

INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

**Luana Lôbo Fernandes
Maria Rosa Pereira Martins
Philippe Mercante Guerra
Renata Pereira de Souza
Mariana de Souza Furtado**

**DISCUSSÃO SOBRE AS MUDANÇAS NA
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NOS PACIENTES
PORTADORES DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDE - ARTIGO DE REVISÃO**

IPATINGA

2015

Luana Lôbo Fernandes
Maria Rosa Pereira Martins
Philippe Mercante Guerra
Renata Pereira De Souza
Mariana de Souza Furtado

**DISCUSSÃO SOBRE AS MUDANÇAS NA
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NOS PACIENTES
PORTADORES DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE
TIROIDE - ARTIGO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Medicina do
Instituto Metropolitano de Ensino Superior
como requisito parcial para obtenção do
título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Mariana Furtado

IPATINGA

2015

DISCUSSÃO SOBRE AS MUDANÇAS NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NOS PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE: ARTIGO DE REVISÃO

Luana Lôbo Fernandes¹, Maria Rosa Pereira Martins¹, Philippe Mercante Guerra¹, Renata Pereira de Souza¹ & Mariana de Souza Furtado²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO

Objetivo: a presente revisão de literatura tem como objetivo avaliar a consistência dos dados bibliográficos relacionados às variáveis modificadas na estratificação de risco do carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), no Consenso Brasileiro de Nódulos de Tireoide e Câncer Diferenciado de Tireoide. **Fonte de dados:** livros pertinentes ao assunto disponíveis na biblioteca da União Educacional do Vale do Aço, artigos selecionados publicados nas bases de dados do PubMed, da Scielo e do Lilacs entre os anos de 1999 e 2015 que serviram de embasamento para a mudança no Consenso Brasileiro de Tireoide sobre a estratificação de risco do CDT. **Síntese dos dados:** foram avaliados todos os tópicos que sofreram alterações na atualização do consenso; são eles: tamanho do tumor, invasão extratireodiana, número, tamanho e invasão extracapsular de linfonodos e pesquisa de corpo inteiro (PCI). Todas essas características mostraram impacto no prognóstico e no risco de recidiva do tumor. **Conclusões:** foi encontrado um respaldo científico consistente para que houvesse a mudança no Consenso Brasileiro de Câncer de Tireoide e que deve preceder mudanças mundiais na estratificação de risco para recorrência do tumor.

Palavras-chave: Carcinoma de Tireoide. Número de Linfonodos. Invasão Extratireoidiana e Extranodal. Tamanho do Tumor e do Linfonodo. Risco de Recorrência.

1 Introdução

O carcinoma corresponde de 5 a 15% dos nódulos de tireoide (COOPER et al. 2009), sendo o mais comum entre os tumores do sistema endócrino e mais prevalente no gênero feminino (3:1). Os CDT correspondem a 90% das neoplasias malignas da tireoide e são representados por carcinoma papilífero e folicular, comumente diagnosticados entre 30 e 50 anos (ARNOLD et al., 2015).

A maioria dos pacientes com CDT apresenta uma evolução favorável com índices de mortalidade similares à população geral. No entanto, alguns indivíduos apresentam doença agressiva, por isso é necessário o aprimoramento das técnicas de estratificação de risco para que tais casos sejam identificados e conduzidos de maneira diferenciada. O maior desafio então, é identificar os pacientes que possuem maior probabilidade de apresentar uma evolução desfavorável (MAIA et al., 2007; ROSÁRIO et al., 2013).

Para avaliar o risco de mortalidade dos pacientes com CDT, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), no Consenso Brasileiro de 2007, utiliza o sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer/ International Union against Cancer (AJCC/ UICC)*, que é baseado no tamanho do tumor, invasão extratireoidiana, metástases linfonodais e à distância (TNM), e com estes dados, para avaliação do risco de recorrência tumoral, subdividia os pacientes em muito baixo risco, baixo risco e alto risco (COOPER et al., 2009; MAIA et al., 2007). Todos os pacientes que possuíam linfonodos acometidos ou metástases à distância eram classificados como de alto risco e recebiam tratamento mais agressivo (MAIA et al. 2007). A sociedade americana de tireoide classifica os pacientes portadores de metástases linfonodais como de risco intermediário e a sociedade europeia como de alto (COOPER et al., 2009; PACINI et al., 2007), o que denota que não existe um consenso sobre a questão.

No Consenso Brasileiro de 2013 foi apresentada uma nova classificação para estratificação de risco de recorrência, na qual os pacientes são divididos entre alto risco, risco intermediário, baixo risco e muito baixo risco (ROSÁRIO et al., 2013). Levando-se em consideração as características dos linfonodos

(LN) e não apenas sua presença, como: o tamanho; o número; a presença ou ausência de invasão de cápsula. No consenso de 2007, a presença de metástases era classificada como alto risco. No consenso atual varia de acordo com a localização, se regional ou à distância. O acometimento extratireoidiano, anteriormente classificado como alto risco independente da sua extensão, atualmente é classificado como alto risco apenas quanto extenso. A partir daí, modificou-se de maneira significativa a conduta frente ao tratamento da doença (MAIA et al., 2007; ROSÁRIO et al., 2013). Uma comparação entre os consensos supracitados em relação à estratificação de risco de CDT, de acordo com as últimas atualizações realizadas, será melhor explicada na tabela 1.

O objetivo do trabalho é a avaliação da consistência dos dados bibliográficos referentes às variáveis que motivaram a mudança dessa estratificação de risco. Caso seja consolidado na literatura e na prática clínica, irá permitir que muitos pacientes antes classificados como de alto risco, passem a ser considerados como de baixo risco ou intermediário, recebendo tratamento menos agressivo.

