 11.9	213 / 104	67.1 / 32.8
Neck lymph node metastasis	32	26	28.8	10	9.1	69	21.7
				1	2.1		<0.001

Legend: N: absolute frequency; %: Relative frequency; SD: Standard Deviation; Min-Max: Variation between Minimum and Maximum; Age in years; Diameter in centimeters (cm); M / F: Male / Female; * - 0.1cm: tumors with extrathyroidal extension; 0cm: tumors invading glandular capsule but restricted to it; 0.1cm: tumors at 0.1cm from the glandular capsule; ≥0.2cm: tumors at 0.2cm or more from the glandular capsule; **Considered more aggressive variants: Tall Cell Variant, Columnar Variant, Diffuse Sclerosing Variant and Solid Variant; *** Underlined values do not differ between themselves in Kruskal-Wallis Test (p=0,271); T: T Staging; F: ANOVA coefficient test; H: Kruskal-Wallis coefficient test; □2: chi-square coefficient test; p value: level of significance utilized.

Table 2: Comparative analysis of clinic and histopathological factors among papillary thyroid carcinoma cases with or without neck lymph node metastasis at initial presentation.

	Absence of neck Lymph node metastasis		Presence of neck Lymph node metastasis		Total		p value	
	Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)			
Age	48.40(13.92)		45.53(16.66)		47.77(14.58)		0.148	
Diameter	1.55(1.66)		2.55(1.71)		1.77(1.72)		-	
	Median (min - max)		Median (min - max)		Median (min - max)			
Diameter	0.9(0.04 - 9)		2(0.4 - 8)		1.1(0.04 - 9)		<0.001	
	N = 248 % (78.2)		N = 69 % (21.7)		N = 317 % (100)			
M / F	40 / 208	16.1 / 83.8	17 / 52	24.6 / 75.3	57 / 260	17.9 / 82.0	0.104	
More aggressive variants*	12	4.8	6	8.6	18	5.6	0.221	
Hashimoto's thyroiditis	81	32.6	15	21.7	96	30.2	0.810	
Neuro-vascular or lymphatic invasion	11	4.4	9	13.0	20	6.3	0.009	
Relation to glandular capsule**							<0.001	
	- 0.1cm	39	15.7	32	46.3	71	22.3	<0.001
	0cm	64	25.8	26	37.6	90	28.3	<0.001
	0.1cm	99	39.9	10	14.4	109	34.3	0.053
	≥0.2cm	46	18.5	1	1.4	47	14.8	-
						213 / 67.1 /		
T1-2 / T3-4	182 / 66	73.3 / 26.6	31 / 38	44.9 / 55.0	104	32.8	<0.001	

Legend: N: absolute frequency; %: Relative frequency; SD: Standard Deviation; Min-Max: Variation between Minimum and Maximum; Age in years; Diameter in centimeters (cm); M / F: Male / Female; * - 0.1cm: tumors with extrathyroidal extension; 0cm: tumors invading glandular capsule but restricted to it; 0.1cm: tumors at 0.1cm from the glandular capsule; ≥0.2cm: tumors at 0.2cm or more from the glandular capsule; **Considered more aggressive variants: Tall Cell Variant, Columnar Variant, Diffuse Sclerosing Variant and Solid Variant; T: T Staging; t: t Student test coefficient; U: Mann-Whitney coefficient test; χ^2 : chi-square coefficient test; p value: level of significance utilized;

Table 3: Independent factors associated to the presence of neck lymph node metastasis after multiple regression analysis

Neck Lymph Node Metastasis (Central and Lateral Compartment)						
Variables	β	SE	<i>p</i> value	OR	95% CI	
					Lower	Upper
Extrathyroidal extension	3.578	1.159	0.002	35.804	3.695	346.951
Capsular invasion only	2.759	1.047	0.008	15.779	2.028	122.754
Neck Lymph Node Metastasis (Central Compartment Only)						
Variables	β	SE	<i>p</i> value	OR	95% CI	
					Lower	Upper
Extrathyroidal extension	2.932	1.067	0.006	18.758	2.318	151.788
Capsular invasion only	2.388	1.05	0.023	10.892	1.392	85.213
Diameter	0.211	0.091	0.02	1.235	1.033	1.476
Neck Lymph Node Metastasis (Lateral Compartment Only)						
Variables	β	SE	<i>p</i> value	OR	95% CI	
					Lower	Upper
Male Gender	1.052	0.453	0.02	2.862	1.177	6.962
Extrathyroidal extension	2.961	0.66	<0.001	19.309	5.301	70.334
Capsular invasion only	2.117	0.672	0.002	8.304	2.223	31.024

Legend: β : Coefficient of determination; SE: Standard Error; *p* value: level of significance utilized; OR: Odds Ratio value; CI: Confidence Interval.

