JOSÉ HIGINO STECK

Validade do mapeamento do linfonodo sentinela na
detecção de metástase linfática cervical do carcinoma
papilífero da glândula tireoide

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Claudio Roberto Cernea

São Paulo

2016

Dedico este trabalho:

À minha esposa Juliana, sem seu apoio, carinho, dedicação e participação, esta jornada não seria possível;

Aos meus filhos, Samuel e Tiago, razão do meu viver. Essa tese não teria sentido se não fosse para eles;

Ao meu pai Hygino Steck, in memoriam, grande exemplo de vida e que me proporcionou a oportunidade de estudar;

A minha mãe Maria Aparecida, que me incentivou a ser médico. Obrigado pelo apoio e pelo amor;

Aos meus irmãos: Cristina, Marco, Joicelei e Daniela, pela amizade e apoio.

AGRADECIMENTOS

Registro meu respeitoso agradecimento aos pacientes, único sentido da ciência médica. Com os dados que proporcionaram, eles efetivamente permitiram o êxito da pesquisa.

Esse trabalho envolveu pessoas e instituições de diferentes áreas, que se tornaram tão numerosas que as omissões que houver neste prefácio são inevitáveis, ainda que involuntárias.

Registro, desde já, minha gratidão a professores e colegas, técnicos e funcionários, amigos e familiares, participantes diretos ou indiretos no trabalho.

Sou particularmente grato ao Professor Dr. Claudio Roberto Cernea, pelo exemplo, conselhos, ajuda, ensinamentos e oportunidades, e acima de tudo por me conduzir nessa jornada. Foi um grande privilégio tê-lo como orientador.

Ao Professor Dr. Lenine Garcia Brandão, pela oportunidade de participar da pós graduação.

Um agradecimento especial a Dra Elaine Stabenow, amiga e colega de trabalho, exemplo de cirurgiã e pesquisadora, que me incentivou grandemente nessa tese, fez a estatística, e participou com intermináveis sugestões ao trabalho. Obrigado.

Ao amigo Marco Aurélio Kulcsar, companheiro de congressos e viagens, pelas boas idéias relativas a essa tese.

Aos Drs Leandro Luongo de Matos e Vergilius Jose Furtado de Araujo Filho pelos valiosos comentários à qualificação dessa tese.

Aos meus professores da Unicamp, da graduação e da residência médica, em especial ao Dr Antonio dos Santos Martins, chefe da Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pelos ensinamentos fundamentais a minha formação.

Ao amigo Erivelto Martinho Volpi, companheiro de viagens e cursos, pelo apoio e pelas boas idéias.

Aos amigos Celso Frigugliete, Claudio Marino, Émerson Fávero, Antonio dos Santos Bertelli, Evandro Vasconcelos pelo apoio e incentivo.

Aos colegas que participaram das cirurgias: Dra Renata Lorencetti Mahmoud, Dra Marina Linek, Dra Francisca Evanilda Alves, Dr Erlo Balielo, Dr Fabrício Colli Badino, Dr Antonio Lemos Gomes de Souza e Dr Helio Vitelli.

Aos médicos nucleares da Dimen, que sempre me apoiaram e deram suporte aos mapeamentos dos linfonodos sentinelas, desde o início. Agradeço em especial aos Dr Nilton Hanaoka e Dra Dilma Morita.

Agradecimento especial à enfermeira Paula Santos, por participar de todos os casos e pela ajuda com os dados da tese.

Aos colegas anestesistas pelo auxílio e paciência.

Aos patologistas Dra Inês Vieira de Castro e Dr Tiago Luders Laurito, pelo exame e revisão de todos os anatomopatológicos.

À minha amiga, a jornalista Andrea Calmon, pela revisão do português.

Ao radiologista e amigo Dr Fábio Gomes Melo, pela ajuda com os exames de ultrassonografia.

À secretária Andrea Cristina Amâncio, pela ajuda e apoio profissional em toda a logística.

À Ligia Pizzolato e à Dulce Zelia Monteiro pela ajuda com os dados Ao acadêmico Gustavo Baldove Bettoni, pela ajuda com o levantamento bibliográfico e pela tarefa de formatar as referências.

Ao Dr Marcos Eurípides Pimenta, presidente do Hospital Dr Mário Gatti de Campinas, pela ajuda e apoio.

Ao amigo e deputado Luiz Lauro Filho, pela ajuda e apoio recebido.

Ao Dr Agrício Nubiato Crespo e ao Dr Carlos Chone da Unicamp pelo apoio e oportunidades.

Aos meus sogros Paulo e Maria de Nasaré e ao meu cunhado Guilherme, pelo apoio de sempre.

“...A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.”

(Albert Einstein)

Esta tese obedece:

As recomendações do Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, segundo o Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias, elaborado por Cunha AC, Freddi MJAL, Crestana MF, Aragão MS, Cardoso SC, Vilhena V. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 3ª ed., 2011.

As normas de referências bibliográficas adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos da *List of Journals Indexed in the Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	7
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1. Câncer da Tireoide.....	10
3.1.1. Esvaziamento cervical do compartimento central	14
3.2. Linfonodo sentinela	20
3.2.1. Histórico do linfonodo sentinela	20
3.2.2. Conceito de linfonodo sentinela	23
3.2.3. Técnica do mapeamento de linfonodo sentinela	24
3.3. Linfonodo sentinela em câncer da tireoide	29
4. MÉTODOS.....	39
4.1. Desenho do estudo e constituição da casuística	40
4.2. Tratamento cirúrgico	42
4.2.1. Mapeamento do linfonodo sentinela	43
4.2.2. Tireoidectomia e esvaziamento cervical	51
4.3. Avaliação anatomopatológica.....	53
4.4. Seguimento.....	53
4.5. Análise estatística	54
5. RESULTADOS.....	56
5.1. Resultados descritivos relativos a casuística.....	57
5.1.1. Características clínicas pré-operatórias	58
5.1.2. Tratamento cirúrgico.....	59
5.1.3. Características clínicas pós-operatórias	59
5.1.3.1. Complicações.....	61
5.1.4. Seguimento e sobrevivência.....	61

5.2. Resultados descritivos relativos ao mapeamento de linfonodo sentinela.....	62
5.3. Resultados descritivos relativos à análise anatomopatológica.....	64
5.3.1. Características do tumor primário	64
5.3.2. Análise dos linfonodos sentinelas	66
5.3.3. Análise do produto de linfadenectomia não sentinela	69
5.4. Estadiamento	70
5.4.1. Estadiamento após o tratamento cirúrgico.....	70
5.4.2. Estadiamento em função do mapeamento de linfonodo sentinela.....	71
5.5. Resultados da análise comparativa dos achados do mapeamento de linfonodo sentinela.....	72
5.5.1. Mapeamento de linfonodo sentinela x estadiamento dos linfonodos cervicais	72
5.5.1.1. Acurácia diagnóstica do mapeamento de linfonodo sentinela	73
5.5.1.2. Razão de positividade do linfonodo sentinela.....	76
5.5.2. Mapeamento de linfonodo sentinela x características clínicas	77
5.5.3. Técnica do Mapeamento x achados do linfonodo sentinela	80
5.5.4. Mapeamento de linfonodo sentinela x características anatomopatológicas do tumor primário	81
6. DISCUSSÃO.....	84
6.1. Discussão sobre o método	85
6.1.1. Importância do estudo	85
6.1.2. Desenho do estudo.....	91
6.1.3. Técnica do MLNS	93
6.2. Discussão relativa à casuística.....	99
6.3. Acurácia do MLNS	102
6.4. Re-estadiamento pelo MLNS	104
6.5. Padrão de drenagem no MLNS	105
6.6. Perspectivas.....	107
7. CONCLUSÕES.....	109

8. ANEXOS.....	111
8.1. ANEXO A.....	112
8.2. ANEXO B.....	114
9. REFERÊNCIAS	121

Apêndice

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<i>AJCC</i>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<i>ATA</i>	<i>American Thyroid Association</i>
CDT	carcinoma diferenciado da tireoide
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPT	carcinoma papilífero da tireoide
DP	desvio padrão
Dr.	doutor
ECC	esvaziamento linfático do compartimento central
ed.	edição
<i>ESES</i>	<i>European Society of Endocrine Surgeons</i>
<i>ESMO</i>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
I131	iodo radioativo isótopo 131
<i>IAES</i>	<i>International Association of Endocrine Surgeons</i>
IC 95%	intervalo de confiança da média em 95%
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
IQ	intervalo interquartil
<i>LATS</i>	<i>Latin America Thyroid Society</i>
LNNS	linfonodos não sentinelas
LNS	linfonodo sentinela
M	metástase hematogênica
MLNS	mapeamento do linfonodo sentinela
N	linfonodos regionais

n	número de casos
<i>NCCN</i>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio (razão de chances)</i>
p.	página
PAAF	punção aspirativa por agulha fina
PCI	pesquisa de corpo inteiro
RP	razão de positividade
Prof.	professor
RIT	radioiodoterapia
<i>SEER</i>	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SLR	sobrevivência livre de recorrência
<i>SPSS</i>	<i>Statistical Package for Social Science</i>
T	tumor primário
T4 livre	tetraiodotironina sérica livre
Tc99	tecnécio 99 metaestável
TG	tireoglobulina sérica
TGe	tireoglobulina estimulada
TNM	sistema internacional de classificação dos tumores malignos
TPO	tireoperoxidase
TSH	hormônio tireoestimulante
TT	tireoidectomia total

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
n	frequência
±	mais ou menos
microCi	microcuries
mCi	milicuries
mg	miligrama
ml	mililitro
mm	milímetro
ng/ml	nano grama por mililitro
nm	nanômetro
%	porcentagem
p	probabilidade de erro alfa
Sv	Sievert

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Radiofármacos disponíveis para realização de cirurgia radioguiada	25
Tabela 2 – Mediana e intervalo interquartis da contagem intraoperatória de radiação com sonda gama, de acordo com a estrutura anatômica analisada	63
Tabela 3 – Sinopse da frequência das características anatomopatológicas associadas ao carcinoma papilífero da glândula tireoide	65
Tabela 4 – Número de linfonodos sentinelas positivos em relação ao total de linfonodos sentinelas confirmados no exame anatomopatológico, de acordo com o nível de drenagem linfática cervical	68
Tabela 5 – Comparação do estadiamento dos linfonodos cervicais dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide com o resultado do mapeamento do linfonodo sentinela	73
Tabela 6 – Valores apreciativos da capacidade do mapeamento de linfonodo sentinela em diagnosticar a presença de metástase linfática cervical no carcinoma papilífero da glândula tireoide	74
Tabela 7 – Distribuição dos linfonodos sentinelas nas cadeias linfáticas cervicais, de acordo com a localização do tumor primário no interior da glândula tireoide (teste do Qui quadrado de Pearson, $p=0,141$)	77
Tabela 8 – Média do número de linfonodos sentinelas encontrados nas cadeias de drenagem linfática cervical em função do momento da injeção de radiofármaco no tumor primário	81
Tabela 9 – Comparação das características anatomopatológicas do carcinoma papilífero da glândula tireoide entre os grupos com e sem linfonodo sentinela metastático	82
 Tabela A 1 – Dados clínicos pré-operatórios	 114
Tabela A 2 – Dados do tratamento cirúrgico e técnica do mapeamento de linfonodo sentinela	115
Tabela A 3 – Características pós-operatórias e dados do seguimento da casuística	116
Tabela A 4 – Características anatomopatológicas	117
Tabela A 5 – Comparação das características clínicas entre o grupo de doentes com metástase e o grupo de doentes sem metástase para linfonodo sentinela	120
 Tabela AP 1 – Classificação TNM do carcinoma bem diferenciado da tireoide	
Tabela AP 2 – Estadiamento TNM do carcinoma bem diferenciado da tireoide	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da constituição da casuística e objetivos do estudo de mapeamento de linfonodo sentinela em portadores de carcinoma papilífero da glândula tireóide.....	42
Figura 2 – Fotografia da sonda gama sem fio com (à esquerda) e sem (à direita) o colimador, que direciona a detecção, e evita que a sonda receba sinais de radiação laterais a ela.....	44
Figura 3 – Fotografia do sistema de detecção gama, modelo Neoprobe 2000®, com sonda gama conectada por tecnologia sem fio, utilizado para quantificar a radiação após a injeção de radiofármaco	44
Figura 4 – Cintilografia pré-operatória após injeção de radiofármaco, guiada por ultrassonografia, em carcinoma papilífero de tireoide de polo inferior de lobo esquerdo. Linfonodo sentinela em nível VI (caso número 34)	46
Figura 5 – Cintilografia pré-operatória após injeção de radiofármaco, guiada por ultrassonografia, em carcinoma papilífero de polo inferior de lobo direito da tireoide. Drenagem para cadeia cervical lateral direita (caso número 39)	46
Figura 6 – Esquema dos subníveis do nível VI (adaptado de Orloff e Kuppersmith ⁸⁵ , publicado em Volpi e Steck ³).....	49
Figura 7 – Esquema desenhado em <i>tablet</i> no aplicativo <i>Draw MD, Visible Health</i> , de tumor de polo superior com drenagem exclusiva para linfonodos sentinelas laterais (caso número 37)	50
Figura 8 – Esquema desenhado em <i>tablet</i> no aplicativo <i>Draw MD, Visible Health</i> , de tumor ocupando todo o lobo esquerdo da tireoide, que não apresentou drenagem do radiofármaco para fora da glândula (detectado pela cintilografia e pela ausência de contagem pela sonda gama após a tireoidectomia) (caso número 36)	51
Figura 9 – Fluxograma dos objetivos, resultados e conclusões do estudo de mapeamento de linfonodo sentinela em portadores de carcinoma papilífero da glândula tireóide. VP = verdadeiro positivo; VN = verdadeiro negativo	66
Figura 10 – Esquema ilustrativo do número de mapeamentos de linfonodo sentinela cujo linfonodo apresentou metástase do carcinoma papilífero da tireoide, pelo total de mapeamentos, segundo sua localização nas cadeias linfáticas cervicais	67
Figura 11 – Comparação do estadiamento dos linfonodos cervicais dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide com o resultado do mapeamento do linfonodo sentinela.....	74
Figura 12 – Gráfico da sensibilidade segundo a taxa de falsos positivos (Curva ROC) do mapeamento de linfonodo sentinela em diagnosticar metástase linfática cervical do carcinoma papilífero. Área sob a curva = $0,99 \pm 0,01$ ($p=0,0001$).....	75