2 Método

Foi realizada uma revisão da literatura em um período de dois meses, em livros disponíveis na biblioteca da Faculdade de Medicina do Vale do Aço e artigos disponíveis nas bases de dados do PubMed, Lilacs e Scielo, entre os anos de 1999 e 2015, que serviram de embasamento para as mudanças feitas nos Consensos Brasileiros de Câncer de Tireoide. Incluíram-se artigos de revisão e estudos retrospectivos realizados em grandes centros nacionais e internacionais. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: Carcinoma de Tireoide. Número de Linfonodos. Invasão Extratireoidiana e Extranodal. Tamanho do Tumor e do Linfonodo. Risco de Recorrência.

TABELA 1 – Comparação entre os consensos Brasileiro, Americano, Europeu e Latino-americano em relação a estratificação de risco.

ESTRATIFICAÇÃO/ CONSENSOS	ATA	ETA	LATS	BRASILEIRO
Muito baixo risco		T1a, único, N0, M0	T1a, único, N0, M0	T1a ou T1b, N0, M0
Baixo risco	Tumor sem invasão vascular ou extratireoidiana, variante histológica não agressiva, N0, M0; ressecção completa	T1b ou multifocal ou T2, N0, M0	T1b ou multifocal ou T2; N0; M0	Tumor < 4cm, sem invasão extratireoidiana; N0 ou T1, 1-3 LN sem EEC; M0 ou T3; N0
Risco intermediário	Invasão microscópica; variantes agressivas ou invasão vascular; N1, M0; ressecção microscopicamente incompleta; t-PCI com captação cervical fora do leito tireoidiano			T3, N0 ou T2, 1-3 LN sem EEC ou T >4 cm; 4-10 LN acometidos ou 1-3 LN com EEC
Alto risco	Invasão macroscópica; ressecção macroscopicamente incompleta; M1; altos títulos de Tg (incompatíveis com os achados da t-PCI)	T3 ou T4; N1; M1; tumor residual após a cirurgia	T3 ou T4; N1; M1; histologia agressiva; tumor residual após a cirurgia	T4 com >10 LN acometidos ou > 3 LN com EEC ou algum LN metastático < 3 cm; M1

FONTE: Consenso Brasileiro de Tireoide 2013, Consenso Europeu (PANCINI 2007), Consenso Americano (COOPER 2009) e Latino-americano (PITORA 2007).

ATA (Associação Americana de Tireoide)

ETA (Sociedade Européia de Tireóide)

LATS (Sociedade Latino-americana)

EEC - Extensão do tumor além da cápsula do linfonodo
LN – Linfonodos
T1a (Tumor ≤ 1 cm)
T1b (Tumor entre 1 - 2 cm)
T2 (Tumor entre 2 - 4 cm)
T3 (Tumor > 4 cm ou extensão mínima para fora da tireoide)
T4 (Invasão extratireoidiana extensa)
N0 (Nenhum linfonodo acometido)
N1 (Metástases de LN regionais)
M0 (Sem metástase)
M1 (Metástase presente)
t-PCI (Pesquisa de corpo inteiro)

3 Conceito e Epidemiologia

Dados da Organização Mundial da Saúde classificam o câncer de tireoide em três subtipos histologicamente diferentes, sendo eles: bem diferenciado, denominados carcinoma papilífero (CP) e folicular (CF); pouco diferenciado, representado pelo subtipo medular (CM); e indiferenciado ou anaplásico (MICHELS, 2013).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as neoplasias de tireoide podem ser consideradas as mais comuns da cabeça e pescoço, com maior prevalência no sexo feminino (3:1). Os carcinomas do tipo diferenciado são os mais comuns, encontram-se nesse grupo o tipo papilífero, o folicular e o de células de Hürthle. Quando é restrito à glândula, a mortalidade é relativamente baixa, aumentando com a presença de metástases linfonodais (INCA).

É considerado como o carcinoma endócrino mais comum, responsável por 3-5% de todos os cânceres no sexo feminino e 0,6-1,5% no sexo masculino (MICHELS, 2013), corresponde a 1,0-1,5% dos novos cânceres diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. A incidência está aumentando significativamente em todos os continentes, exceto na África, onde o diagnóstico é precário. Baseado em pesquisas recentes e senso, o câncer de tireoide é o quinto mais comum em mulheres. Em italianos é o câncer mais comum em mulheres com menos de 45 anos de idade (PELLEGRITI et al., 2013).

Outro fator relevante, levantado por Pellegriti et al. (2013) na tentativa de explicar o aumento da prevalência do câncer de tireoide, foi o aumento da sensibilidade dos métodos diagnósticos. Dentre eles: a ultrassonografia (US), o Doppler, a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética, o PET scan e os marcadores bioquímicos.

Coeli et al. (2005), em estudo que visou a avaliação da mortalidade e incidência do carcinoma tireoidiano, estimam uma sobrevida global de 95% para CP; e em dez anos, 77% para CF e 85% para CM com LN negativos. Se o último apresentar invasão linfonodal, a taxa de sobrevida cai para 40%.

Em estudo com 560 pacientes apresentando CP maiores que um centímetro, evidenciou-se que a prevalência de metástase de compartimentos central e lateral é equivalente. Uma metástase linfonodal de compartimento lateral tem prognóstico comprovadamente pior. Apesar disso, não há indícios que esvaziamento profilático dos compartimentos não acometidos melhore o prognóstico (ITO et al., 2005a).

Apesar do aumento da prevalência do câncer, a mortalidade se manteve estável ou reduzida em alguns estudos. Os números variam entre 0,2-1,2 mortes a cada 100.000 casos masculinos e 0,4-2,8 óbitos para 100.000 mulheres. Portanto, o coeficiente médio de mortalidade é de 0,5/100.000 em ambos os sexos (MICHELS, 2013).