Artigo 3

Variantes do carcinoma papilífero da tireóide: associação com fatores prognósticos histopatológicos

Variants of thyroid papillary carcinoma: association with prognostic histopathological factors

Fábio Muradás Girardi¹, Marinez Bizarro Barra², Cláudio Galleano Zettler²

Resumo:

Introdução: O carcinoma papilífero da tireóide é a malignidade tireoidiana mais comum. Muitas variantes desse tumor foram descritas, com diferentes características morfológicas e moleculares. Embora a maioria dos casos apresente um excelente prognóstico, a relação entre a arquitetura tumoral e o comportamento biológico dessas neoplasias ainda permanece controversa. **Objetivo:** Apresentamos a experiência de um único serviço em relação à prevalência das variantes do carcinoma papilífero da tireóide e sua relação com os demais fatores prognósticos histopatológicos. **Materiais e Métodos:** Corte transversal sobre uma coorte histórica, envolvendo todos os casos submetidos à tireoidectomia por carcinoma papilífero na mesma Instituição ao longo de 11 anos de estudo. **Resultados:** Foram incluídos 517 pacientes, sendo 81.9% dos casos representados mulheres. A média de idade foi de 47.2 anos. As variantes reconhecidas por terem maior potencial de

agressividade corresponderam a 5.6% da amostra. Observamos associação desses subtipos tumorais com maior diâmetro da lesão, estadiamento T, invasão linfovascular e da cápsula da glândula. Conclusões: Um pequeno percentual de casos de carcinomas papilíferos é representado por variantes reconhecidas por seu maior potencial de agressividade. Existem associações entre essas variantes e diversos outros fatores histopatológicos já reconhecidos por seu valor prognóstico o que pode por si só influenciar no desfecho desses casos.

Descritores: Neoplasias da glândula tireóide; prognóstico; carcinoma papilar.

Abstract:

Introduction: Papillary thyroid carcinoma is the most common type of thyroid malignancy. Many papillary variants have been reported with different morphological and molecular profiles. Although the vast majority of cases have an excellent prognosis, the relationship between tumor architecture and biological behavior remains controversial. Objective: In this study, we present our experience regarding the prevalence and prognosis of papillary thyroid carcinoma variants and its relationship with the other histopathological prognostic factors. Material and Methods: Cross sectional study obtained from an historical cohort, including all cases submitted to thyroidectomy for thyroid papillary carcinoma in a single Institution in an 11 year period study. Results: 517 patients were enrolled, being 81.9% of cases represented by female. The mean age was 47.2 yo. Variants recognized by potentially aggressive behavior were present in 5.6% of cases. We could observe and association between

more aggressive tumor subtypes with greater lesion diameter, T stage, and lymphovascular and gland capsule invasion. Conclusions: A minor rate of thyroid papillary carcinomas is represented by variants recognized by their major aggressive behavior potential. There are associations between these variants and several histopathological factors already recognized by their prognostic value, which by themselves could influence outcomes in these cases.

Key Words: Thyroid neoplasms; prognosis; carcinoma, papillary.

Introdução:

O Carcinoma Papilífero (CP) é a malignidade mais comum da tireóide. Geralmente é uma doença indolente e de bom prognóstico quando completamente ressecada. Entretanto, alguns casos usualmente relacionados a alguns parâmetros clínico-patológicos específicos podem apresentar piores desfechos. A classificação TNM é a forma mais utilizada na classificação de risco das neoplasias malignas¹. Metástases linfonodais no compartimento lateral (N1b), doença extra-tireoidiana maciça (T4) e metástases à distância (M1) são fatores independentes que já foram correlacionados com mau-prognóstico nesses pacientes².

Embora alguns estudos sobre valor prognóstico de algumas variantes tumorais do CP já tenham sido desenvolvidos, nosso conhecimento acerca da prevalência e comportamento biológico dessas variantes ainda é pobre, especialmente devido ao tamanho das amostras. No nosso estudo investigamos a prevalência dessas variantes histológicas através de uma grande série institucional, comparando características clínico-patológicas conforme subtipo histológico e entre grupos com variantes reconhecidas por seu maior ou menor potencial de agressividade.

Material e Método:**Pacientes:**

Os registros histopatológicos de todos os pacientes que foram submetidos à tireoidectomia com diagnóstico histopatológico final de CP da tireóide no período de junho de 2000 a dezembro de 2010 foram revisados na nossa instituição. Todos os casos foram submetidos à avaliação clínica e

ultrassonográfica no pré-operatório. Casos pertinentes foram submetidos à avaliação citológica dos nódulos de tireóide por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). O esvaziamento cervical do compartimento central ou lateral não é realizado de forma eletiva na nossa instituição, sendo reservado para os casos clinicamente ou ecograficamente suspeitos de metástases linfonodais. Casos diversos de CP, casos de carcinoma pouco diferenciado, tumores com zonas de indiferenciação, casos sem descrição da dimensão do maior nódulo, casos de CP com componente insular focal, assim como neoplasias medulares associadas ao CP da tireóide, foram excluídos do estudo. Os seguintes parâmetros foram inseridos em um banco de dados específico (*Microsoft Excel®*, 2003 version, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA): idade, gênero, concomitância de tireoidite de Hashimoto, dissecação linfonodal associada, descrição histopatológica detalhada, com informação da variante tumoral ou padrão de diferenciação, diâmetro do nódulo predominante, multifocalidade, extensão extra-tireoidiana, grupo linfonodal comprometido e estadiamento T e N. Não avaliamos metástases à distância, visto terem sido revisados apenas os laudos histopatológicos isoladamente.