Figura 13 – Comparação da média da razão de positividade para metástase linfática do carcinoma papilífero da tireoide (e intervalo de confiança de 95%) entre os linfonodos sentinelas (LNS) e os linfonodos não sentinelas (LNNS) (teste- <i>t</i> de Student, $p=0,031$)	76
Figura 14 – Esquema ilustrativo da localização do tumor primário de carcinoma papilífero no interior da glândula tireoide e a cadeia linfática onde foram encontrados os linfonodos sentinelas	78
Figura 15 – Comparação da mediana da dosagem de tireoglobulina sérica estimulada (TGe) entre os casos com linfonodo sentinela (LNS) negativo e positivo para metástase de carcinoma papilífero da glândula tireoide (teste de Mann-Whitney, $p=0,04$). Excluídos os casos discrepantes do grupo de LNS positivo: 22 (TGe = 114 ng/ml) e 31 (TGe = 553 ng/ml)	79
Figura A1 – Distribuição normal do número de linfonodos sentinelas encontrados com o gama probe após injeção de radiofarmaco no carcinoma papilífero da glândula tireoide (coeficiente de skewness = $0,4 \pm 0,4$)	119

RESUMO

Steck JH. *Validade do mapeamento do linfonodo sentinela na detecção de metástase linfática cervical do carcinoma papilífero da glândula tireoide* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: O mapeamento do linfonodo sentinela (MLNS) é largamente utilizado em pacientes com melanoma cutâneo, câncer de mama e outras neoplasias malignas sólidas com a finalidade de estadiá-las e indicar esvaziamento linfático apenas na presença de metástase. Nos últimos anos aumentou o interesse pelo uso do MLNS em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT) sem metástases linfáticas detectáveis clinicamente (estádio cN0), devido à alta frequência de metástases ocultas nesses pacientes. O MLNS pode evitar o esvaziamento linfático do compartimento central (ECC) em portadores de CPT sem metástase. Mesmo que não se planeje o ECC eletivo, o MLNS pode também ser usado para estadiar adequadamente o pescoço e indicar tratamento posterior com radioiodoterapia em casos com metástase. Esse estudo tem como objetivo verificar: 1) a efetividade da técnica do MLNS nos pacientes com CPT; 2) a acurácia do MLNS em diagnosticar as metástases linfáticas; 3) se o MLNS pode modificar o estadiamento dos pacientes com CPT cN0. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo de acurácia, prospectivo longitudinal de 38 casos consecutivos de CPT clinicamente N0, atendidos em um único centro, no período de 2010 a 2015. Todos foram submetidos à tireoidectomia total, MLNS com radiofármaco e ECC eletivo. Os resultados relativos ao MLNS foram comparados com o exame anatomopatológico do conteúdo do ECC. **RESULTADOS:** O tempo médio de seguimento dos doentes foi de 36 ± 13 meses. Os LNS foram localizados com maior frequência nos níveis VI e III. O LNS foi detectado em 95% da casuística e os valores de avaliação de testes diagnósticos foram: 1 falso negativo, 95% de sensibilidade, 100% de especificidade, 94% de valor preditivo negativo e 97% de acurácia. O MLNS foi capaz de re-estadiar 49% dos pacientes inicialmente N0 para pN positivo. Quanto ao grupo de estadiamento AJCC (que leva em conta a idade), 3% dos pacientes foram re-estadiados para estágio III e 18% para estágio IV. **CONCLUSÕES:** 1) a técnica de MLNS utilizada nos pacientes com CPT foi efetiva em 95% dos procedimentos realizados; 2) a acurácia do MLNS em diagnosticar as metástases linfáticas cervicais foi de 97%; 3) o MLNS re-estadiou os portadores de CPT, classificados clinicamente como N0, para pN positivo em 49% da casuística, e para estágio III e IVa em 21%.

Descritores: 1. Glândula tireoide; 2. Carcinoma papilar; 3. Biópsia de linfonodo sentinela; 4. Metástase linfática; 5. Esvaziamento cervical; 6. Confiabilidade dos dados.

ABSTRACT

Steck JH. *Impact of sentinel lymph node mapping to detect papillary thyroid carcinoma lymph node metastasis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

INTRODUCTION: Sentinel lymph node mapping (SLNM) is widely performed in melanoma, breast cancer and other solid tumors, to adequately stage these diseases. More recently, the interest in SLNM for clinically N0 Papillary Thyroid Cancer (PTC) has increased due to the high rate of occult metastases in these patients, to avoid unnecessary central neck dissection (CND), and its complications. Even if routine elective CND is not planned, SLNM can be used to adequately stage the neck, and to indicate further treatment with radioiodine in cases with neck metastases, for instance. This study aims to evaluate 1) SLNM effectiveness in PTC patients, 2) SLNM accuracy to diagnosis lymph node metastases and 3) if SLNM can upstage cN0 PTC patients. **METHODS:** This is a prospective longitudinal, diagnostic test accuracy study with 38 consecutive cN0 PTC patients, treated in a single center between 2010 and 2015. Surgical treatment in all cases included total thyroidectomy and elective CND after SLNM. Results of SLNM were compared to CND pathological findings, in order to verify if sentinel lymph node (SLN) predicted the occurrence of PTC occult lymph node metastasis. **RESULTS:** The mean patients' follow-up was 36 ± 13 months. 133 SLN were found in the neck, on levels VI and III. The SLN was identified in 95% of the patients with 1 false negative, 95% sensitivity, 94% negative predictive value and 97% accuracy. The SLNM upstaging from cN0 to pN+ was 49%, with 3% stage III and 18% stage IVa. **CONCLUSION:** 1) SLNM was effective in 95% of procedures, 2) SLNM accuracy was 97%, 3) SLNM upstaging from cN0 to pN+ was 49%, and to stage III and IVa was 21%.

Descriptors: 1. Thyroid gland; 2. Papillary cancer; 3. Sentinel lymph node biopsy; 4. Lymphatic metastasis; 5. Neck dissection; 6. Data accuracy.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma da tireoide é a neoplasia endócrina mais comum do ser humano e nas últimas 3 décadas apresenta aumento contínuo e acentuado de sua prevalência. Esse aumento é consistente em todos os continentes, exceto na África, e principalmente causado pelo carcinoma papilífero¹.

O carcinoma papilífero da tireoide (CPT) apresenta uma incidência alta de metástases linfáticas ao diagnóstico inicial, variando de 30% a 90% em diferentes casuísticas^{2,3}. O primeiro local de drenagem linfática da tireoide, e onde se concentra a maior parte das metástases, é o compartimento central do pescoço, definido como nível VI, e que compreende o espaço entre as duas carótidas comuns lateralmente, o nível da fúrcula esternal inferiormente, e o osso hióide superiormente⁴. Os níveis IIa, III e IV do compartimento lateral, e o nível Vb, também podem receber metástases, em geral quando o compartimento central já está acometido. O paciente com metástase linfática é estadiado como N1 pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*⁵.

O tratamento da metástase linfática, quando detectada clinicamente, é o esvaziamento do compartimento central (ECC) e do lateral, na dependência do local da metástase^{5,6}. A controvérsia na literatura existe quanto à necessidade do ECC eletivo ou profilático nos pacientes com CPT

sem metástases detectadas ao exame clínico (estádio N0 pela *AJCC*)^{6,7} devido à alta frequência de metástases que não se manifestam clinicamente. Alguns serviços especializados indicam o ECC eletivo de rotina, enquanto outros apenas em casos selecionados^{8,9}. Um dos motivos dessa controvérsia é a dúvida do real impacto dessas metástases no prognóstico e também devido ao risco maior de complicações, como o hipoparatiroidismo por lesão das glândulas paratireoides, durante a manipulação cirúrgica do compartimento central³.

Com a controvérsia sobre a indicação do ECC eletivo em pacientes com CPT clinicamente estadiados como N0, aumentou o interesse na comunidade médica por estudos a respeito da pesquisa do linfonodo sentinela (LNS) nesses pacientes.

O conceito do LNS, difundido por Morton e colaboradores¹⁰ nos anos 90 para casos de melanoma cutâneo, define-o como o primeiro linfonodo a receber o fluxo linfático de uma determinada região, o que faz dele o primeiro a receber uma metástase linfática de uma neoplasia sólida. Esse conceito se confirmou em várias neoplasias sólidas e o mapeamento do linfonodo sentinela (MLNS) já é amplamente utilizado para estadiamento linfonodal em casos de melanoma e câncer de mama. Se ele for negativo histologicamente, a chance de haver metástases em outros linfonodos é muito baixa e o esvaziamento linfático não é necessário. Neste caso evita-se o risco de possíveis complicações. Por outro lado, nos casos em que o LNS é positivo, o esvaziamento linfático pode ser indicado para evitar recidivas e melhorar o controle locorregional. Além disso, a presença de metástase no LNS é considerada o principal fator prognóstico em algumas neoplasias,

como no melanoma por exemplo. É interessante ressaltar que o MLNS, por si, não melhora a sobrevivência global em casos de melanoma, mas mesmo assim, representou uma verdadeira revolução por sua contribuição no correto estadiamento e por seu valor prognóstico ^{11,12}.

A teoria do LNS tornou-se um conceito revolucionário no manejo do câncer de mama e melanoma. Com o passar do tempo foi adotado também para o manejo de outros tumores sólidos, como câncer colorretal, gástrico, de cabeça e pescoço, pulmão, endométrio, colo de útero e vulva¹³. Em 1998, Kelemen e colaboradores¹⁴ foram os pioneiros no uso do MLNS utilizando um corante azul para marcar o linfonodo em estudo com 17 pacientes com câncer de tireoide. Gallowitsch e colaboradores¹⁵ e Rettenbacher e colaboradores¹⁶ usaram a injeção de radiofármaco para a detecção do LNS, uma técnica já difundida para melanoma e câncer de mama.