No que diz respeito à sobrevida, Michels (2013) traz números bastante tranquilizadores. Em dez anos, a sobrevida é superior a 90% variando conforme o tipo histológico do tumor. Os fatores que tiveram maior influência nos dados de sobrevida, além do tipo histológico, foram o estágio do tumor no momento do diagnóstico. A idade avançada ao diagnóstico (60 a 69 anos) é um fator de mau prognóstico.

4 Manifestações Clínicas

O CDT se apresenta em forma de nódulo cervical. Quando palpável, pode ter consistência firme ou cística. A tireoide pode estar aumentada difusamente, assimetricamente ou ser multinodular. Pode estar associado a

metástases linfonodais que se apresentam também como nódulos cervicais. Pequeno número de pacientes pode apresentar sintomas como dor cervical, disфонia, dispneia ou hemoptise (FERRAZ. et al., 2001).

5 Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de nódulos suspeitos de malignidade. As características que estão relacionadas com malignidade são: idade inferior a 20 anos ou superior a 70 anos; sexo masculino; história progressiva de exposição à radiação; história progressiva de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial; familiares de primeiro grau com história de câncer de tireoide; nódulos de crescimento rápido ou volumoso com sintomas compressivos; nódulo endurecido, aderido a planos profundos, com mobilidade reduzida, com paralisia de corda vocal ou com linfadenomegalia cervical; nódulos encontrados incidentalmente em pacientes oncológicos; e síndromes hereditárias (ROSÁRIO et al, 2013).

As características ultrassonográficas do nódulo associadas a um maior risco de malignidade são: presença de microcalcificações, ecogenicidade reduzida, margens irregulares, diâmetro anteroposterior maior que o transversal, vascularização predominantemente ou exclusivamente central e presença de LN com suspeita de acometimento (ROSÁRIO et al, 2013).

6 Tratamento

De acordo com Pacini et al. (2007), o tratamento do carcinoma tireoidiano deve sempre ser precedido pela exploração cervical por ultrassonografia, para identificação de tamanho, extensão e acometimento de LN. O tratamento quase sempre é baseado na exérese total (85% dos casos) ou quase total (15% dos casos) da glândula. Pode ser tratada de maneira

menos agressiva quando é doença restrita à tireoide, de pequeno tamanho e que possui margens livres após retirada completa.

Nos pacientes classificados como de risco intermediário ou alto, a cirurgia geralmente é seguida de ablação tireoidiana com iodo radioativo (¹³¹I), indicada a partir da avaliação de fatores de risco, o que visa a eliminação de resquícios de doença e reduz as chances de recidiva (PACINI et al., 2007).

Nos pacientes de muito baixo risco, a radioablação não é indicada. Em pacientes classificados como de baixo risco, o uso do iodo radioativo é controverso. Deve ser realizada em pacientes que apresentam dosagem de tireoglobulina maior que 1 ng/ml após estimulação com TSH recombinante ou suspensão da levotiroxina (PACINI et al., 2007). O TSH recombinante pode ser usado para evitar condições clínicas agravadas pelo hipotireoidismo (ROSÁRIO et al., 2013).

Nos pacientes que possuem contraindicações formais para suspensão da levotiroxina ou incapacidade de elevar o TSH aos níveis necessários, é indicada a utilização do TSH recombinante. Somente os pacientes classificados em alto e intermediário riscos e alguns casos de baixo risco, serão submetidos à essa terapia (ROSÁRIO et al., 2013).

Em algumas situações é prudente atrasar o período entre diagnóstico e tratamento. Nestes casos, a cirurgia poderá ser adiada ou deixada como segundo plano terapêutico. Para pacientes com baixa expectativa de vida, com comorbidades ou outras situações em que a cirurgia tem mais potencial de dano do que a própria doença, a exérese não tem obrigatoriedade de ser realizada. Em gestantes, deve-se avaliar e aguardar o fim da gestação para que os procedimentos sejam realizados com maior segurança, ou pelo menos aguardar o segundo trimestre de gestação. Nessas situações especiais, nas quais são postergadas as cirurgias, deve-se acompanhar o crescimento do tumor através de ultrassonografias seriadas. Caso haja crescimento rápido com compressão de estruturas adjacentes, opta-se pela cirurgia imediata (ROSÁRIO et al., 2013).

A conduta mais apropriada e de maior segurança é a tireoidectomia total. Tanto a SBEM quanto a Associação Americana de Tireoide (ATA) recomendam a tireoidectomia total. Quando optar pela tireoidectomia subtotal,

e posteriormente evidenciar CP à análise histopatológica, a complementação da cirurgia pode ser realizada (PACINI et al., 2007; PAZ-FILHO; GRAF; WARD, 2013; PELLEGRITI et al., 2013; ROSÁRIO et al., 2013).

No caso de metástase linfonodal suspeitada por ultrassonografia (US) pré-operatória ou durante o ato cirúrgico, deve-se realizar a exérese dos mesmos, pois comprovadamente melhora o prognóstico independente do tamanho do tumor primário. A dissecação profilática dos compartimentos centrais e laterais não é recomendada de rotina, por não demonstrar melhora no prognóstico. Em caso de suspeita de metástase, o esvaziamento deve ser realizado (PAZ-FILHO; GRAF; WARD, 2013; ROSÁRIO et al., 2013).

7 Estadiamento e Estratificação do Risco de Recorrência

Os pacientes com CDT submetidos à cirurgia devem passar por uma avaliação minuciosa no per e pós-operatório, através de exames de imagem e anatomopatológico (ROSÁRIO et al., 2013).