Definições e Patologia:

Os tumores foram classificados em cada variante ou padrão de diferenciação, à semelhança da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)³ em: Folicular, Oncocítica, Células Claras, Esclerosante Difusa, Células Altas, Sólida, Cribiforme, *Fasciite-like*, Macrofolicular e Microcarcinoma papilífero. Não foram encontrados casos pertencentes às variantes Cribiforme e Macrofolicular na nossa amostra. Além dessas, foram acrescentadas a variante ou padrão de diferenciação *Warthin-like* e a Colunar, presentes em

seis casos. Os casos convencionais, usuais ou típicos de CP da tireóide foram classificados como pertencentes à variante ou padrão Clássico. Quando da avaliação dos microcarcinomas, foi realizada análise descritiva dos padrões de diferenciação tumoral à semelhança das variantes anteriormente descritas. Para fins de cálculo estatístico, padrões de diferenciação e variantes tumorais foram considerados agrupados. Foram consideradas variantes ou padrões tumorais complexos quando presentes mais de uma variante ou padrão de diferenciação em um mesmo caso. Esses foram descritos conforme demonstrado na tabela 1.

Os tumores foram considerados multifocais quando dois ou mais focos foram encontrados em um ou ambos os lobos. Tireoidite de Hashimoto foi sugerida com base nos achados histopatológicos. Microcarcinomas papilíferos foram definidos como tumores com não mais de 1.0cm de diâmetro no exame histológico final. Foram definidos como variantes ou padrões de diferenciação com maior potencial de agressividade as de Células altas, Colunares, Sólida e Esclerosante difusa; e como de menor potencial de agressividade, a Clássica, Folicular e Oncocítica. As demais variantes ou padrões de diferenciação tumorais foram excluídos do cálculo estatístico, sendo apenas apresentadas de forma descritiva. Os casos de tumores complexos com zonas ou nódulos tumorais classificados nas categorias de maior agressividade, foram agrupados aos demais casos semelhantes para fins de cálculo estatístico e encontram-se listados na tabela 2. O mesmo se deu entre os casos com baixo potencial de agressividade. O estadiamento patológico foi realizado de acordo com a sétima edição do *American Joint Committee on Cancer pTNM staging system*⁴. O *status* linfonodal foi definido pela evidência patológica de metástases nos

linfonodos removidos. Comprometimento extra-glandular foi definido com base na evidência de infiltrado tumoral além da cápsula glandular no exame microscópico. Foi realizada análise comparativa de variáveis clínicas e histopatológicas entre as variantes clássica, folicular e oncocítica, e entre os grupos com variantes reconhecidas por maior e menor potencial de agressividade conforme previamente estabelecido. Todos os dados foram coletados pelo mesmo pesquisador (Girardi FM) e toda revisão anatomopatológica realizada pelo mesmo médico patologista (Barra MB).

Estatística e Aspectos Éticos:

A análise descritiva foi utilizada para sumarizar os dados. Foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliação de normalidade das variáveis contínuas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão. Aquelas com distribuição não-normal foram expressas também em mediana, valor mínimo e máximo. Variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. Utilizamos teste *t* de Student e ANOVA na comparação de médias de idade, teste U de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis na comparação de diâmetro tumoral e o teste não-paramétrico qui-quadrado na comparação das variáveis categóricas. A análise estatística foi realizada através do software EpiInfo, versão 3.4.3, 2007. Todos os testes consideraram nível de significância de 5%.

Os autores garantem a preservação dos dados e a confidencialidade do material obtido. Como não foram realizadas intervenções, não foi aplicado o termo de consentimento. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da nossa instituição (Projeto No. 3483/11).