O MLNS em câncer de tireoide foi descrito com emprego de três técnicas diferentes: com injeção intra ou peritumoral na tireoide de um corante azul vital, que migra para o linfonodo que se torna corado; através de injeção intra ou peritumoral de um radiofármaco marcado com tecnécio 99 (Tc99), para detecção intraoperatória da radiação emitida com o uso de uma sonda gama; ou com a associação das duas técnicas¹⁷.

A pesquisa do LNS com uso de sonda gama aumenta o índice de sua detecção em todos os tumores e é considerada uma modalidade de cirurgia radioguiada. Trata-se de uma operação direcionada para um tecido marcado com substância radioativa (nesse caso o linfonodo sentinela), por meio de dispositivos específicos, como as sondas que detectam radiação gama¹⁸.

Embora a presença de metástase linfática em CPT seja relatada por

alguns autores como sem efeito clinicamente importante na evolução de pacientes de baixo risco, estudos do banco de dados *do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)*, nos Estados Unidos da América (EUA), relataram que pacientes com carcinoma papilífero de tireoide, com metástases linfáticas, idade superior a 45 anos, metástases à distância e grande tamanho do tumor tiveram uma diminuição significativa da sobrevivência global em uma análise multivariada. A taxa de sobrevivência em 14 anos foi de 82% na ausência de metástase linfática e 79% com metástase linfática ($p < 0,05$)¹⁹.

A ultrassonografia atualmente é o padrão-ouro para detectar metástase linfática de CPT, mas tem a sensibilidade muito baixa para o compartimento central, cerca de 30% a 50%²⁰. Por isso, o MLNS pode melhorar o estadiamento do CPT, com uma melhor sensibilidade para se detectarem metástase no compartimento central, o que permitiria uma indicação mais precisa de ECC e poderia evitar tratamentos adjuvantes, como a radioiodoterapia.

Existem vários benefícios potenciais para o uso do MLNS em portadores de câncer de tireoide. Para os casos em que o ECC eletivo seja indicado, o MLNS poderia evitar a necessidade do ECC quando o LNS for negativo para metástase, evitando, desse modo, a morbidade associada a esse esvaziamento. O MLNS poderia melhorar o estadiamento do carcinoma da tireoide, pois tem uma sensibilidade e uma acurácia melhor que o atual padrão-ouro de estadiamento dos linfonodos, que é a ultrassonografia. Além disso, o estado dos linfonodos faz parte do estadiamento TNM da AJCC⁶.

O MLNS pode também estadiar melhor o compartimento lateral, e isso

pode ser útil não apenas no CPT, como também em casos de carcinoma medular da tireoide^{21,22}. O MLNS, assim como o ECC, pode selecionar melhor os casos para radioiodoterapia.

Uma aplicação nova para o MLNS em carcinoma de tireoide foi descrita por Takeyama e colaboradores²³ para ajudar a diferenciar tumor folicular benigno de maligno, que não é possível com exame de punção aspirativa e com exame de congelação intraoperatória. O estudo desses autores mostra que a presença de metástases no linfonodo sentinela é suficiente para diagnosticar o carcinoma folicular.

Com todos esses benefícios potenciais e com a importância do manejo das cadeias linfáticas no câncer de tireoide, é justificável estudar a aplicabilidade do MLNS nesses tumores.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- 2.1. Avaliar a efetividade da técnica do mapeamento do linfonodo sentinela nos pacientes com carcinoma papilífero da glândula tireoide;
- 2.2. Verificar a acurácia do mapeamento do linfonodo sentinela em diagnosticar as metástases linfáticas cervicais no carcinoma papilífero da tireoide;
- 2.3. Avaliar se o mapeamento do linfonodo sentinela pode modificar o estadiamento dos pacientes com carcinoma papilífero da glândula tireoide estadiados inicialmente como N0.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. CÂNCER DA TIREOIDE

O câncer da tireoide, incluindo todos os seus subtipos, é a neoplasia maligna endócrina maligna mais prevalente no ser humano, respondendo por mais de 90% dos cânceres neste sistema. Embora a incidência de câncer da tireoide seja crescente em todo o mundo, corresponde a aproximadamente 1% dos casos de neoplasia maligna diagnosticados. Em 2010, havia uma estimativa nos EUA de 44670 novos casos de câncer da tireoide, com 33930 em mulheres. Por outro lado, a estimativa de óbito era de 1690 indivíduos, com 960 em mulheres²⁴. O aumento na incidência tem ocorrido de modo contínuo e acentuado nas últimas três décadas. Esse aumento ocorre em todos os continentes, exceto na África, provavelmente devido a falhas em serviços de registro de câncer¹.

O carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) é responsável por cerca de 95% dos casos diagnosticados. Entre os CDT estão englobados os carcinomas papilíferos (80%) e os carcinomas foliculares (15%), incluindo as variantes de células de Hürthle.

A taxa de sobrevivência em 10 anos supera 90% no CDT. Embora a maioria dos sistemas de estratificação de prognóstico não incorporem a informação do comprometimento linfonodal, esta condição tem relação com uma taxa maior de recorrência locorregional e mortalidade²⁵.

A importância da metástase linfática no CPT

Metástases dos nódulos linfáticos regionais estão presentes no momento do diagnóstico na maioria dos pacientes com carcinoma papilífero e em uma menor proporção em doentes com carcinoma folicular. Metástases clinicamente evidentes estão presentes em 5 a 10% dos pacientes com CPT, e a ultrassonografia cervical pré-operatória pode detectar doença linfonodal em até 30% dos casos²⁶. Em casuísticas que incluem micrometástases, a incidência de metástases pode chegar a 90%².

Alguns autores consideram que as metástases linfáticas no CPT não têm efeito relevante na evolução de pacientes de baixo risco. Um estudo do banco de dados *SEER*, no entanto, com 9904 pacientes com CPT, detectou que fatores como a presença de metástases linfáticas, idade maior de 45 anos, metástases à distância e o tamanho do tumor acarretaram diminuição significativa da sobrevivência global em uma análise multivariada. A taxa de sobrevivência em 14 anos foi de 82% na ausência de metástase linfática e 79% na presença dela ($p < 0,05$)¹⁹.

Outro estudo do registro *SEER* concluiu que metástase em linfonodo cervical conferiu um risco independente para a diminuição da sobrevivência do CDT, mas apenas em pacientes com idade acima de 45 anos²⁷. As

características das metástases linfáticas podem discriminar ainda mais o risco de recorrência para os pacientes com CDT, especialmente naqueles com metástases clinicamente evidentes, múltiplas, extensas e/ou com invasão extracapsular, em comparação com aqueles com nódulos microscópicos⁸. O estado linfonodal, portanto, é considerado um importante fator prognóstico em CPT, e depende do número e tamanho das metástases²⁸.

O AJCC determina que o estadiamento pelo sistema TNM seja utilizado para o câncer de tireoide. A presença de metástase linfática em compartimento central é considerada estágio linfonodal N1a (estádio III em pacientes com idade acima de 45 anos), enquanto em compartimento lateral é N1b (estádio IV em pacientes com idade acima de 45 anos), e isso influi na mortalidade da doença⁶. As diretrizes da ATA (*American Thyroid Association*), publicadas em 2015⁸, avaliam o risco de recorrência do carcinoma de tireoide em vez da mortalidade. O risco é estratificado como baixo, intermediário ou alto. A presença de metástase linfática, seu número, tamanho e a presença de extensão extranodal influenciam no risco de recorrência descrito pela ATA²⁹.

Em alguns estudos²⁹⁻³² o risco de recorrência em pacientes com micrometástase é o mesmo dos estadiados como cN0, por isso discute-se se ela deveria ser incluída para estadiar o paciente como pN1 do mesmo modo que a macrometástase. Embora essas micrometástases (menores de 2 mm) ainda sejam consideradas como sem influência na sobrevida ou recorrência, metástases maiores do que 2 mm, mesmo se menores que 1

cm, podem ter influência em níveis pós-operatórios de tireoglobulina sérica³³.

O local mais comum de metástase linfática no CDT é o compartimento central do pescoço ou nível VI. Os linfonodos da porção lateral do pescoço, níveis II a IV, nível V (posterior) ou VII (mediastino superior) também podem estar envolvidos⁸.

A ultrassonografia pré-operatória do pescoço é o exame mais utilizado para o diagnóstico das metástases no CPT. Entretanto, ela tem uma sensibilidade baixa em detectar metástase em nível VI, que varia de 35 a 50%^{34,35}. A acurácia da ultrassonografia aumenta no período de seguimento, depois que a glândula tireoide foi removida. Nas cadeias cervicais laterais a sensibilidade é maior (27 a 85%)³⁶. O ECC, realizado ao mesmo tempo da tireoidectomia, é considerado atualmente o método mais sensível e específico para se detectar a presença de metástase oculta no compartimento central do paciente cN0^{37,38}.

A conduta frente ao paciente com evidência de comprometimento linfonodal ao diagnóstico envolve o esvaziamento terapêutico de linfonodos cervicais da cadeia lateral e do compartimento central (nível VI). Contudo, o esvaziamento eletivo ou profilático de linfonodos do compartimento central (ECC), com o objetivo de proporcionar informações para o estadiamento linfonodal e reduzir a morbidade por recorrência, ainda é controverso⁹. Os defensores do ECC eletivo ou profilático argumentam que a incidência de metástase linfática é alta, de 38-62%, podendo chegar a até 90% em alguns trabalhos³⁸, e a ultrassonografia pré-operatória, assim como a sensibilidade intraoperatória do cirurgião em detectar essas metástases é falha. Por outro

lado, os autores que são contrários argumentam que o procedimento aumenta a morbidade do tratamento sem apresentar melhora da sobrevida²⁰.

3.1.1. Esvaziamento cervical do compartimento central

O compartimento central do pescoço (nível VI) compreende o espaço entre as duas carótidas comuns lateralmente, o nível da fúrcula esternal inferiormente, e o osso hioide superiormente, e é onde se localiza a própria glândula tireoide e as glândulas paratireoides, além da traqueia, esôfago, nervos laríngeos inferiores e superiores⁴. O nível VI contém as cadeias de linfonodos pré-traqueais, pré-laríngeos e paratraqueais. Normalmente, as metástases para linfonodos cervicais ocorrem de maneira escalonada, ou seja, da tireoide para o compartimento central ipsilateral ao tumor (nível VI ipsilateral) e, somente depois, para o compartimento lateral (níveis II a V) e/ou compartimento central contralateral. Portanto, o compartimento central é considerado a primeira escala de drenagem da tireoide²⁶.

O número de linfonodos presentes no ECC pode variar. Em estudo de cadáveres realizado por Tavares e colaboradores³⁹, foram encontrados de 2 a 42 linfonodos por dissecação bilateral, incluindo os níveis VI e VII (mediastino superior, acima do tronco braquiocefálico). Nesse trabalho, após a avaliação histológica, 26 nódulos – cujo aspecto macroscópico era compatível com linfonodo – eram, na realidade, glândulas paratireoides. Ofo

e colaboradores⁴⁰, que estudaram o número de linfonodos somente no nível VI bilateral em cadáveres, encontraram um número total médio de 4 linfonodos (de 1 a 16), com média de 1 linfonodo em cada região paratraqueal (0-7) e pré-traqueal (0-8), e 0 em região pré-laríngea (0-2). Nesse estudo, o tamanho médio dos linfonodos do compartimento central foi de 2,9mm.

O esvaziamento eletivo ou profilático para CPT, como já mencionado, é controverso. Mamelle e colaboradores³⁶ fizeram uma extensa revisão da literatura para determinar qual o nível de evidência científica para se indicar o ECC, baseado nos critérios de Oxford⁴¹. Os desfechos avaliados foram o índice de novas cirurgias por recorrência, maior frequência de tireoglobulina (TG) indetectável e sobrevivência livre de doença.

Não há nenhuma publicação com nível de evidência I, baseado em estudo prospectivo randomizado, na literatura. A melhor evidência disponível, segundo Mamelle, é de nível 4, de estudos retrospectivos comparando coortes de pacientes tratados contemporaneamente com tireoidectomia total (TT) *versus* TT com ECC. Três estudos retrospectivos mostraram benefício em termos de sobrevivência livre de recorrência (SLR) para os CPT tratados por TT com ECC.