Até 80% dos pacientes com CDT têm acometimento de LN. Estes eram classificados como de alto risco e recebiam tratamento mais agressivo com radioablação e hipertireoidismo induzido (ROSÁRIO et al.; 2013). Os riscos e consequências do tratamento com radioablação são a infertilidade, insuficiência de medula óssea, adiantamento da menopausa, sialoadenite aguda, xerostomia e xeroftalmia, alterações transitórias da função gonadal, desenvolvimento de outras neoplasias como linfomas e leucemias, osteoporose e arritmias (GONZALEZ, 2013; ROSÁRIO et al., 2013).

O sistema de classificação tumoral utilizado na predição de mortalidade é baseado do tamanho do tumor, invasão extratireoidiana, metástases linfonodais e à distância (TNM), onde T é dividido em:

- T1 (menor ou igual a dois centímetros):
 - T1a (menor ou igual a um centímetro);
 - T1b (entre um e dois centímetros);
- T2 (dois a quatro centímetros);

- T3 (maior que quatro centímetros com ou sem invasão tireoidiana ou com invasão tireoidiana mínima);
- T4a (invasão de subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou laringeo recorrente);
- T4b (invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais);
- Tx (tamanho desconhecido sem invasão extratireodiana).

A presença de metástases linfonodais (N) é dividida em:

- N0 (ausência de metástases linfonodais);
- N1a (metástases em LN centrais);
- N1b (metástases em LN laterais ou em mediastino superior);
- Nx (LN não avaliados).

Metástase à distância é dividida em:

- M0 (ausência de metástases à distância);
- M1 (metástases distantes).

A classificação TNM tem limitações em prever o risco de persistência e recorrência da doença, por não considerar fatores que influenciam na evolução e no prognóstico do carcinoma (COOPER et al., 2009; MAIA et al., 2007).

Através da classificação TNM, o consenso de 2007 estadia os pacientes em muito baixo risco, baixo risco e alto risco. No último consenso, o tamanho do tumor e a invasão extratireoidiana foram reclassificados. Quanto aos LN acometidos, levou-se em consideração o número e a invasão de cápsula. E em relação a metástase, foi avaliada a localização, se cervical ou à distância através do PCI. Essas mudanças têm o objetivo de aprimorar a estratificação de risco de persistência ou recorrência tumoral através de uma análise mais detalhada dessas variáveis.

No consenso de 2007, o grupo de muito baixo risco inclui pacientes com nódulo único classificados como T1a ou T1b, N0, M0, que tiveram ressecção completa (MAIA et al., 2007). No consenso de 2013, o grupo de muito baixo risco inclui tumores T1a e T1b sem invasão extratireoidiana, sem metástase linfonodal à US pré-operatória (cN0), ou M0 (ROSÁRIO et al., 2013).

Os pacientes classificados como T1 com múltiplos nódulos ou como T2, N0, M0, submetidos à ressecção completa, são incluídos no grupo de baixo

risco, de acordo com o consenso de 2007. Em 2013, o baixo risco inclui tumores menores ou iguais a quatro centímetros, sem invasão extratireoidiana, N0; ou tumores menores ou iguais a dois centímetros sem invasão extratireoidiana, com um a três LN acometidos sem invasão de cápsula; ou tumores menores ou iguais a dois centímetros com invasão extratireoidiana mínima, sem LN positivos. Esses tumores não podem ter captação cervical ectópica à PCI ou à distância e devem ter sido submetidos à ressecção completa (ROSÁRIO et al., 2013).

Foi criada, no consenso de 2013, uma nova categoria de risco, o intermediário, que está subdividido em dois (o de menor risco e de maior risco). O grupo intermediário de menor risco inclui tumores menores ou iguais a quatro centímetros, com invasão extratireodiana mínima associados a um a três LN acometidos sem invasão extracapsular; ou tumores entre dois a quatro centímetros, sem invasão extratireoidiana associados a um a três LN acometidos, sem invasão extracapsular; ou tumores medindo entre dois a quatro centímetros com invasão extratireoidiana sem metástases linfonodais a US ou avaliação per-operatória. O intermediário de maior risco pode ter uma ou mais das seguintes características: tumores maiores que quatro centímetros; entre quatro e dez LN acometidos ou um a três LN com invasão extracapsular; ou captação cervical ectópica através de PCI (ROSÁRIO et al. 2013).

Pacientes com nódulos T3 ou T4 ou N1 ou M1, com ressecção incompleta, eram incluídos no grupo de alto risco, em 2007 (MAIA et al., 2007). Em 2013, incluem-se no grupo de alto risco os pacientes com invasão extratireodiana extensa; quando existem mais de dez LN acometidos ou mais de três LN com invasão extracapsular ou algum linfonodo metastático maior que três centímetros; e presenças de metástase à distância (ROSÁRIO et al., 2013).

TABELA 2 – Estratificação de risco de recorrência

Dados anatomopatológicos e informações pós-operatórias						
Risco	Tamanho do tumor e invasão extratireoidiana	Metástases linfonodais	Metástases distantes	Histologia	Ressecção tumoral ^b	Captação na PCI
Alto (qualquer um dos achados)	Invasão extratireoidiana extensa (pT4)	>10 LN acometidos ou > 3 LN com EEC ou algum LN metastático > 3cm	M1 ^a		Incompleta	À distância (M1)
Intermediário (qualquer um dos achados)	>4cm	4-10 LN acometidos ou 1-3 LN com EEC		Subtipo agressivo ou Invasão vascular		Cervical ectópica (LN)
	≤ 4 cm com linvasão extratireoidiana (pT2)	1-3 LN sem EEC				
Intermediário (ambos os achados)	2-4 cm sem invasão extratireoidiana (pT2)	1-3 LN sem EEC				
	2-4 cm com invasão extratireoidiana mínima (pT3)	cN0 ^c				
	≤ 4 cm em invasão extratireoidiana	cN0 ^c	M0 ^a			
Baixo (todos os achados)	≤ 2 cm sem invasão extratireoidiana (pT1)	1-3 LN sem EEC		Clássica, sem invasão vascular	Completa	Leito tireoidiano ^d
	≤ 2 cm com invasão extratireoidiana mínima (pT3)	cN0 ^c				
Muito baixo (todos os achados)	≤ 1 cm sem invasão extratireoidiana (pT1a)			Clássica, sem invasão vascular		
	1-2 cm sem invasão extratireoidiana (pT1b), único	cN0 ^c	M0 ^a		Completa	

Fonte: Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro (2013).