Resultados:

Entre junho de 2000 e dezembro de 2010 foram realizadas 623 tireoidectomias por câncer de tireóide na nossa instituição. Oito casos foram excluídos por falta de informação do diâmetro tumoral, todos correspondendo a CP Clássicos. Ao todo 517 (82.9%) pacientes preencheram os critérios de inclusão. Do total, 81.9% dos casos eram mulheres. A relação homem:mulher foi de 1:4.5. A média de idade foi de 47.20 anos, com variação de 13 a 87 anos. Observamos que a variante Microcarcinoma foi a mais prevalente, com 42.1% dos casos, seguido pela variante Clássica e Folicular, respectivamente (ver tabela 3). Em 36 casos havia mais de uma variante ou padrão de diferenciação tumoral na mesma glândula, sendo a variante ou padrão de diferenciação Clássica de maior prevalência nesses casos. À exceção do tamanho do nódulo, não evidenciamos diferenças estatisticamente significativas entre as variantes ou padrão de diferenciação Clássica, Folicular e Oncocítica (ver tabela 4). No entanto essa diferença não se manteve quando na comparação de diâmetro entre as variantes Oncocítica e Clássica ($p=0.2842$), assim como na comparação entre as variantes Oncocítica e Folicular ($p=0.2129$), apenas entre as variantes Clássica e Folicular, conforme teste U de Mann-Whitney ($p=0.002$).

Conforme observado na tabela 2 e 5, as variantes reconhecidas por maior potencial de agressividade representaram apenas 5.6% da amostra, sendo a variante sólida a predominante. Não observamos diferenças estatisticamente significativas entre idade, gênero, presença de multifocalidade, tireoidite de Hashimoto e linfonodos cervicais positivos entre os grupos com variantes ou padrão de diferenciação de menor ou maior potencial de

agressividade (ver tabela 5). No entanto pudemos observar associação dessas com maior diâmetro tumoral, invasão linfovascular e da cápsula da glândula e estadiamento T.

Discussão:

A variante ou padrão de diferenciação de maior prevalência no nosso estudo, agrupados os Microcarcinomas, foi o Clássico, seguido pela variante ou padrão Folicular. Juntos representaram 86.2% do total. Percentuais semelhantes têm sido observados em outras séries institucionais^{5,6}, sendo o trabalho de Lam e colaboradores o que mais se aproximou em números da nossa amostra. Estudos têm demonstrado que apesar de algumas diferenças histológicas terem sido observadas entre as variantes clássica e folicular do CP da tireóide, ambas as neoplasias apresentam prognóstico favorável e sobrevida específica em 10 e 15 anos semelhante⁷. Lang e colaboradores observaram menor número de linfonodos metastáticos e menor taxa de extravasamento extra-glandular entre os casos de variante folicular em comparação com as formas usuais do CP. Ozdemir e colaboradores evidenciaram maior diâmetro tumoral, embora menor prevalência de invasão capsular e extravasamento extra-glandular entre os casos de variante folicular em comparação aos clássicos⁸. Da mesma forma, embora existam divergências na literatura⁹, na maioria dos casos envolvendo a variante oncocítica do CP da tireóide o tumor encontra-se confinado à glândula, sem evidência de associação com características histológicas de mau prognóstico¹⁰. Existem diferenças moleculares entre os Carcinomas Oncocíticos e a variante Oncocítica do CP da tireóide, o que sugere que ambas sejam doenças de comportamento genético

distinto¹¹. Além disso, sob o mesmo estadiamento, não existem evidências de que a variante Oncocítica do CP da tireóide difira das formas usuais e da variante folicular do CP em comportamento biológico e potencial de agressividade^{6,10}.

No nosso estudo, à exceção do diâmetro tumoral, também não foi evidenciada diferença entre os parâmetros clínico-patológicos entre as variantes Clássica, Folicular e Oncocítica. Na análise de subgrupos mesmo as diferenças de diâmetro não se mantêm, essa sendo uma característica diversa, na realidade, entre os casos de variantes Clássica e Folicular na nossa amostra, à semelhança do estudo de Ozdemir e colaboradores⁸. Sabe-se que o diagnóstico da variante Folicular do CP no período pré-operatório representa um desafio, tanto do ponto de vista citológico¹² quanto do ponto de vista clínico-ecográfico⁸, o que pode ter retardado o diagnóstico dessa variante tumoral e justificar o maior diâmetro desse subtipo histológico em relação à forma Clássica do CP na nossa amostra.

Muitas variantes histológicas diferentes foram descritas para o CP da tireóide. Algumas variantes têm sido associadas a pior prognóstico¹³. Michel e colaboradores elaboraram um estudo com análise de sobrevida entre pacientes com CP de tireóide usuais e de Células Altas. A sobrevida em 10 anos foi de 90% e 79%, respectivamente. Na análise univariada a variante de Células Altas esteve associada a piores desfechos, o que não se confirmou na análise multivariada¹⁴. Outros autores elaboraram estudos semelhantes envolvendo os demais subtipos histológicos reconhecidos por pior prognóstico e em todos eles a evidência de que a variante histológica representa um fator preditor independente com relação ao desfecho é fraca¹³. A variante Colunar, à

semelhança da variante de Células Altas, apresenta associação com doença loco-regional avançada e metástases à distância⁶. Falvo e colaboradores elaboraram um estudo comparativo entre 83 casos de variante Esclerosante Difusa com 183 casos de formas usuais. Eles concluíram que a variante Esclerosante Difusa é caracterizada por disseminação intra-tireoidiana e alta taxa de metástases linfonodais e pulmonares¹⁵. Sywak e colaboradores relataram que a variante sólida possui alta propensão para extensão extra-tireoidiana e metástases linfonodais¹⁶. À semelhança dos estudos anteriormente descritos, observamos associação entre as variantes ou casos com padrão de diferenciação com maior potencial de agressividade e diversas características histológicas historicamente conhecidas por sua associação com mau prognóstico.