Uma metanálise recente (Lang e colaboradores em 2013⁴²), com 3331 pacientes e nível de evidência 2, mostrou um índice de recorrência menor para os pacientes submetidos ao ECC em conjunto com a tireoidectomia, quando comparados a indivíduos submetidos somente à tireoidectomia. Uma metanálise publicada em 2010⁴³, que incluiu 5 estudos com 1264 pacientes, não achou nenhuma influência do ECC na SLR, embora tenha avaliado uma

população heterogênea (nível de evidência 4). Outra metanálise de 2013, que incluiu 11 estudos com 2318 pacientes⁴⁴, não demonstrou benefício na prevenção da recidiva, mas mostrou uma tendência de menor recorrência no grupo submetido ao ECC eletivo (4,7% *versus* 7,9%). Os autores também sugeriram que cirurgiões experientes teriam menor índice de recorrência (3,8%) quando faziam o ECC.

A maioria das diretrizes de sociedades de especialidades, baseadas em evidências, como as da *ATA*, *ESES (European Society of Endocrine Surgeons)*, *LATS (Latin America Thyroid Society)*, *NCCN (National Comprehensive Cancer Network)*, *ESMO (European Society for Medical Oncology)*, recomenda associar o esvaziamento eletivo ou profilático do compartimento central à tireoidectomia total em casos de CPT T3 e T4, ou seja, para tumores maiores de 4 cm em seu maior diâmetro, ou com extensão extratireóidea⁶. Outros fatores de risco, como sexo masculino, idade maior de 45 anos ou menor de 15, extensão extratireóidea, tumores multifocais ou bilaterais são indicações de ECC junto com a TT para a *IAES (International Association of Endocrine Surgeons)*. Para tumores T1 e T2, além dos T3 e T4, o ECC é recomendado sistematicamente pela Sociedade Japonesa de Cirurgiões da Tireoide e pela *French Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Todas as recomendações foram baseadas em estudos retrospectivos^{8,9,45-50}.

A *American Thyroid Association* publica as diretrizes mais seguidas para tratamento de câncer de tireoide. Consideradas as mais valorizadas internacionalmente são baseadas em extensa revisão da literatura. Em sua mais recente versão, publicada em 2015⁸, na recomendação 36, o ECC

terapêutico, deve ser indicado para pacientes com linfonodos centrais clinicamente acometidos ao mesmo tempo da tireoidectomia total (recomendação forte, baseada em evidência de qualidade moderada). A dissecação profilática do compartimento central do pescoço (ipsilateral ou bilateral) pode ser considerada em pacientes com CPT cN0, mas que apresentam tumor primário avançado (T3 ou T4); para aqueles com acometimento dos linfonodos cervicais laterais (N1b); ou se as informações serão usadas para planejar novos passos na terapia (recomendação fraca, pois é baseada em evidência de baixa qualidade). Por outro lado, a tireoidectomia sem ECC eletivo pode ser considerada apropriada para pequenos tumores (T1 ou T2), para aqueles não invasivos, para tumores sem acometimento dos linfonodos (N0) e para a maioria dos tumores foliculares (recomendação forte, pois é baseada em evidência de qualidade moderada).

Os oponentes do ECC eletivo argumentam que a retirada de micrometástases parece não afetar o índice de recorrência. No entanto, a maioria dos estudos mostra que as metástases diagnosticadas pelo ECC eram, na verdade, maiores de 1 cm, e isso poderia afetar a taxa de recorrência. O ECC eletivo pode identificar uma população pN0 de baixo risco que pode não precisar de radioiodoterapia ablativa, ou apenas precisar de doses menores de iodo radioativo (I131) e seguimento menos rigoroso³⁶. O principal argumento a favor do ECC é a possibilidade de aumentar a SLR.

O ECC eletivo pode ter efeito na dosagem sérica de tireoglobulina. A ausência de TG detectável após TT, associada à ultrassonografia normal, define remissão completa do CPT⁵¹.

Vários estudos retrospectivos têm mostrado que a TT com ECC aumenta o número de pacientes com TG indetectável, comparada com TT apenas. Em um estudo que cotejou o nível sérico de TG de 113 pacientes submetidos à TT com outros 119 pacientes submetidos à TT associada ao ECC bilateral, a TG pós-operatória foi significativamente menor no segundo grupo (1,07 *versus* 2,24 ng/ml, respectivamente; $p=0,022$). Contudo, os dois grupos tornaram-se similares após uma dose baixa de tratamento com radioiodo (0,44 *versus* 0,69ng/ml, respectivamente; $p=0,341$)⁵². Estudos de MLNS em CPT também mostram relação da metástase em LNS com os níveis aumentados de TG estimulada (TGe), mesmo em tumores de baixo risco⁵³.

Na maioria dos estudos ocorreu uma mudança no estadiamento, com “upstaging” de 30 a 50% dos pacientes submetidos ao ECC, de cN0 para pN1. Essa alta frequência de “upstaging” é uma das justificativas para se indicar o ECC. Além disso, o número de metástases, o tamanho e a presença de extravasamento extracapsular são fatores que apenas serão conhecidos se o ECC for realizado. Desse modo, uma estratégia individual de tratamento pode ser planejada com base nesses dados⁵⁴.

Outra vantagem potencial do ECC é que o estadiamento linfonodal completo pode influenciar o uso de tratamento adjuvante com radioiodo. Se o estadiamento completo é o objetivo, baseado no alto índice de metástases contralaterais, o ECC deve ser bilateral no nível VI, embora isso também seja motivo de controvérsia³⁶. O tamanho do tumor é um fator de risco independente para metástases ipsilaterais para o compartimento central, e a

presença de metástase ipsilateral é o único fator de risco independente para metástase contralateral^{55,56}.

Outros fatores associados a metástases em compartimento central foram sexo masculino, extensão extratireóidea e multifocalidade. Desses, na maioria das vezes, somente o sexo do paciente é conhecido antes da cirurgia⁵⁶⁻⁶⁰.

Alguns autores são contra a realização do ECC de rotina associado à tireoidectomia total, devido ao aumento das complicações que essa abordagem pode causar. O argumento mais frequente contra o ECC eletivo de rotina é o aumento do risco de hipoparatiroidismo transitório, que tem sido mostrado em diferentes estudos. Uma metanálise demonstrou que pacientes com ECC eram quase 2,5 vezes mais propensos a ter hipocalcemia temporária do que aqueles submetidos à tireoidectomia total somente (26,0% *versus* 10,8%; OR=2,56; IC 95%: 1,75-2,57)⁴². Uma revisão sistemática recente de 5 estudos retrospectivos, avaliou a morbidade do ECC e concluiu que havia um caso extra de hipocalcemia transitória para cada 8 pacientes submetidos ao ECC⁶¹. Entretanto, não houve comprovação de risco aumentado de hipocalcemia permanente. A maior taxa de hipoparatiroidismo temporário poderia ser explicada por uma maior chance de remoção não intencional ou desvascularização da paratireoide durante a dissecação²⁶.

A incidência reportada de paralisia de nervos laríngeos, uni ou bilateral, após operações que envolvam a glândula tireoide, varia muito. Uma revisão sistemática, que reuniu 27 artigos com mais de 25 mil pacientes, descreve uma variação de paralisia temporária de 1,4% a 38,4% (média 9,8%), com

paralisia permanente que variou de 0 a 18,6% (média 2,3%)⁶². Essa variação, em parte, foi explicada pelo método como se faz o diagnóstico. Quando a laringoscopia de rotina foi usada no pós-operatório das tireoidectomias, o risco de paralisia foi 2 vezes maior ($p=0,0002$), devido ao aumento do diagnóstico⁶³. Alguns estudos retrospectivos mostraram aumento do risco de lesão temporária do nervo laríngeo inferior quando o ECC foi realizado em conjunto com a tireoidectomia, mas não aumentou o risco de lesões permanentes. Estudos de metanálise, no entanto, não mostraram diferença estatística entre tireoidectomia total com e sem ECC²⁶.

Vários grupos reportaram o MLNS com boa acurácia para estadiar os linfonodos do compartimento central quando comparados ao ECC¹⁷.

3.2. LINFONODO SENTINELA

3.2.1. HISTÓRICO DO LINFONODO SENTINELA

A maioria das publicações credita o pioneirismo do linfonodo sentinela a Cabanas. Embora tenha sido popularizado por Cabanas e colaboradores⁶⁴ na década de 1970, para casos de câncer de pênis, e depois, por Morton e colaboradores¹⁰ na década de 1990 para melanoma, a primeira descrição clínica do conceito de LNS foi em cabeça e pescoço e publicada em 1960, por Gould e colaboradores⁶⁵, que faziam biópsia de congelação de um

linfonodo subdigástrico para decidir a necessidade de esvaziamento cervical radical em casos de carcinoma de parótida. Assim como Cabanas, Gould sugeriu que o linfonodo sentinela estava em uma posição anatômica constante. Em 1966, Sayegh ainda usou o termo para descrever o primeiro linfonodo de drenagem do testículo⁶⁶.

No entanto, um exame mais minucioso da literatura médica mostra que o primeiro a usar o termo sentinela foi o cirurgião inglês Leonard R. Braithwaite, que usou um corante azul para estudar a drenagem linfática do omento em gatos e humanos, em 1923, e chamou o primeiro linfonodo de drenagem a reter o corante de “glândula sentinela”⁶⁶.

Cabanas, na década de 70, realizou o primeiro mapeamento linfático com linfangiografia, para determinar qual era o linfonodo sentinela em casos de câncer de pênis. A linfangiografia mostrava a drenagem direta do pênis para os linfonodos ao redor da veia epigástrica. Após incisão paralela ao ligamento inguinal o LNS era identificado por palpação⁶⁴.

Em 1992, Morton e colaboradores¹⁰ descreveram pela primeira vez o uso de um corante azul (azul de isossulfan) injetado por via intradérmica ao redor do local do melanoma, e faziam incisão na cadeia de drenagem para mapear os linfáticos até a localização do LNS. Esse trabalho, realizado no *John Wayne Cancer Institute*, iniciou uma verdadeira revolução em cirurgia oncológica.

No ano seguinte, Alex e Krag⁶⁷ descreveram também para casos de melanoma, o uso de um coloide marcado com tecnécio, para injeção intradérmica, e isso melhorou o índice de localização do LNS por meio do uso intraoperatório de uma sonda gama⁶⁷. Desse modo, o procedimento

passou a ser considerado uma cirurgia radioguiada. O MLNS revolucionou o processo de estadiamento de tumores sólidos, particularmente para o câncer de mama e o melanoma cutâneo, inicialmente, e depois para outros tumores como o câncer de boca⁶⁸.

O corante azul patente, atualmente utilizado para visualizar vasos linfáticos, teve seu primeiro uso com esse fim em 1933 por Hudack e McMaster. Em 1950, Walker foi o primeiro a usar radiotraçador para mapear drenagem linfática⁶⁶.

A primeira imagem de um linfonodo radioativo foi de Sage e Gozun, em 1958, em cachorros, mas não havia gama-câmaras para imagens em medicina nuclear até 1970. A linfocintilografia era um exame inicialmente utilizado para avaliação de linfedema⁶⁶.

A glândula tireoide foi uma das primeiras estruturas a ser avaliada a partir da incorporação de radioisótopos. O uso do radioiodo (Iodo 131), permitiu avaliar a função desta glândula, e tratar casos de hipertireoidismo e câncer de tireoide. Uma das primeiras cirurgias radioguiadas descritas na literatura, em 1956, foi em caso de câncer de tireoide. Nesta publicação, a sonda gama foi utilizada para detectar tecido tireóideo residual após administração de iodo 131, em paciente previamente submetido à tireoidectomia⁶⁹.

A cirurgia radioguiada permite ao cirurgião localizar lesões ou tecidos radioativos, marcados previamente à cirurgia, pela injeção direta de traçador radioativo na área a ser abordada, ou pela administração de traçadores que possuem afinidade pelo tecido a ser ressecado.