LN: linfonodos; EEC: extensão do tumor além da cápsula do linfonodo; PCI: Pesquisa de corpo inteiro.

^aDetectadas clínica ou radiologicamente ou na PCI.

^bBaseado na descrição do cirurgião e avaliação pós-operatória.

^ccN0: Sem metástases na US pré- e avaliação per-operatório, com (pN0) ou sem (pNx) dissecação eletiva.

8 Características que são avaliadas na estratificação de risco atual

8.1 Tamanho do Tumor

Um estudo retrospectivo realizado por Leboulleux et al. (2005) avaliou 148 pacientes do Instituto Gustave Roussy, entre 1987 e 1997, que foram diagnosticados com CP associado à extensão extratireoidiana e metástases em LN e identificou que o tamanho do tumor é um fator prognóstico independente para persistência da doença, porém o impacto dele varia de acordo com outros fatores, principalmente acometimento linfonodal. Em tumores menores que quatro centímetros associados a dez ou menos LN acometidos ou três ou menos com invasão extracapsular, a frequência de doença persistente foi entre 10 e 13%. Na presença de menos de cinco LN sem invasão, doença persistente foi observada em 7% dos pacientes. Tumores menores que quatro centímetros associados a mais de dez LN acometidos sem invasão de cápsula, ou mais de três com invasão; e, ainda, tumores maiores que quatro centímetros com LN negativos apresentaram persistência da doença entre 20 e 45% dos pacientes. A frequência de persistência da doença foi superior a 75%, quando o tamanho do tumor foi maior que quatro centímetros associado a mais de dez metástases linfonodais ou mais de três LN acometidos com invasão extracapsular.

Ito et al. (2007), em um estudo retrospectivo, investigaram os fatores de risco para recorrência linfonodal em 1.231 pacientes com metástase de LN laterais detectadas no exame histopatológico não observadas à US pré-operatória, que foram submetidos à tireoidectomia, dissecação central e dissecação cervical eletiva. Eles observaram que o tamanho do tumor está diretamente relacionado à presença de metástase em LN de compartimento lateral e a um maior número deles. 86,5% dos pacientes, com tumores maiores que quatro centímetros, apresentaram LN laterais acometidos. Além disso, tumores com diâmetro máximo maior que três centímetros estão relacionados com pior taxa de sobrevida livre de recidiva.

Em uma revisão clínica e anatomopatológica retrospectiva de pacientes com carcinoma de tireoide, tratados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Ricarte-Filho et al. (2012) concluíram que o tamanho do tumor é inversamente proporcional à taxa de sobrevida.

Ito et al. (2005b) avaliaram 560 pacientes com CP primário maior que um centímetro de diâmetro, observando que a sobrevida é dependente do tamanho do tumor primário. Tumores entre 1 a 2 centímetros, com metástases LN detectáveis ao US, apresentaram taxa de sobrevida livre da doença de 70%. Já os maiores de dois centímetros, a taxa de sobrevida foi de 40%. Não houve diferença significativa no prognóstico quando metástases LN detectáveis somente ao anatomopatológico, sendo de 90% nos pacientes com tumores medindo entre 1 e 2 cm; e de 80% nos pacientes com tumores maiores que 2 cm.

Vários autores relacionaram o tamanho do tumor ao risco aumentado de metástases em LN de compartimento central e lateral. Ito et al. (2009), em estudo retrospectivo que envolveu 621 pacientes com metástases linfonodais de compartimento lateral clinicamente aparentes, relacionaram este achado com uma menor taxa de sobrevida livre de doença.

Um estudo envolvendo 3.219 pessoas submetidas à cirurgia inicial por CP sem LN acometidos clinicamente detectados ao diagnóstico, entre 1987 e 2005, realizado por Ito et al. (2013), demonstrou que tumores maiores que dois centímetros estão fortemente associados a uma maior incidência de LN metastáticos microscópicos em compartimentos central, lateral e recorrência linfonodal da doença. O tamanho do tumor não foi um grande preditor de metástase à distância. No entanto, parece inferir mais em metástases locorregionais que à distância.

Um estudo retrospectivo de 160 pacientes com CP, submetidos à tireoidectomia total com dissecação de LN centrais bilaterais, conduzido por Kim et al. (2012) concluiu que o tamanho do tumor é um preditor de metástase subclínica de LN centrais. Eles também observaram que tumores maiores que cinco milímetros estão relacionados a sinais de agressividade como invasão extratireoidiana e multifocalidade.

Segundo Ito et al. (2012), em um estudo retrospectivo que envolveu 110 pacientes submetidos a cirurgia inicial no Kuma Hospital entre 1987 e 2008, tumores medindo mais que quatro centímetros mostraram maior taxa de recorrência de acometimento linfonodal e estão relacionados a um maior risco de desenvolver metástase à distância. Entre os pacientes que tiveram metástase distante durante o seguimento, 67% dos tumores primários eram maiores que quatro centímetros. Por este motivo, tumores maiores que quatro centímetros estão classificados, pelo menos, no risco intermediário.