Apesar do volume amostral representativo do nosso estudo, os casos reconhecidos por pior potencial prognóstico são raros e somam uma pequena parte do total de CP da tireóide, o que torna difícil a comparação dos dados clínicos e histopatológicos entre cada variante separadamente. Jung e colaboradores, em uma série institucional de 14 anos, reuniram 23 casos de variantes de maior potencial de agressividade (10 casos de variante de Células altas, 5 de Esclerosante Difusa, 4 de Colunar, 3 de variante Sólida e 1 caso misto entre variante colunar e de células altas) para análise comparativa de fatores prognósticos e desfechos com um grupo de casos de carcinoma pouco diferenciado da tireóide¹⁷. De modo semelhante optamos por unificar todos os casos com variantes historicamente reconhecidas por sua associação com pior prognóstico em um único grupo de comparação. Ainda se sabe pouco sobre o papel desempenhado por focos ou zonas de variantes de pior prognóstico em

um contexto de variantes ou padrões clássico, folicular ou oncocítico. Optamos por incluí-los aos demais casos com maior potencial de agressividade para fins de cálculo estatístico. Todos os casos que contiveram variantes ou padrões de diferenciação reconhecidas por pior prognóstico encontram-se individualmente listados na tabela 2, com discriminação do subtipo predominante, o que acreditamos que possa colaborar em número com estudos posteriores de outros centros de pesquisa, visto a baixa frequência dessas variantes tumorais mesmo em grandes séries.

Existe uma hipótese de que o CP da tireóide tem seu início no padrão Folicular ou Clássico, passando com o decorrer do tempo, para formas de maior agressividade, a depender de alguns eventos moleculares, até a forma de neoplasias pouco diferenciadas e tumores anaplásicos. Dessa forma postula-se que pacientes com formas de maior agressividade deveriam ser mais velhos, adquirindo com o decorrer da doença, todas as características histopatológicas já reconhecidas por pior prognóstico¹⁸. Esse modelo já foi bem estudado entre variantes de Células altas, representado na nossa casuística por apenas 4 casos, com variação de idade de 34 a 64 anos. No nosso estudo não observamos correlação estatística de idade com variante tumoral, o que acreditamos que possa ter sido influenciado pela baixa representatividade dessa variante na nossa amostra, além da exclusão de casos com zonas de carcinoma pouco diferenciado e tumores com áreas de anaplasia.

Conclusões:

As variantes Colunar, de Células Altas, Esclerosante Difusa e Sólida costumam se apresentar de forma mais agressiva que as variantes Clássica,

Folicular e Oncocítica do CP da tireóide. Embora em estudos prognósticos, na análise multivariada, o subtipo histológico tenha perdido força como preditor independente de piores desfechos, as formas conhecidas por maior potencial de agressividade tendem a se associar a diversos outros fatores historicamente relatados em casos com desfechos desfavoráveis, alertando o médico de que ele se encontra em frente a um tumor potencialmente agressivo. Acreditamos que o nosso estudo vem a somar ao conhecimento atual, especialmente como substrato para estudos posteriores envolvendo mais de um centro de pesquisa, visto a baixa ocorrência de algumas dessas variantes.

Referências:

1. Sobin LH, Wittekind CH. UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. New York, N.Y.: Wiley-Liss, 2002.
2. Ito Y, Miyauchi A, Jikuzono T, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A 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(4):838-48.
3. LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simões M, Wenig B et al. Papillary carcinoma. Em: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editores. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 2004, p. 57-66.
4. Edge SE, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA. AJCC Cancer Staging Manual. New York, N.Y.: Springer, 2010.

5. Lam AK, Lo CY, Lam KS. Papillary Carcinoma of Thyroid: A 30-yr Clinicopathological Review of the Histological Variants. *Endocr Pathol.* 2005; 16(4):323-30.
6. Ito Y, Hirokawa M, Uruno T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y et al. Prevalence and biological behaviour of variants of papillary thyroid carcinoma: experience at a single institute. *Pathology.* 2008;40(6):617-22.
7. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam AK, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg.* 2006;30(5):752-8.
8. Ozdemir D, Ersoy R, Cuhaci N, Arpaci D, Ersoy EP, Korukluoglu B. Classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma: comparison of clinical, ultrasonographical, cytological, and histopathological features in 444 patients. *Endocr Pathol.* 2011;22(2):58-65.
9. Gross M, Eliashar R, Bem-Yaakov A, Weinberger JM, Maly B. Features and Outcome of the Oncocytic Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(5):374-81.
10. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The Thyroid Hürthle (Oncocytic) Cell and Its Associated Pathologic Conditions: A Surgical Pathology and Cytopathology Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1241-50.
11. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004;202(2):247-51.
12. Faquim WC. Diagnosis and Reporting of Follicular-Patterned Thyroid Lesions by Fine Needle Aspiration. *Head and Neck Pathol.* 2009;3(1):82-5.

13. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):1052-9.
14. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38(2):212-9.
15. Falvo L, Giacomelli L, D'Andrea V, Marzullo A, Guerriero G, de Antoni E. Prognostic importance of sclerosing variant in papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*. 2006;72(5):438-44.
16. Sywak M, Pasiaka JL, Ogilvie TA. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol*. 2004;86(1):44-54.
17. Jung TS, Kim TY, Kim KW, Oh YL, Park do J, Cho BY et al. Clinical Features and Prognostic Factors for Survival in patients with Poorly Differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2007;54(2):265-74.
18. Das DK. Age of patients with papillary thyroid carcinoma: is it a key factor in the development of variants? *Gerontology*. 2005;51(3):149-54.

Tabela 1: Distribuição das variantes e padrões tumorais entre casos de tumores complexos

TU >1cm (N=29)	Variantes tumorais	N
	Variante Folicular	20
	Variante Clássica	16
	Variante Sólida	15
	Variante Oncocítica	8
	Variante Células Altas	3
	Variante Colunar	2
	Variante Células Claras	1
	Variante Esclerosante difusa	1
TU ≤1cm (N=7)	Padrões de diferenciação	
	Padrão Folicular	5
	Padrão Clássico	4
	Padrão Oncocítico	3
	Padrão Sólido	1

Legenda: TU: tumor; N: frequência absoluta; %: frequência relativa; cm: centímetros

Tabela 2: Análise descritiva das características clínico-patológicas entre as variantes ou padrões de diferenciação com maior potencial de agressividade

Caso	Gênero	Idade	Variante ou padrão de diferenciação	Hashimoto		Invasão linfo-vascular / neural	diâmetro do maior nódulo	Invasão capsular glandular	Extravasamento extra-glandular	T	N
				Multifocalidade	Multifocalidade						
1	F	34	Células altas	A	A	A	2,6	P	A	T2	N0
2	F	53	Células altas + esclerosante + folicular	A	P	A	2	P	P	T3	N0
3	F	56	Células altas + folicular + oncocítico	P	P	A	2	A	A	T1	N0
4	F	68	Colunar	A	A	A	0,5	A	A	T1	N0
5	F	56	Colunar + sólida + folicular	A	P	A	2,5	P	A	T2	N0
6	F	67	Colunar + sólida + folicular	P	P	A	4	P	A	T2	N0
7	F	61	Esclerosante	A	A	A	7	P	A	T3	N0
8	F	35	Esclerosante	A	P	A	1,1	P	P	T3	N1b
9	F	25	Esclerosante	A	A	P	2,5	P	P	T3	N1b
10	F	39	Esclerosante	P	P	A	3	P	P	T3	N1b
11	F	68	Esclerosante	A	A	A	1	P	P	T3	N0
12	F	49	Sólido	A	A	A	0,8	A	A	T1	N0
13	F	77	Sólido	A	P	A	1,5	A	A	T1	N0
14	F	41	Sólido	A	P	A	2	P	P	T3	N1a
15	F	60	Sólido	A	A	A	5,5	A	A	T3	N0
16	M	64	Sólido + células altas + folicular	A	A	P	6,5	P	A	T3	N1b
17	M	69	Sólido + células claras	A	A	P	8	P	P	T3	N1b
18	F	63	Sólido + clássico	P	A	A	0,4	A	A	T1	N0
19	F	33	Sólido + clássico	A	A	A	5	P	P	T3	N0
20	M	72	Sólido + clássico	A	A	P	6,4	P	P	T3	N0
21	F	46	Sólido + folicular	P	P	A	1,5	P	A	T1	N1a
22	F	43	Sólido + folicular	A	A	A	3,8	A	A	T2	N0
23	M	29	Sólido + folicular	A	A	A	3,6	P	A	T2	N0
24	F	23	Sólido + folicular	A	A	P	4,5	P	P	T3	N0
25	F	51	Sólido + folicular + clássico	A	P	A	2	P	A	T1	N0
26	F	56	Sólido + folicular + oncocítico	P	A	A	2,2	P	A	T2	N1a
27	F	58	Sólido + folicular + oncocítico	A	P	A	1,8	P	P	T3	N0

28	F	38	Sólido + oncocítico	A	A	A	1,2	P	P	T3	N0
29	F	13	Sólido + oncocítico + clássico	A	A	P	3,1	P	P	T3	N0

Legenda: F: feminino; M: Masculino; Idade expressa em anos; Diâmetro expresso em centímetros; A: ausente; P: presente; T: Estadiamento T; N: Estadiamento N