Embora não seja exclusiva, a sua maior aplicação atualmente, ocorre na área oncológica, principalmente no estadiamento linfático, como a biópsia do linfonodo sentinela.

Uma característica desse grupo de procedimentos é a necessidade da interação de equipes de radiologistas, médicos nucleares, cirurgiões e patologistas.

A primeira aplicação do princípio do LNS em câncer de tireoide foi publicado em 1998¹⁴, quando os autores avaliaram o padrão de drenagem linfática de 17 pacientes por meio da injeção de azul patente dentro dos nódulos suspeitos e concluíram que linfonodos cervicais eram localizados como ocorriam no melanoma e no câncer de mama. No ano seguinte, Gallowitsch identificou o linfonodo sentinela com sonda gama após injeção intratumoral de coloide de albumina marcado com Tc 99 em paciente com CPT¹⁵.

3.2.2. CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA

O conceito de linfonodo sentinela é baseado em dois princípios básicos: a existência de um padrão ordenado e previsível de drenagem linfática para uma cadeia linfática regional, e a existência de um linfonodo que é o primeiro a receber as células tumorais. Com a disseminação do uso do LNS surgiram dados suficientes para comprovar que, realmente, ocorre

uma disseminação linfática sequencial e o aprisionamento das células do tumor no primeiro linfonodo (chamado sentinela)⁷⁰.

O conceito de linfonodo sentinela é baseado na teoria de Halsted, que fala da importância do tratamento locorregional do câncer devido à sua disseminação passo a passo. A hipótese sistêmica da disseminação do câncer, no entanto, sugere que o linfonodo metastático pode ser um indicador de doença à distância e poderia ser uma ferramenta para selecionar pacientes para tratamento sistêmico⁷¹.

3.2.3. TÉCNICA DO MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA

Após a publicação do trabalho de Morton e colaboradores, em 1992¹⁰, o procedimento sofreu algumas modificações e ganhou rápida importância, pois permitia uma acurada avaliação do estado linfático nos tumores sólidos (em pacientes com estadiamento clínico N0), sem a necessidade de cirurgias radicais da cadeia linfática regional. Além da redução da morbidade proporcionada pelo método, outra vantagem foi permitir a exploração da cadeia linfática preferencial de drenagem, pois existe uma variação muito grande no padrão de drenagem linfática, como foi observado nos estudos para melanoma, principalmente nas lesões de pele localizadas no tronco e na cabeça e pescoço.

Os principais grupos de pacientes que se beneficiaram do conceito do LNS foram os portadores de melanoma cutâneo e de câncer de mama.

Foram publicados também resultados consistentes em estudos no câncer colorretal, câncer gástrico, câncer esofágico, tumores de cabeça e pescoço, câncer de tireoide, câncer de pulmão, câncer ginecológico (câncer de endométrio, colo uterino e vulva) e urológico (câncer de pênis, próstata, testículos e bexiga)^{69,72}.

A localização do linfonodo sentinela pode ser realizada por meio da administração no sítio tumoral de um radiotraçador ou corante azul, ou a combinação de ambos. Três diferentes tipos de corante azul foram utilizados nos estudos para MLNS: azul de isossulfan, azul patente e azul de metileno. Quando o procedimento utilizava o traçador radioativo, seja isoladamente ou combinado com o corante azul, havia a necessidade do emprego da sonda gama para localizar os linfonodos. Esse é um dos procedimentos do grupo das cirurgias radioguiadas.

Encontra-se publicado na literatura, para os estudos localizatórios pré-operatórios, o registro de uma variedade de radiofármacos (Tabela 1), marcados com Tc99.

Tabela 1 – Radiofármacos disponíveis para realização de cirurgia radioguiada

RADIOFÁRMACOS DISPONÍVEIS
Estanho coloidal –Tc99
Nanocoloide – Tc99
Enxofre coloidal –Tc99
Albumina coloidal – Tc99
Dextran – Tc99
Fitato – Tc99

Os radiofármacos são pequenas partículas marcadas com isótopos radioativos, cujas dimensões dos diferentes produtos citados na literatura variam de 2,5 a 1.000 nm (consideram-se ideais dimensões entre 100 e 200 nm). Esta característica é necessária para que as partículas que são injetadas no interstício, marginal ao tumor, ou dentro do próprio tumor tenham a capacidade de entrar no capilar linfático e, posteriormente, progredir por este sistema e alcançar o linfonodo da cadeia correspondente. Quanto maior a partícula, maior é a sua dificuldade para entrar no capilar linfático, tornando-a inadequada para o procedimento. Outra característica importante para esses radiofármacos é a capacidade de permanecer retido nos linfonodos por longo tempo, para que possam ser identificados em imagens e localizados com a sonda gama, no intraoperatório. Em geral, essas partículas são fagocitadas pelos macrófagos¹⁸.

Atualmente essas partículas são marcadas com Tc99, considerado o melhor isótopo disponível, por permitir imagens de boa qualidade e apresentar características físicas adequadas: meia-vida curta (6 horas) e emitir radiação de baixa energia. Associada à baixa atividade, essas características físicas proporcionam baixa exposição à radiação tanto para o paciente quanto para a equipe envolvida em todas as etapas do processo¹⁸.

No MLNS para CPT, a administração de um pequeno volume do radiotraçador pode ser intratumoral ou peritumoral e monitorada por ultrassonografia, para o correto posicionamento da agulha na área desejada, principalmente em lesões de pequenas dimensões. As imagens localizatórias pré-operatórias podem ser adquiridas até momentos antes do procedimento cirúrgico¹⁸.

O uso da sonda gama durante a operação é semelhante ao dos demais procedimentos cirúrgicos para localização de linfonodos sentinelas, direcionando-a para o leito linfático apontado pelas imagens. Recomenda-se que seja realizada, dentro do possível, uma avaliação da posição e da contagem da radioatividade do(s) linfonodo(s) antes de iniciar o procedimento cirúrgico, com marcação da sua posição na pele. Pode haver modificação da posição do linfonodo em relação à superfície, dependendo do posicionamento do paciente na mesa cirúrgica. Durante a operação, o manuseio da sonda gama deve gerar contagens, identificáveis no monitor do equipamento ou pelo som por ele emitido, cujo valor ou a intensidade do som se elevam à medida que a sonda gama se aproxima do linfonodo que está sendo procurado. Os linfonodos de maior contagem devem ser isolados, removidos e as suas contagens confirmadas na peça cirúrgica (denominadas contagens *ex-vivo*). Os linfonodos suspeitos à inspeção e à palpação, assim como os linfonodos com contagens até 10 a 20% da maior contagem do linfonodo mais radioativo, também devem ser removidos¹⁸.

O uso do corante azul é seguro mas pode reações adversas, principalmente alérgicas, em 0,9% a 1,6% dos indivíduos. Gallowitsch e colaboradores¹⁵ e Rettenbacher e colaboradores¹⁶ foram os primeiros a descrever a técnica do radiofármaco com sonda gama no intraoperatório. Alguns autores afirmam que o fenômeno *shine-through*, segundo o qual a proximidade do local da injeção do radiofármaco poderia dificultar a localização do LNS pelas altas contagens na sonda gama, poderiam dificultar seu uso em tireoide. Outros estudos, no entanto, não confirmaram essa teoria, pois os grupos que utilizaram o radiofármaco tiveram os

melhores índices de detecção do LNS. Entre 160 pacientes em que o MLNS foi feito com radioisótopos, o LNS foi localizado em 158, bem melhor que o índice de 80,6% do corante azul. O local de injeção do radioisótopo intra ou peritumoral não influenciou o índice de detecção¹³.

Alguns autores advogaram que o uso do azul em conjunto com o radiofármaco aumentaria o índice de detecção do LNS. Uma vantagem do radioisótopo em relação ao corante azul, é que ele pode ser injetado no pré-operatório, o que evitaria que a ruptura dos linfáticos da tireoide durante a dissecação inicial atrapalhe sua drenagem. O radioisótopo permitiria ainda uma melhor localização do LNS de compartimento lateral¹³.

Para diminuir a contagem radioativa de fundo, quando se usa o radioisótopo, a tireoide deve ser ressecada antes do MLNS para evitar o efeito *shine-through*¹⁷.

Nos anos recentes, com o desenvolvimento da nanotecnologia, os nanocarbonos têm sido usados para mapear linfonodos em tumores malignos. Injeta-se nos tumores uma suspensão de nanopartículas de carbono, com diâmetro médio de 150nm, que são rapidamente fagocitadas por macrófagos e acumulam nos linfonodos corando-os de preto. Esse método já foi utilizado para MLNS em câncer de mama, câncer gástrico e de tireoide⁷³.

3.3. LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DA TIREOIDE

A primeira metanálise sobre LNS em CPT foi publicada por Raijmakers e colaboradores⁷⁴, em 2008, e reuniu 14 estudos de MLNS em CPT com um total de 457 pacientes. Na maior parte dos estudos (10 dos 14, com 329 pacientes), o LNS foi procurado apenas com um corante azul, com um índice de detecção do LNS nos pacientes agrupados de 83% (IC 95%, 79-87%). Nos outros 4 estudos (n = 128) foi usado um coloide marcado com Tc99, com uma detecção nos pacientes agrupados de 96% (IC 95%, 91-99%; $p < 0.05$ *versus* corante azul).

A conclusão da metanálise foi que as técnicas com radiofármacos tiveram um índice de detecção 13% maior quando comparadas ao azul (96% *versus* 83%)⁷⁴. Discutiu-se também que os estudos eram muito heterogêneos, e uma padronização da técnica poderia levar a maior robustez no valor prognóstico do LNS. Além disso, o MLNS poderia levar à mudança na terapêutica. Por exemplo, em instituições nas quais se indicava lobectomia para tumores papilíferos pequenos, o MLNS poderia oferecer valor prognóstico adicional ao detectar metástases e indicar tireoidectomia total nesses casos.

O LNS poderia também alterar o estadiamento em certos pacientes, principalmente nos maiores de 45 anos. Para se comprovar as vantagens teóricas do LNS, assim como seu impacto com relação ao prognóstico, há necessidade de novos estudos⁷⁴.

A segunda metanálise foi publicada por Balasubramanian e colaboradores, em 2011¹⁷, que identificaram 60 artigos publicados no período de 1998 a fevereiro de 2010. Desses, apenas 24 foram incluídos na análise, totalizando 977 pacientes com CPT. Seis dos estudos selecionados utilizaram radioisótopos com injeções intra ou peritumorais, guiadas por ultrassonografia. O volume injetado foi de 0,1 a 0,2 ml. A taxa total de localização do linfonodo sentinela foi de 86,3% (83,7% com uso de azul patente, 98,4% com radioisótopos e 96% com a técnica combinada). Os estudos identificaram metástases no LNS em 43% dos pacientes clinicamente N0 (362/843), bem como metástases adicionais para outros linfonodos em 60% dos LNS positivos. Os resultados apontaram que 57,1% dos esvaziamentos do compartimento central poderiam ser potencialmente evitados nos pacientes clinicamente N0 submetidos à pesquisa do LNS. As maiores limitações para apoiar o uso da biópsia do linfonodo sentinela foram a ausência da taxa de recorrência locorregional em longo prazo, e a ausência de grupos controles nesses estudos¹⁷.

Uma das publicações de maior casuística, não citada nos resultados dessa metanálise, apresentou dados de pesquisa de linfonodo sentinela em 99 pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma papilífero de tireoide, N0 à avaliação clínica e ultrassonográfica, e sem manipulação cervical prévia⁷⁵. O radiotraçador utilizado, nanocoloide marcado com Tc99, foi injetado dentro do nódulo, com auxílio de ultrassonografia. O esvaziamento linfonodal da cadeia era realizado apenas se a análise de congelação evidenciasse metástase nos linfonodos sentinelas. A sonda gama localizou ao menos um linfonodo sentinela em todos os casos e todos

os LNS foram localizados no compartimento central ipsilateral. Metástases foram identificadas em 49% dos pacientes e, em 67% desses, o LNS de maior atividade na contagem da sonda gama (mais quente) foi positivo.