Cambruzzi et al. (2011), em um estudo transversal, analítico e retrospectivo, que avaliou 241 pacientes com CP, afirmaram que tumores maiores possuem maior chance por estarem próximos à cápsula da tireoide, onde estão a maioria dos vasos sanguíneos que irrigam a glândula. Conseqüentemente, o risco de disseminação para outros órgãos através de vasos linfáticos e sanguíneos estará aumentado.

O tamanho do tumor é uma variável importante no risco de recorrência; porém, isoladamente, tem pouca representatividade. No entanto, quando associado a outras variáveis, como acometimento linfonodal e metástase à distância, se torna mais relevante.

8.2 Invasão Extratireoidiana

Considera-se como extensão extratireoidiana (ETE) o tumor tireoidiano que não está restrito à glândula tireoide se estendendo para tecidos moles peritireoidianos e órgãos adjacentes (RICARTE-FILHO et al., 2012). O acometimento extratireoidiano está associado a um pior prognóstico e maior risco de recorrência em se tratando de CDT (RICARTE-FILHO et al., 2012).

Sugitani et al. (2008), em um estudo retrospectivo feito com 361 pacientes entre 1993 e 2001, no qual foi considerada como fator de estudo a invasão extratireoidiana e excluída a extensão mínima para músculo esternocleidomastoide, tecidos moles e invasão de nervo laríngeo recorrente, observaram-se que pacientes com invasão extratireoidiana por tumor primário apresentavam uma maior sobrevida livre da doença (75%) se comparados com

aqueles pacientes com metástase à distância (50%). O risco de recorrência quando houve presença de extensão extratireoidiana foi de 19%.

Em um estudo retrospectivo realizado entre 1990 a 1995, com 1067 pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento de CP, avaliou-se o grau de ETE e a recorrência da doença. Os pacientes com grande extensão apresentaram 29,9% de recorrência, os com extensão mínima única tiveram 7,8%, e os que não possuíam invasão, 7,4%. Com relação à localização, quando a ETE estava posterior, a recorrência foi de 32,8% e 7,1%, quando anterior. Conclui-se que a taxa de recidiva está diretamente relacionada com o tamanho e a localização da ETE (ITO et al., 2006a).

Ito et al. (2007), em um estudo retrospectivo com 1231 pacientes entre 1987 e 1995, identificaram extensão extratireoidiana maciça como um fator de piora da sobrevida livre de recidiva.

De acordo com Leboulleux et al. (2005), em um estudo retrospectivo que incluiu 148 pacientes entre o período de 1987 e 1997, mostrou-se que metástases de LN ocorreram em 89% em pacientes com extensão extratireoidiana mínima. No entanto, foi demonstrada uma excelente taxa de sobrevida sem recidiva em dez anos de 99%.

A ETE é considerada um fator de piora da sobrevida livre de recidiva quando apresenta grande extensão, e em casos de localização posterior. Quando a ETE é mínima, não interfere no prognóstico.

8.3 Tamanho do Linfonodo

Uma revisão de literatura, na qual foram incluídos artigos a partir do ano 2000, mostrou que o tamanho dos LN metastáticos, isoladamente ou relacionado com sua localização, está ligado ao prognóstico dos pacientes portadores de CDT. Foi evidenciado também que o risco de recorrência de CP em pacientes com presença de LN metastáticos varia de 3 a 4%, quando pequeno, ou até 32%, em tamanhos maiores (RANDOLPH et al., 2012).

Ito et al. (2007 apud Randolph et al. 2012), em estudo retrospectivo com 626 pacientes, concluíram que o risco de recorrência é maior quanto maior

for o tamanho do LN acometido. LN medindo mais que 1,5 centímetros estão associados a um pior prognóstico nos pacientes com CP, se comparados com aqueles medindo menos que 1,5 cm.

O risco de recorrência é de aproximadamente 4% em pacientes N0, e 34%, em pacientes com grandes metástases locorregionais. A recorrência com LN microscópicos menores que um centímetro associado a um número de LN acometidos menor que três é muito parecida com a dos pacientes sem metástases clinicamente aparentes. Ou seja, a recorrência é mais elevada em pacientes com LN cervicais macroscópicos (RANDOLPH et al., 2012).

Sugitani et al. (2008), em um estudo prospectivo de 361 pacientes submetidos a tireodectomia total com esvaziamento cervical sem radioablação, entre 1993 e 2001, observaram que o risco de recorrência foi de 27% na presença de LN maior que três centímetros e 11% quando menor que três centímetros. Houve risco aumentado em pacientes idosos com LN metastáticos maiores de três centímetros, quando comparados com o de pacientes jovens.

Em Ito et al. (2006b), a partir de um estudo retrospectivo entre 1993 e 2002, com 600 pacientes, observou-se que o acometimento de LN laterais de maior volume está diretamente ligado a um pior prognóstico. O acometimento de cadeia central não interferiu na sobrevida dos pacientes. A localização da metástase linfonodal, associada ao tamanho do LN, está relacionada com o prognóstico do CDT.

Yamashita et al. (1997) avaliaram 1811 pacientes com CP por um período de 17 anos e, diferentemente dos autores já citados acima, não encontraram associação entre tamanho do linfonodo metastático e sobrevida global dos pacientes.

De acordo com os estudos, o tamanho dos LN metastáticos, especialmente quando presentes no compartimento lateral, está relacionado com o pior prognóstico dos pacientes portadores de CDT. Apenas um autor, entre os estudos analisados, encontrou resultado discordante.

8.4 Número de Linfonodos

Leboulleux et al. (2005), em um estudo retrospectivo que avaliou 148 pacientes entre o período de 1987 e 1997, concluíram que a presença de três ou mais LN metastáticos correlaciona-se com maior recorrência de CP, se associado a LN com invasão extracapsular. O risco de recorrência foi significativamente maior em doentes com mais de dez LN atingidos (21%), em comparação quando apresentavam seis a dez LN (7%) ou quando havia menos de cinco metástases linfonodais (3%).