Tabela 3: Análise descritiva das variantes e padrões tumorais entre casos de Carcinoma Papilífero da Tireóide

Variantes ou padrões de diferenciação	N (517)	% (100)
Variante Clássica	164	31.7
Variante Folicular	83	16.0
Variante Oncocítica	10	1.9
Variante Esclerosante difusa	4	0.7
Variante <i>Warthin-like</i>	4	0.7
Variante Sólida	3	0.5
Variante Células Altas	1	0.1
Variante <i>Fasciite-like</i>	1	0.1
Tumores Complexos	29	5.6
Variante Microcarcinoma	218	42.1
Padrão Clássico	174	-----
Padrão Folicular	25	-----
Padrão Oncocítico	8	-----
Padrão Sólido	1	-----
Padrão Colunar	1	-----
Padrão Esclerosante difuso	1	-----
Padrão <i>Warthin-like</i>	1	-----
Tumores Complexos	7	-----

Legenda: N: frequência absoluta; %: frequência relativa

Tabela 4: Análise das características clínico-patológicas entre variantes ou padrões de diferenciação tumoral (clássico x folicular x oncocítico)

	Variante / padrão de diferenciação						valor p	
	Clássico		Folicular		Oncocítico			Total
	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)		
Idade	46.6±14.00	47.75±13.94	50.81±12.99	47.04±13.95	0.3785	-----		
Diâmetro tumoral (μ±DP)	1.39±1.29	2.27±1.74	1.88±1.61	1.63±1.48				
	Mediana(Min-Max)	Mediana(Min-Max)	Mediana(Min-Max)	Mediana(Min-Max)				
Diâmetro tumoral	1 (0,01-7,5)	1,6 (0,1-9)	1,3 (0,2-6)	1,2 (0,01-9)	0.0290			
	N (329)	% (70.7)	N (118)	% (25.3)	N (18)	% (3.8)	N (465)	
Homens / Mulheres	56 / 273	17.0 / 82.9	24 / 94	20.3 / 79.6	4 / 14	22.2 / 77.7	84 / 381	
							18.0 / 81.9	
Tireoidite de Hashimoto associada	44	13.3	22	18.6	3	16.6	69	
Invasão linfo-vascular / neural	18	5.4	11	9.3	0	0	29	
Multifocalidade	117	35.5	44	37.2	4	22.2	165	
Extravasamento extra-glandular	96	29.1	30	25.4	6	33.3	132	
Invasão capsular glandular	177	53.7	60	50.8	8	44.4	245	
LN's cervicais positivos	73	22.1	25	21.1	4	22.2	102	
LN's comprometidos no compartimento lateral	28	8.5	7	5.9	0	0	35	
Estádio T: 1-2	226	68.6	78	66.1	12	66.6	316	
Estádio T: 3-4	103	31.3	40	33.8	6	33.3	149	

Legenda: N: frequência absoluta; %: frequência relativa; DP: Desvio padrão; Min-Max: Variação entre Mínimo e Máximo; Idade expressa em anos; Diâmetro expresso em centímetros; Valores de diâmetro sublinhados diferem entre si conforme teste U de Mann-Whitney (p=0.002); LN's: Linfonodos. Nota: excluídos 17 casos de tumores complexos, 6 deles com zonas oncocíticas; valor p: nível de significância utilizado.

Tabela 5: Análise das características clínico-patológicas conforme variantes ou padrões de diferenciação tumoral (alto x baixo potencial de agressividade)

	Variante / padrão de diferenciação				valor <i>p</i>
	Alto potencial de agressividade	Baixo potencial de agressividade	Total		
	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)		
Idade	49.89±16.50	47.04±13.96	47.20±14.11		0.3685
Diâmetro tumoral	3.03±2.06	1.64±1.48	1.72±1.55		-----
	Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)		
Diâmetro tumoral	2.5 (0.4-8)	1.2 (0.01-9)	1.2 (0.01-9)		0.0229
	N (29)	N (482)	N (511)	% (100)	
Homens / Mulheres	4 / 25	88 / 394	92 / 419	18.0 / 81.9	0.7197
Tireoidite de Hashimoto associada	4	69	73	14.2	0.8273
Invasão linfo-vascular / neural	6	30	36	7.0	0.0098
Multifocalidade	11	183	194	37.9	0.9969
Extravasamento extra-glandular	13	139	152	29.7	0.1052
Invasão capsular glandular	22	257	279	54.5	0.0296
LNs cervicais positivos	8	107	115	22.5	0.6558
LNs comprometidos no compartimento lateral	5	36	41	8.0	0.1261
Estádio T: 1-2	13	325	338	66.1	0.0217
Estádio T: 3-4	16	157	173	33.8	

Legenda: N: frequência absoluta; %: frequência relativa; DP: Desvio Padrão; Min-Max: Variação entre Mínimo e Máximo; Idade expressa em anos; Diâmetro expresso em centímetros; LNs: Linfonodos. Nota: excluídos variantes ou padrões *Warthin-like* e *Fasciite-like*; valor *p*: nível de significância utilizado.