Kaczka e colaboradores¹³ publicaram em 2012 a mais recente e maior metanálise sobre LNS em câncer de tireoide até agora. Vinte e cinco estudos foram incluídos e divididos em três grupos baseados na técnica utilizada para o MLNS: o grupo 1 em que somente o corante azul foi utilizado e reuniu 18 estudos; o grupo 2 no qual somente o radioisótopo foi utilizado e reuniu 4 estudos; e o grupo 3 quando as duas técnicas foram utilizadas em conjunto e que reuniu dois estudos.

A maior parte dos estudos até agora utilizou apenas o corante azul, reunidos no grupo 1, e esse foi o grupo com menor índice de detecção. Foram 891 pacientes com índice de detecção de 83,1% (740) (variando de 0 a 95%). No grupo 2 foram 160 pacientes com detecção do LNS em 158 (98,8%). No grupo 3 o LNS foi detectado em 48 (98%) de 49 pacientes.

O grupo 1 foi ainda subdividido em dois subgrupos, dependendo do local da injeção do corante azul: intratumoral (Grupo1A), ou peritumoral (Grupo 1B). Para esse grupo a injeção intratumoral teve um menor índice de detecção, em 79,2% *versus* 90,6% para injeção peritumoral.

Nos grupos 2 e 3 (209 pacientes), nos quais foi usado o radiofármaco, o local da injeção (intratumoral ou peritumoral) não influenciou o índice de detecção nos pacientes com lesões malignas¹³.

Os autores dessa metanálise concluíram que o MLNS em câncer de tireoide é tecnicamente fácil de ser realizado, mas que o valor prognóstico da metástase linfonodal ainda seria discutível e, portanto, o valor clínico da

biópsia do LNS ainda precisaria ser comprovado¹³.

Cabrera e colaboradores⁷⁶ avaliaram 23 CPT cN0 submetidos à injeção peritumoral de radiofármaco (fitato marcado com Tc99), guiada por ultrassonografia e localização intraoperatória do LNS com sonda gama. Não realizaram ECC nos pacientes. O LNS foi localizado nos níveis: II em 34,7% dos pacientes; III em 26%; IV em 30,4%; V em 4,3 %; VI em 82,6% e VII em 4,3 %. Metástases no LNS foram encontradas em 7 pacientes (30,4%), em não LNS em 3 (13,1%), e no compartimento lateral em 20% dos pacientes. Houve associação significativa entre as metástases linfonodais e invasão angiolinfática ($p=0,04$), extensão extratireóidea ($p=0,03$) e tamanho do tumor ($p=0,003$). Nenhuma relação foi constatada entre metástases e idade, sexo, níveis de TG estimulada, histologia agressiva e lesão multifocal⁷⁶.

O MLNS pode estadiar o compartimento lateral em casos de CPT. As diretrizes não recomendam o esvaziamento profilático lateral, mas apenas em casos de linfonodos com metástases detectadas clinicamente²¹. Lee randomizou 283 pacientes com CPT maior de 1 cm, 141 com pesquisa de LNS tiveram a injeção intratumoral realizada no dia da cirurgia, guiada por ultrassonografia, realizado TT com ECC e depois pesquisado o LNS com a sonda gama escaneando o compartimento lateral, através da pele e sob o músculo esternocleidomastóideo pela incisão prévia, à procura de linfonodos radioativos (quentes). Os linfonodos eram enviados para exame de congelação e, se fossem positivos, o esvaziamento lateral era realizado. O grupo controle foi de 142 pacientes submetidos à TT com ECC. Quando havia metástases, os casos foram submetidos à ablação com radioiodo.

O LNS de compartimento lateral foi identificado em 80 de 127 pacientes (63%). Nenhum fator clínico ou patológico foi relacionado com a detecção dos LNS laterais. Dos 80, 24 (30%) tinham metástases. O número de metástases no compartimento central foi o único fator preditivo de metástase para linfonodos laterais ($p=0,001$). Em casos de metástases em LNS lateral, doses maiores de radioiodoterapia foram realizadas. O índice inicial de TG estimulada foi menor no grupo em que se realizou a biópsia do LNS comparado com o grupo controle ($p=0,012$). A segunda dosagem de TG estimulada, após ablação com radioiodo, não foi diferente entre os dois grupos. A dosagem de TG estimulada pré-ablação é um bom fator preditivo de recidivas, enquanto a dosagem de TG estimulada pós-operatória depende não apenas da completa ressecção da tireoide e do tumor, mas do efeito da ablação na doença microscópica oculta. Embora o MLNS do compartimento lateral tenha conseguido remover metástases ocultas, esse procedimento não afetou os níveis de TG pós-ablação (embora tenha afetado os níveis pré) e não afetou a frequência de recorrência²¹.

Balasubramanian e colaboradores publicaram, em 2014, um estudo da viabilidade de se indicar MLNS para pacientes submetidos à tireoidectomia para citologias indeterminada, suspeita e maligna, pois em grande parte dos pacientes o diagnóstico do CPT não era feito no pré-operatório. Indicou no estudo o MLNS para todos os pacientes com punção aspirativa de agulha fina (PAAF) indeterminadas, além das malignas (Bethesda III, IV, V e VI). De 108 pacientes elegíveis para MLNS apenas 23 foram diagnosticados com CPT ao final⁷⁷.

Carcoforo e colaboradores, em 2015, estudaram 345 pacientes consecutivos com CPT cN0 submetidos à MLNS, seguido por dissecação seletiva radioguiada de compartimento cervical sem exame de congelação. Dos linfonodos metastáticos, 22,6% não estavam em compartimento central. CPT infiltrativo ou multifocal foram os fatores preditivos de metástases. O esvaziamento radioguiado foi associado com um falso negativo de 1,1% e persistência da doença em 0,6% e recorrência em 0,9%. Os autores concluíram que o esvaziamento seletivo radioguiado pode melhorar o estadiamento linfonodal locorregional e a identificação do local de drenagem dentro dos compartimentos do pescoço⁷⁸.

Inicialmente, o autor fazia injeção peritumoral do radiofármaco. Mas depois, para se obter uma melhor visualização, passou a aplicar o radiofármaco intratumoral.

No intraoperatório o uso da sonda gama foi usado e considerado LNS, aquele com contagem de 3 a 10 vezes maior do que radiação de fundo. Não realizou congelação. O LNS foi estudado com cortes seriados (a cada 200 micrômetros) e corados com hematoxilina e eosina e citoqueratina⁷⁸.

O falso negativo do LNS foi 40,9%, surpreendentemente alto quando comparado com outros autores¹⁷, mas o falso negativo do esvaziamento seletivo compartimental radioguiado, que nada mais é do que o esvaziamento do compartimento em que se encontrava o linfonodo sentinela, foi muito baixo (1,1%), sugerindo que essa técnica pode melhorar o estadiamento do CPT⁷⁸.

No intraoperatório a identificação do LNS quente com a sonda gama foi de 100%, embora em três pacientes (0,8%) só houvesse tecido fibroadiposo no exame anatomopatológico final.

Cinquenta e cinco pacientes (16%) tiveram LNS positivo. Desses 28 (50,9%) tiveram outros linfonodos positivos no esvaziamento. Dos 345 pacientes, 72 (20,1%) tiveram metástases no compartimento central ipsilateral, enquanto 17 de 345 (4,9%) no compartimento lateral ipsilateral⁷⁸.

Foi estudada a relação entre o local da metástase e o local do tumor dentro da tireoide. Quando dividido entre tumor no terço superior, médio ou inferior a metástase sempre foi mais comum no nível VI ipsilateral e menos comum em níveis III e IV também ipsilateral. Estudos de produtos de esvaziamento eletivo central e lateral em CPT mostraram que tumores do istmo e do terço médio e inferior do lobo tireoidiano enviavam metástases mais frequentemente para o compartimento central, enquanto tumores do terço superior apresentavam uma tendência a se disseminar para a cadeia lateral ipsilateral⁷⁹. Na série de Carcoforo e colaboradores, no entanto, a posição do tumor dentro da tireoide não se relacionou com o local do LNS ou da metástase linfonodal⁷⁸.

O LNS se localizou no compartimento central em 75 a 85% dos pacientes com CPT⁸⁰. Segundo Carcoforo e colaboradores, 72,2% dos pacientes (270/374) tiveram o LNS no compartimento central ipsilateral, enquanto 27,8% em algum outro compartimento cervical⁷⁸. Eles concluíram que o esvaziamento seletivo radioguiado melhorava o estadiamento linfonodal, selecionava melhor os pacientes com metástases para

radioiodoterapia e identificava o local da drenagem do tumor no intraoperatório. Baseado nesses dados, propuseram a realização de um estudo para avaliar a persistência e recorrência do CPT após o esvaziamento seletivo radioguiado *versus* ECC eletivo clássico⁷⁸.

Os locais das metástases são difíceis de prever, e o envolvimento do compartimento lateral sem o envolvimento do compartimento central (*skip metastases*) pode ocorrer em cerca de 20% dos CPT⁸¹.

O fenômeno da *skip metastase* (compartimento central negativo com lateral ou mediastinal positivo) é observado no carcinoma de tireoide. A frequência da *skip metastase* variou de 11,1% a 37,5%¹³. Chow e colaboradores⁸² mostraram a eficácia do MLNS em detectar padrões de drenagem não usuais, com drenagem apenas para compartimento lateral sem o central em 10% (1/10 pacientes), e nos outros o LNS foi detectado nos dois compartimentos, central e lateral⁸².

O LNS foi descrito para mapear a cadeia lateral também de pacientes com carcinoma medular de tireoide, após TT com ECC com achado de três micrometástases em 4 pesquisas de cadeia lateral²².

O uso de exame de congelação intraoperatória do LNS tem sido descrito. Em doze, dos 24 estudos da metanálise de Balasubramanian e colaboradores, o LNS foi avaliado através de exame de congelação, com 12% de falso negativo na congelação quando comparado com o exame final de parafina¹⁷. Jozaghi e colaboradores, em 2013⁸³, estudaram a congelação do LNS em CPT. Encontraram 14,3% (43/300) de LNS metastáticos, sendo 11% (33/300) diagnosticados no intraoperatório com exame de congelação.

A congelação falhou em prever o envolvimento linfonodal do compartimento central em 15 casos (5%). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da congelação (com intervalo de confiança de 95%) foram respectivamente 68,8% (53,6-80,9), 100% (98,1-100), 100% (87,0-100) e 94,4% (90,7-96,7) com $p < 0.0001$. No exame permanente de parafina os valores foram, respectivamente 89,6% (76,6-96,1), 100% (98,1-100), 100% (89,8-100), e 98,1% (95,3-99,3) com $p < 0.0001$. Portanto quando o LNS foi negativo na congelação, o compartimento central estava livre em 94,4% dos casos⁸³.

A acurácia diagnóstica do MLNS em detectar as metástases foi avaliada em 15 estudos, dos 24 que realizaram em conjunto o esvaziamento cervical de compartimento central eletivo unilateral ou bilateral¹⁷.

No grupo do azul a sensibilidade do LNS foi 91,6%, especificidade 100%, acurácia de 95,8%, com índice de falso negativo de 7,7% (variou de 0 a 33%).

No grupo do radioisótopo exclusivo, apenas um estudo avaliou a sensibilidade, que foi de 67%, especificidade de 100%, com acurácia de 88%, o falso negativo foi de 16%¹⁷.

Finalmente, no grupo combinando o corante azul com radioisótopo, um estudo com 25 pacientes foi avaliado, com sensibilidade de 100%, especificidade de 100%, acurácia de 100% e falso negativo de 0%.

Em 8 estudos foram aplicados estudo imuno-histoquímico para avaliar o LNS seguindo a avaliação histológica de rotina. Em 7 desses estudos utilizou-se anticorpo anticitoqueratina e em um anticorpo antitireoglobulina.

Nesses casos, 7/47 LNS se tornaram positivos com a análise imuno-histoquímica após histologia inicial negativa¹⁷.

Takeyama e colaboradores²³ descreveram uma nova aplicação do MLNS, com congelação no momento de uma lobectomia diagnóstica para tumores de padrão folicular. Em seu estudo de 37 pacientes com tumores de padrão folicular, 4 tiveram um LNS positivo para metástases na congelação.