Em um estudo com amostragem de 759 pacientes, Ito et al. (2006b) demonstraram um risco maior de recorrência do tumor em pacientes que apresentavam dez ou mais LN acometidos, em comparação com aqueles pacientes com menor número de metástase linfonodal.

Sugitani et al. (2008), em uma análise prospectiva realizada com 361 pacientes no período de 1993 e 2001, demonstraram que o risco de recorrência do CP foi significativamente maior em pacientes com mais de cinco metástases linfonodais 19%, comparado com 8% dos pacientes com menos de cinco LN. Com relação a sobrevida, houve aumento de 10% quando menos de 5 LN acometidos.

Ito et al. (2009) apresentam o mesmo resultado acima em um estudo com 621 pacientes entre os anos de 1994 e 2004; e concluíram também que a presença de cinco ou mais LN acometidos deve ser considerada como alto risco de recorrência.

Ricarte-Filho et al. (2012) afirmam, em uma análise clínica e anatomopatológica retrospectiva, que o número de LN metastáticos, independentemente se há extensão extranodal ou não, é uma variável independente para o retorno do CP, independentemente da idade.

De Meer et al. (2012), em estudo de amostragem com 402 pacientes, apresentam que o número de LN positivos ou a presença de extensão extranodal não contribuiu significativamente para um pior prognóstico ou maior taxa de recidiva, porém a população estudada teve um acompanhamento terapêutico diferente dos estudos citados acima.

Dados da literatura sugerem que a avaliação do número de LN no CDT é de grande importância, pois está relacionado com risco de recorrência, taxa de sobrevida e pior curso da doença. Apenas um artigo estudado apresentou conclusões discordantes. A maior parte dos autores conclui que a presença de mais de cinco LN está associada à maior taxa de recidiva, por consequência um pior prognóstico. Outros autores demonstram que o número de LN acometidos acima de dez tem um aumento significativo na recorrência da doença.

8.5 Extensão Extralinfonodal

Kitajiri et al. (2003), em um estudo retrospectivo, no qual foram incluídos 67 pacientes, entre 1993 e 2000, confirmaram como fatores prognósticos a idade do paciente, a presença de metástases à distância, invasão do tumor e invasão extracapsulares de LN, sendo que os pacientes com invasão extracapsular obtiveram um pior prognóstico.

Lango et al. (2013), em um estudo retrospectivo, analisaram 294 pacientes no período de 2000 a 2010 e demonstraram que a presença de invasão extracapsular do CP tem sido associada com um risco aumentado de recorrência nodal, metástases à distância e morte relacionada ao câncer.

Leboulleux et al. (2005), em um estudo retrospectivo que avaliou 148 pacientes entre o período de 1987 e 1997, também demonstraram que a presença de extensão extracapsular linfonodal foi indicativo de um maior risco de recorrência. Quando foram encontrados menos de três LN com invasão capsular, a frequência de recidiva foi de 2%, e acima de três, 38%.

O risco de recorrência aumentou em 1% em pacientes com LN acometidos sem invasão extracapsular, em 4% quando entre um e três LN, e de 32%, quando acima de três (RANDOLPH et al., 2012).

Invasão extracapsular de LN está associada a um maior risco de recorrência, a um pior prognóstico da doença, metástase à distância e aumento da morbimortalidade, como demonstrado nos estudos citados.

9 Conclusão

O CDT é um tumor de alta prevalência, porém de baixa mortalidade. A proposta do consenso de 2013 é melhorar a estratificação do risco de recorrência tumoral.

As mudanças na estratificação de risco de recorrência foram respaldadas em estudos nacionais e internacionais, muitos deles publicados em revistas de grande impacto, com um número significativo de pacientes estudados, tempo de seguimento adequado e, na maior parte das vezes, resultados concordantes.

Muitos pacientes se beneficiarão com a nova classificação, pois grande parte daqueles, antes considerados como alto risco, passarão a ser classificados em risco intermediário e baixo, e com isso serão submetidos a um tratamento menos agressivo. Seria de grande importância que houvesse uma unificação mundial dos consensos, visando uma melhor estratificação de risco, para que os pacientes recebam tratamento apropriado.

DISCUSSION ABOUT THE UPDATE IN THE RISK STRATIFICATION OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA PATIENTS: REVIEW ARTICLE

ABSTRACT

Objective: this literature review has the objective to evaluate if the update of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Brazilian Consensus with regard to DTC recurrence risk stratification has scientific basis and brought mortality and recurrence risk reduction. **Data Source:** pertinent books to the topic available on the Vale do Aço Educational Union, selected articles published on data basis PubMed, Scielo e Lilacs between the years 1999 and 2015 that served as basis to the Brazilian Consensus changes. **Data Summary:** all topics that suffer changes were evaluated, they are tumor size, extrathyroid invasion, nodes number, nodes size, nodes extracapsular invasion and all body search. All characteristics showed impact on prognosis and tumor relapse risk. **Conclusions:** it found a consistent scientific support for there to be the Brazilian Consensus changes and should proceed worldwide changes on recurrence risk stratification.

Key words: Thyroid Carcinoma. Nodes Number. Extranodal and Extrathyroid Invasion. Tumor Size. Nodes Size. Recurrence Risk.

REFERÊNCIAS

ARNOLD L. GOODMAN. Incidence and Types of Thyroid Cancer: Papillary, Follicular, Medullary, and Anaplastic Thyroid Cancer. Disponível em: <<http://www.endocrineweb.com/guides/thyroid-cancer/incidence-types-thyroid-cancer>>. Acesso em: 12 set. 2015.