6 CONCLUSÃO

No primeiro estudo observamos um aumento expressivo na proporção de casos de câncer entre as tireoidectomias realizadas ao longo da década em estudo, sugerindo uma maior seleção entre os casos submetidos à cirurgia. Esse fato pode ter sofrido influência da tendência observada de participação dos cirurgiões de cabeça e pescoço no tratamento cirúrgico dos pacientes com câncer de tireóide. Os novos casos de câncer de tireóide diagnosticados tendem a se apresentar de forma mais precoce. Observamos um aumento percentual dos casos com diagnóstico ou alta suspeição pré-operatória de câncer, especialmente entre microcarcinomas, o que sugere melhoria da acurácia dos exames citopatológicos e menos diagnósticos ocasionais de câncer.

No segundo estudo observamos que algumas características clínicas e patológicas podem auxiliar na predição de risco de metástases linfonodais cervicais em pacientes com CPT solitários. A definição da posição do nódulo tumoral em relação à cápsula da glândula pode auxiliar nas decisões terapêuticas entre casos de CPT, na medida em que, quanto maior a proximidade do câncer em relação à cápsula, maior o risco de metástases linfonodais cervicais. Pacientes com nódulos distantes pelo menos 2mm da cápsula raramente são identificados com metástases linfonodais clinicamente aparentes na apresentação da doença e poderiam ser tratados de forma conservadora com relação ao pescoço desde que não houvessem sinais de doença metastática.

No terceiro estudo observamos que as variantes do CPT reconhecidas por seu maior potencial de agressividade costumam se associar a diversos

outros fatores histopatológicos historicamente reconhecidos por sua relação com piores desfechos, alertando o médico para um padrão de doença específico.

7 ANEXOS

7.1 Termo de Confidencialidade:

Eu, _____, brasileiro, (estado civil), médico, inscrito no CPF/MF sob o nº _____, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto intitulado “Análise da incidência do carcinoma de tireóide no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre nos últimos 10 anos”, projeto de dissertação de mestrado do qual sou orientador, a que tiver acesso durante a execução do Projeto.

Declaro que o material e/ou dados obtidos serão mantidos sob cuidado dos pesquisadores, servindo de base para confecção de textos científicos e publicação em periódicos, preservando a confidencialidade dos indivíduos constituintes da pesquisa.

Em / /

Nome:

CPF

Co-investigadores:

Nome:

CPF:

Nome:

CPF:

7.2. Classificação TNM e estadiamento do Câncer de Tireóide (TNM/AJCC, 2010, 7a EDIÇÃO):

T - Tumor Primário:

TX – Tumor primário não pode ser avaliado

T1a – Tumor ≤ 1 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide

T1b – Tumor > 1 cm, até 2cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide

T2 – Tumor > 2 cm, até 4cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide

T3 – Tumor > 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide, ou qualquer tumor com extensão extratireoideana mínima (extensão para músculo esternotireóideo ou partes moles peritireóide)

T4a – Tumor de qualquer dimensão, estendendo-se além da cápsula da tireóide para tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente

T4b – Tumor que invade fáscia pré-vertebral ou engloba artéria carótida ou vasos mediastinais

Obs.: Todos os carcinomas anaplásicos são considerados tumores T4:

N – Linfonodos Regionais:

Os linfonodos regionais são do compartimento central, cervicais laterais e mediastinais superiores.

NX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 – Metástase em linfonodos regionais:

N1a – Metástase no nível VI (linfonodo pré-traqueal, para-traqueal e pré-laríngeo/delphiniano)

N1b – Metástase em linfonodos unilaterais, bilaterais ou contralaterais, ou mediastinais superiores (nível VII)

M – Metástase à distância:

M0 – Ausência de metástase à distância

M1 – Metástase à distância

Estadiamento:

- Papilífero / Folicular (abaixo dos 45 anos)

Estágio I qq T qq N M0

Estágio II qq T qq N M1

- Papilífero / Folicular (com 45 anos ou mais)

Estágio I T1 N0 M0

Estágio II T2 N0 M0

Estágio III T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Estágio IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1a M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Estágio IVB T4b qq N M0

Estágio IVC qq T qq N M1

- Carcinoma Medular (qualquer idade):

Estágio I T1 N0 M0

Estágio II T2 N0 M0

T3 N0 M0

Estágio III T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Estágio IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Estágio IVB T4b qq N M0

Estágio IVC qq T qq N M1

- Carcinoma Anaplásico:

Todos os carcinomas anaplásicos são considerados Estágio IV.

Estágio IVA T4a qq N M0

Estágio IVB T4b qq N M0

Estágio IVC qq T qq N M1