Apenas um desses 4 pacientes tiveram o diagnóstico de neoplasia no exame de congelação intraoperatória da tireoide, e era uma variante folicular do CPT. O diagnóstico de neoplasia maligna nos outros três pacientes foi feito com o exame de congelação do LNS, o que permitiu que a cirurgia definitiva fosse realizada no mesmo ato cirúrgico²³.

A pesquisa do LNS em CPT tem alguns benefícios em potencial: seleciona pacientes para ECC, tem excelente sensibilidade e acurácia para estadiar o compartimento central no CPT, é melhor do que ultrassonografia e a palpação intraoperatória realizada pelo cirurgião, e faz o diagnóstico de metástases ocultas de compartimento lateral, o que pode aumentar o estadiamento do paciente^{17,75}.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP, parecer número 484.055), do Hospital Municipal Dr. Mario Gatti - Campinas, pela Plataforma Brasil, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (projeto número 136/14), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ANEXO A).

4.1. DESENHO DO ESTUDO E CONSTITUIÇÃO DA CASUÍSTICA

Foi realizado ensaio clínico prospectivo aberto, de braço único, longitudinal, de acurácia diagnóstica em casos consecutivos de carcinoma papilífero da glândula tireoide atendidos em um único centro (Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Municipal Dr. Mario Gatti), no período de 2010 a 2015.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os doentes com nódulo da glândula tireoide que foram submetidos à punção aspirativa por agulha fina, guiada por ultrassonografia,

cujo exame citológico foi suspeito ou compatível com carcinoma papilífero (classificação de Bethesda V ou VI) e clinicamente sem metástase linfática (cN0), todos estadiados segundo a *AJCC*, por ultrassonografia pré-operatória de cadeias linfáticas cervicais, realizada pelo autor.

Como critérios de exclusão foram consideradas as seguintes situações: casos que não apresentassem condições clínicas de realizar tratamento cirúrgico; aqueles que não estivessem de acordo com sua participação na pesquisa, casos com cirurgia e/ou radioterapia prévia no pescoço.

Constituição da casuística

Foram considerados 38 doentes que satisfizeram os critérios de inclusão - dos quais 2 apresentavam nódulos suspeitos em ambos os lobos - perfazendo um total de 40 lobos tireoidianos passíveis da realização do mapeamento de linfonodo sentinela.

Dois casos, cujo exame anatomopatológico não evidenciou a presença de carcinoma papilífero, foram excluídos das análises de positividade de metástase linfática cervical (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da constituição da casuística e objetivos do estudo de mapeamento de linfonodo sentinela em portadores de carcinoma papilífero da glândula tireóide

Coleta de dados pré-operatórios

Foram coletados prospectivamente os seguintes dados: identificação, gênero, idade no momento do ato operatório, origem étnica, videolaringoscopia (para afastar paralisia prévia de nervo laríngeo inferior), ultrassonografia (realizada pelo autor na véspera do ato cirúrgico, para certificar a ausência de metástases por esse método), exame citológico do material obtido pela PAAF, dados da cintilografia e injeção de radiofármaco.

4.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Dados referentes ao tratamento cirúrgico: data da operação, extensão da tireoidectomia, dados do mapeamento do linfonodo sentinela e dados da

linfadenectomia realizada foram colhidos com auxílio de protocolo previamente estabelecido.

4.2.1. MAPEAMENTO DO LINFONODO SENTINELA

O mapeamento radioguiado do linfonodo sentinela, foi feito com o sistema de detecção com sonda gama Neoprobe 2000[®], modelo 2200 (*Neoprobe corporation USA*) (Figura 2 e Figura 3), que permitiu localizar os linfonodos sentinelas pela quantificação da radiação emitida pelas estruturas cervicais. O diâmetro distal da sonda gama utilizada foi de 1,5 cm, mas com o uso de um colimador, para detectar a radiação somente do ponto onde a sonda está direcionada, a espessura central de detecção foi de 7,5 mm.

Figura 2 – Fotografia da sonda gama sem fio com (à esquerda) e sem (à direita) o colimador, que direciona a detecção, e evita que a sonda receba sinais de radiação laterais a ela

Figura 3 – Fotografia do sistema de detecção gama, modelo Neoprobe 2000®, com sonda gama conectada por tecnologia sem fio, utilizado para quantificar a radiação após a injeção de radiofármaco

Os pacientes posicionados em decúbito dorsal horizontal e extensão do pescoço foram submetidos à injeção do radiofármaco ácido fítico (fitato) marcado com Tc99, intratumoral, guiada por ultrassonografia, após a adequada antisepsia da pele. O ácido fítico marcado com Tc99 é distribuído pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). Adotou-se extrema cautela para que não houvesse extravasamento inadvertido do radiofármaco, além dos limites do nódulo tireoidiano suspeito. Os materiais utilizados foram: uma seringa de 1ml e agulha de 30x07mm estéreis; clorexidina aquosa e gaze para antisepsia. Após a punção transdérmica e correta localização da ponta da agulha com auxílio da imagem ultrassonográfica, uma leve aspiração foi realizada para evitar injeção intra vascular do radiofármaco.

O volume de radiofármaco injetado variou de 0,02 a 0,10 ml, com atividade de 400 a 1200mCi. Casos com injeção no dia anterior à cirurgia receberam doses maiores, para que se mantivesse a atividade do radiofármaco até o dia seguinte. Pacientes com nódulos suspeitos em ambos os lobos recebiam injeção de radiofármaco de forma independente bilateral.

Em 9/40 (22,5%) dos mapeamentos a injeção de radiofármaco foi feita na véspera do dia cirúrgico e em 31/40 (77,5%) na sala de cirurgia antes do ato operatório.

A linfocintilografia foi efetuada nos casos cuja injeção de radiofármaco havia sido realizada na véspera do procedimento cirúrgico, com o registro de imagens do padrão de drenagem linfática. A pele foi marcada na projeção do linfonodo sentinela para facilitar a pesquisa intraoperatória (Figura 4 e 5).

Figura 4 – Cintilografia pré-operatória após injeção de radiofármaco, guiada por ultrassonografia, em carcinoma papilífero de tireoide de polo inferior de lobo esquerdo. Linfonodo sentinela em nível VI (caso número 34)

Figura 5 – Cintilografia pré-operatória após injeção de radiofármaco, guiada por ultrassonografia, em carcinoma papilífero de polo inferior de lobo direito da tireoide. Drenagem para cadeia cervical lateral direita (caso número 39)

Nos três primeiros procedimentos foram também injetados, no intraoperatório, 0,5ml de azul patente no interior do tumor para corar o linfonodo sentinela. O uso do corante foi abandonado uma vez que as glândulas paratireoides tornavam-se coradas com o azul patente.

Após a injeção do radiofármaco foi realizada a tireoidectomia total para diminuir a radiação de fundo emitida pelo tumor primário, o que facilitava a detecção do LNS pela sonda gama. Procedeu-se à cervicotomia anterior transversa, seguindo técnica cirúrgica fundamentada nos preceitos convencionais para retirada completa da glândula.

O mapeamento do linfonodo sentinela seguiu os padrões daquele realizado de rotina para os casos de melanoma. Após a tireoidectomia total foi feita varredura das cadeias linfáticas cervicais com a sonda gama para quantificar a radiação de fundo.

Inicialmente foi determinada a contagem no lobo injetado, depois no lobo contralateral, e a radiação de fundo após a retirada da tireoide primeiro no lado da injeção e depois no lado contralateral. O leito tireoidiano contralateral e a cadeia lateral contralateral forneciam leituras consideradas como radiação de fundo basal. Nos casos em que a injeção foi nos 2 lobos tireoidianos, a radiação de fundo considerada basal foi em algum ponto longe da cadeia de drenagem principal, como no nível I cervical. A seguir, com auxílio da emissão sonora do sistema de detecção gama, iniciou-se a localização exata dos nódulos que continham contagem pelo menos 3 vezes maior do que a contagem da radiação de fundo previamente determinada, o que indicava maior quantidade de radiotraçador nesses nódulos (pontos quentes). Após a contagem *in vivo* da radiação, passou-se à dissecação e

exérese das estruturas correspondentes aos pontos quentes. A quantificação da radiação *ex-vivo* emitida pelo nódulo retirado foi uma garantia de sua retirada bem-sucedida. Após a retirada do primeiro ponto quente, designado como linfonodo sentinela 1, nova varredura com a sonda gama era feita na região cervical e as estruturas correspondentes aos pontos quentes subsequentes foram retiradas sucessivamente, até que a contagem do leito cirúrgico passasse a ser 10% ou menos da contagem *ex-vivo* do linfonodo sentinela mais quente, que é chamada regra dos 10%⁸⁴.

As seguintes informações foram anotadas em protocolo previamente estabelecido: contagem da radiação no tumor primário, contagem da radiação e localização anatômica de cada nódulo correspondente aos pontos quentes, contagem *ex-vivo* de cada estrutura retirada.

Cada linfonodo sentinela retirado teve sua localização anotada de acordo com o nível e subnível (VIA, VIB, VIC, VID, IIA, III, IV) descritos pela ATA (Figura 6)⁸⁵. Foi ainda feito um registro eletrônico com o desenho da localização de cada linfonodo sentinela em relação ao local do tumor dentro da tireoide, feito em *tablet* com tela sensível ao toque (Figura 7 e Figura 8).

Figura 6 – Esquema dos subníveis do nível VI (adaptado de Orloff e Kuppersmith⁸⁵, publicado em Volpi e Steck³).

Figura 7 – Esquema desenhado em *tablet* no aplicativo *Draw MD, Visible Health*, de tumor de polo superior com drenagem exclusiva para linfonodos sentinelas laterais (caso número 37)

Figura 8 – Esquema desenhado em *tablet* no aplicativo *Draw MD, Visible Health*, de tumor ocupando todo o lobo esquerdo da tireoide, que não apresentou drenagem do radiofármaco para fora da glândula (detectado pela cintilografia e pela ausência de contagem pela sonda gama após a tireoidectomia) (caso número 36)

4.2.2. TIREOIDECTOMIA E Esvaziamento cervical

Após a retirada dos linfonodos sentinelas do nível VI, o paciente foi submetido ao ECC no lado que continha o LNS, segundo os princípios e diretrizes da técnica cirúrgica vigente. Quando o LNS foi localizado no centro (pré-traqueal) ou nos 2 lados, o ECC foi bilateral.

No compartimento central, foi designado linfonodo sentinela no

intraoperatório, aquele que estava quente ao exame de sonda gama. Em conjunto com o nódulo quente, havia um tecido peri sentinela que parecia quente *in vivo*, mas que, na verdade, não apresentava contagem pela sonda gama quando separado do sentinela *ex vivo*. Em seguida, foi realizado o esvaziamento regrado de compartimento central. O tecido peri sentinela, que poderia conter linfonodos, foi enviado em conjunto com o produto do esvaziamento cervical para exame anatomopatológico, e designado como linfadenectomia não sentinela. Os linfonodos sentinelas em conjunto com os linfonodos não sentinelas constituíram o conteúdo total do esvaziamento linfonodal no compartimento central.

Para os casos de linfonodos sentinelas localizados na cadeia lateral, não foi realizado esvaziamento cervical, apenas linfadenectomia não sentinela. A linfadenectomia não sentinela em cadeia lateral foi definida como os linfonodos retirados em conjunto com o linfonodo sentinela, que foram separados *ex vivo* e enviados para exame anatomopatológico.

O exame anatomopatológico final dos linfonodos do ECC e das linfadenectomias não sentinelas foi utilizado como o padrão-ouro da investigação diagnóstica do estadiamento das cadeias linfáticas cervicais no CPT.

4.3. AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

Características anatomopatológicas do carcinoma primário e dos linfonodos foram aferidas por um único patologista e os seguintes dados foram avaliados: tipo histológico e subtipos, presença de tireoidite associada, multicentricidade do carcinoma; diâmetro máximo do maior nódulo de carcinoma; características de invasão tecidual – extensão extracapsular, invasão vascular e invasão perineural; presença de metástase linfática.