CAMBRUZZI, E.; et al. A relação entre o tamanho tumoral e fatores prognósticos em 241 casos de carcinoma papilar da tireóide. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 55 n.1, p. 58-63, jan.-mar. 2011.

COELI, C. M; et al. Incidência e Mortalidade por Câncer de Tireóide no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 4, p. 503-9, 2005.

COOPER, D. S.; et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Mary Ann Liebert, Inc*, v. 19 n. 11, p. 1-45, 2009.

DE MEER, S. G. A.; et al. Not the Number but the Location of Lymph Nodes Matters for Recurrence Rate and Disease-Free Survival in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. **World Journal of Surgery**, v.36, p.1262-67, 2012.

DURANTE, C.; et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, USA, v. 91, n. 8, p. 2892-99, 2005.

FERRAZ, A. P.; et al. Diagnóstico e Tratamento do Câncer da Tireoide. **Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, Brasil, p. 1-10, 2001.

GONZALEZ, J. A. **Desenvolvimento de cálculos dosimétricos para pacientes com câncer diferenciado da tireoide com terapia com ¹³¹I (NaI) precedida de rec-hTSH e correlação entre dose absorvida e efeitos deletérios da radiação no organismo humano**. 2013. 69 p. Tese (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

INCA – MINISTÉRIO DA SAÚDE, Câncer da Tireoide. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2187> Acesso em 30 maio 2015.

ITO, Y.; et al. Clinical Significance of Metastasis to the Central Compartment from Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. **World J Surg**, Japan, v. 30, p. 91-9, 2005.

ITO, Y.; et al. Ultrasonographically and Anatomopathologically Detectable Node Metastases in the Lateral Compartment as Indicators of Worse Relapse-free

Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. **World J Surg**, Japan, v. 29, p. 917-20, 2005.

ITO, Y.; et al. Prognostic Significance of Extrathyroid Extension of Papillary Thyroid Carcinoma: Massive but Not Minimal Extension Affects the Relapse-free Survival. **World Journal of Surgery**, v.30, p.780–786, 2006.

ITO, Y.; et al. Clinical Significance of Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma Located in One Lobe. **World Journal of Surgery**, v.30, p.1821-28, 2006.

ITO, Y.; et al. Risk Factors for Recurrence to the Lymph Node in Papillary Thyroid Carcinoma Patients without Preoperatively Detectable Lateral Node metastasis: Validity of Prophylactic Modified Radical Neck Dissection. **World J Surg**, v. 31, p. 2085-91, 2007.

ITO, Y.; et al. Prognosis of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Having Clinically Apparent Metastasis to the Lateral Compartment. **Endocrine Journal**, Japan, v. 56, n. 6, p. 759-66, 2009.

ITO, Y.; et al. Prognosis and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma in patients under 20 years. **Endocrine Journal**, Japan, v. 59, n. 7, p. 539-45, 2012.

ITO, Y.; et al. Tumor Size is the Strongest Predictor of Microscopic Lymph Node Metastasis and Lymph Node Recurrence of N0 Papillary Thyroid Carcinoma. **Endocrine Journal**, Japan, v. 60, n. 1, p. 113-7, 2013.

KIM, B. Y.; et al. Impact of Clinicopathologic Factors on Subclinical Central Lymph node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. **Yonsei Med Journal**, Korea, v. 53, n.5, p. 924-30, 2012.

KITAJIRI, S. I.; et al. The presence of large lymph node metastasis as a prognostic factor of papillary thyroid carcinoma. **International Journal of ORL & HNS**, v.30, p. 169-174, 2003.

LANGO, M.; et al. Extranodal Extension of Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma: Correlation with Biochemical Endpoints, Nodal Persistence, and Systemic Disease Progression. **THYROID**, v.23, n.9, p. 1099 – 1105, 2013.

LEBOULLEUX, S.; et al. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States of American, v. 90, n. 10, p. 5723-29, 2005.

MAIA, A. L. et al. Nódulos de Tireoide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 5, n. 51, p. 867-893, 2007.

MICHELS, F. A. S. **Câncer de Tireoide no Município de São Paulo: Análise de Tendência e Espacial dos Dados do Registro de Câncer de Base Populacional**. 2013. 108p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

PACINI, F.; et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 23, n.7, p.VII 111-VII119, 2007.

PAZ-FILHO, G., GRAF, H., WARD, L. S. Análise comparativa das novas diretrizes e consensos para o manejo do hipotireoidismo, nódulos tireoidianos e câncer diferenciado de tireoide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 57, n.4, p. 233-9, 2013.

PELLEGRITI, G.; et al. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, p. 1-10, 2013.

RANDOLPH, G. W.; et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. **American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery**, v.22, n.11, p. 1144-52, 2012.

RICARTE-FILHO, J.; et al. Papillary Thyroid Carcinomas with Cervical Lymph Node Metastases Can Be Stratified into Clinically Relevant Prognostic Categories Using oncogenic BRAF, the Number of Nodal Metastases, and Extra-Nodal Extension. **Thyroid Cancer and Nodules**, United States of American, v. 22, n. 6, p. 575-84, 2012.

ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireóide: Atualização do Consenso Brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 4, n. 57, p. 240-264, 2013.

SUGITANI, I.; et al. Prospective Outcomes of Selective Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma Based on Preoperative Ultrasonography. **World Journal of Surgery**, v.32, p. 2494-2502, 2008.

YAMASHITA, H.; et al. Extracapsular Invasion of Lymph Node Metastasis Is an Indicator of Distant Metastasis and Poor Prognosis in Patients with Thyroid Papillary Carcinoma. **American Cancer Society**, Japan, v. 80, n. 12, p. 2268-72, 1997.