A análise dos linfonodos sentinelas incluídos em parafina foi feita através de cortes seriados transversais e corados em hematoxilina eosina, semelhante ao protocolo anatomopatológico utilizado em melanoma⁸⁶.

Após o exame anatomopatológico, os pacientes foram estadiados segundo o sistema TNM da AJCC⁶.

4.4. SEGUIMENTO

Os pacientes foram seguidos em ambulatório. Todos foram submetidos à videolaringoscopia pré e pós-operatória para checar a função das pregas vocais, e repetida de forma seriada em casos com paresia. As seguintes características clínicas pós-operatórias foram anotadas em consulta médica: dados da PCI com iodo marcado (loais e porcentagem de captação em 24h), radioiodoterapia complementar (dose de iodo marcado em mCi),

quando realizada; exames laboratoriais – calcemia, tireoglobulina estimulada, curva de tireoglobulina no pós-operatório tardio, TSH para avaliar a manutenção de terapia supressiva, data do último contato e, se houve recidiva da doença, data e local da recidiva.

Os dados dos casos que perderam o seguimento foram obtidos por contato telefônico. Considerou-se persistência a evidência do reaparecimento do carcinoma em menos de seis meses do tratamento cirúrgico e recidiva, a evidência após esse período.

Quanto à tireoglobulina, foi obtida curva determinada pelos seus valores absolutos e os picos de elevação foram avaliados no seguimento dos doentes.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram organizados e tabulados em planilhas com auxílio do programa Excell em Windows (Microsoft Corporation®, Califórnia, USA).

A escolha das medidas de tendência central e dispersão dos valores que compõem as amostras, assim como dos testes estatísticos para comparação entre elas, baseou-se nos tipos de distribuição. As distribuições foram definidas como paramétricas ou não paramétricas segundo testes de skewness e kurtosis, com o uso do programa estatístico *IBM SPSS® Statistics* 19.0.0, 2010; Illinois, EUA.

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável contínua de distribuição paramétrica foram organizados e descritos através da média e do desvio padrão, para as não paramétricas a mediana e amplitude *inter quartis*.

As variáveis categorizadas foram descritas por frequências absolutas e relativas, valores mínimo e máximo.

Para verificar a capacidade do MLNS em diagnosticar a presença de metástase linfática cervical no CPT, foram calculados os índices utilizados para avaliação de testes diagnósticos: quantidade de falsos negativos e positivos, sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo, acurácia.

O poder estatístico dessa análise foi calculado com o emprego do programa G*Power 3.0.10, 2008; Universitat Kiel, Germany.

Para a comparação entre as médias de duas populações amostrais paramétricas, utilizou-se o teste-*t* de Student^{87,88}. Para as populações não paramétricas, a comparação das medianas foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis categorizadas foram realizadas com aplicação do teste exato de Fisher⁸⁹.

Para a verificação da existência de correlação entre duas variáveis contínuas paramétricas, utilizou-se o teste de correlação de Pearson^{87,88}.

Para todos os testes empregados adotou-se o valor de significância estatística menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$)⁹⁰.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Os resultados estão apresentados nas seguintes etapas: descrição e análise da casuística; descrição e análise dos resultados referentes ao mapeamento do linfonodo sentinela.

Na segunda etapa, inicialmente, foi descrito o padrão de drenagem e distribuição do linfonodo sentinela, bem como a análise anatomopatológica desses linfonodos. Em seguida estão apresentados os resultados relativos à comparação dos achados do linfonodo sentinela com aqueles encontrados no produto de ECC e produto de linfadenectomia não sentinela do compartimento lateral; dados clínicos e características anatomopatológicas do tumor primário.

5.1. RESULTADOS DESCRITIVOS RELATIVOS A CASUÍSTICA

Ao considerar a casuística global (38 pacientes), a distribuição segundo o gênero revelou que 89,5% (34/38) dos doentes eram do gênero feminino e 10,5% (4/38) do masculino, com proporção de mulheres para homens de 8,5:1.

A média de idade foi de $43,6 \pm 14,6$ anos e a mediana de 44,0 anos

(mínima de 20 anos e máxima de 76 anos).

Quanto à origem étnica, havia 97,4% (37/38) de caucasoides e 2,6% (1/38) de mestiços.

5.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRÉ-OPERATÓRIAS

Os dados clínicos pré-operatórios são apresentados no ANEXO B – Tabela A 1.

Ao exame físico da região cervical foi palpado nódulo tireóideo em 36,8% (14/38) dos pacientes.

Exame ultrassonográfico foi realizado em todos os pacientes e a média do maior diâmetro dos nódulos suspeitos de neoplasia foi de $13,9 \pm 7,1$ mm (de 4 a 37 mm). O autor realizou também ultrassonografia das cadeias linfáticas cervicais em todos os doentes e nenhum deles exibiu linfonodomegalia atípica nos compartimentos central ou lateral.

Em duas pacientes (casos número 9 e 11) a punção aspirativa por agulha fina da lesão tireóidea mostrou nódulos suspeitos em ambos os lobos. O exame citológico revelou 72,5% (29/40) de material compatível com carcinoma papilífero (classificação de Bethesda VI) e 27,5% (11/40) suspeito para carcinoma papilífero (classificação de Bethesda V).

5.1.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os dados do tratamento cirúrgico são apresentados no ANEXO B – Tabela A 2.

Em todos os casos, o primeiro procedimento cirúrgico foi a tireoidectomia total. Apenas em 1/38 (2,5%) paciente (caso número 24) foi necessário *shaving* de traqueia, devido à extensão extratireóidea.

O esvaziamento cervical do compartimento central foi efetuado em todos os casos e, em 23,7% (9/38), realizou-se linfadenectomia não sentinela em conjunto com o linfonodo sentinela de cadeia linfática lateral, todas unilaterais e ipsilaterais ao tumor tireóideo primário.

5.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PÓS-OPERATÓRIAS

Os dados clínicos pós-operatórios são apresentados no ANEXO B – Tabela A 3.

No período pós-operatório foi realizada PCI com iodo radioativo em todos os pacientes. Em 84,2% (32/38) houve captação residual no leito tireóideo, 13,2% (5/38) captação cervical locorregional e 2,6% (1/38) captação em campos pulmonares (caso número 19), que foram consideradas inespecíficas com base nas características à tomografia computadorizada, dosagem de tireoglobulina estimulada e evolução estável

no seguimento.

A proporção de pacientes que foram tratados por radioiodoterapia complementar foi de 82,0% (31/38) e a média da dose total empregada foi de $140,3 \pm 30,1$ mCi (de 100 a 200 mCi).

A dosagem de tireoglobulina sérica estimulada pelo alto nível de TSH exibiu distribuição não paramétrica (coeficiente de skewness = $5,0 \pm 0,5$) e variou de 0,1 a 553 ng/ml. A mediana e intervalo interquartis foram de $2,3 \pm 8,8$ ng/ml. Em 12/38 (31,6%) pacientes a tireoglobulina estimulada foi inferior a 2,0 ng/ml.

O caso (número 22) que apresentou tireoglobulina estimulada de 114,0 ng/ml era portador de variante clássica do carcinoma papilífero e foi classificado como pT1apN1bM0. O caso (número 31) que apresentou 553,0 ng/ml, portador de uma variante folicular, foi estadiado como pT3pN1aM0. Ambos apresentaram tireoglobulina sérica inferior a 2,0 ng/ml ao final do seguimento.

A terapia supressiva com levotiroxina sódica foi mantida de forma adequada em 73,7% (28/38) dos casos. Nenhum paciente apresentou curva ascendente dos níveis de tireoglobulina sérica no seguimento pós-operatório. O anticorpo antitireoglobulina manteve-se positivo durante a fase tardia do acompanhamento em 1 caso (2,6%) (caso número 11), mas sem nenhuma evidência de doença estrutural.

5.1.3.1. COMPLICAÇÕES

Os dados referentes às complicações são apresentados no ANEXO B – Tabela A 3.

Em nenhum procedimento houve complicação imediata, como hematoma cervical ou reação alérgica, e nenhum paciente evoluiu com infecção local.

Em todos os casos foi possível manter a integridade anatômica do nervo laríngeo recorrente. Em 4/76 (5,2%) nervos em risco houve mobilidade de prega vocal alterada no pós-operatório: 3/76 (3,9%) com paralisia transitória e 1/76 (1,3%) com paralisia definitiva. Nenhum paciente evoluiu com acometimento bilateral.

O hipoparatiroidismo transitório ocorreu em 3/38 (7,9%) operados. Houve 1/38 (2,6%) caso (número 11) de hipoparatiroidismo definitivo.

5.1.4. SEGUIMENTO E SOBREVIVÊNCIA

Os dados referentes à sobrevivência são apresentados no ANEXO B – Tabela A 3.

O tempo médio de seguimento dos 36 pacientes tratados por carcinoma papilífero foi de 36 ± 13 meses (mínimo de 3 e máximo de 56); 83,3% (30/36) foram seguidos por, pelo menos, 24 meses; e 47,2% (17/36)

foram seguidos por, pelo menos, 36 meses.

Sobrevivência global

A taxa de sobrevivência global foi de $95,5 \pm 0,1\%$ da casuística. A sobrevivência doença-específica dos pacientes diagnosticados com CPT foi de 100%.

Uma doente (caso número 16) faleceu de causa não relacionada ao carcinoma aos 36 meses de seguimento (devido a acidente vascular cerebral).

Sobrevivência livre de doença

A taxa de sobrevivência livre de doença foi de $88,9 \pm 10,5\%$.

Nenhum caso teve persistência e apenas um paciente (caso número 24) apresentou recidiva em linfonodo cervical do nível IV contralateral ao tumor primário, aos 46 meses de seguimento.

5.2. RESULTADOS DESCRITIVOS RELATIVOS AO MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA

Os dados relativos à técnica do mapeamento de linfonodo sentinela são apresentados no ANEXO B – Tabela A 2.

A injeção do radiofármaco foi feita no lobo direito em 45% (18/40) dos

procedimentos, no lobo esquerdo em 52,5% (21/40) e no istmo em 2,5% (1/40). Nos 2 casos de nódulo suspeito em ambos os lobos, foi injetado radiofármaco em cada nódulo e procedeu-se ao MLNS das cadeias linfáticas do lado correspondente.

A média do volume de radiofármaco injetado foi de $0,053 \pm 0,019$ ml (de 0,02 a 0,10 ml), com média de atividade de $622,5 \pm 159,3$ mCi (de 400 a 1200).

A média da dose de radiofármaco empregada foi maior nas injeções realizadas na véspera da cirurgia ($900,0 \pm 187,1$ microCi contra $564,7 \pm 157,9$) (teste-*t* de Student, $p=0,01$).

Em 4/40 (10%) mapeamentos não houve drenagem do radiofármaco e, portanto, o LNS não foi localizado (casos número 11, 25, 28 e 36).

A contagem intraoperatória da radiação com a sonda gama exibiu distribuição não paramétrica (coeficiente de skewness = $2,74 \pm 0,46$). As medianas dessa contagem, de acordo com a estrutura anatômica analisada, estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Mediana e intervalo interquartis da contagem intraoperatória de radiação com sonda gama, de acordo com a estrutura anatômica analisada

	MEDIANA $\pm$ IQ	VARIAÇÃO
Lobo da injeção	3000 ± 4508 Sv	119 – 12409 Sv
Lobo contralateral	18 ± 28 Sv	0 – 84 Sv
LNS	488 ± 1385 Sv	119 – 6200 Sv

IQ = intervalo interquartil.

LNS = linfonodo sentinela com maior contagem *ex vivo*.

Sv = Sievert.

Foram localizados um total de 133 linfonodos sentinelas e o número detectado pela sonda gama em cada mapeamento variou de 1 a 8 (média de $3,7 \pm 1,7$), com distribuição paramétrica (coeficiente de skewness= $0,4 \pm 0,4$) (ANEXO B - Figura A1).

Em 35/40 (87,5%) mapeamentos, o linfonodo sentinela foi localizado no compartimento central, perfazendo um total de 110/133 (82,7%) LNS encontrados nesse nível. Em 14 mapeamentos os linfonodos sentinelas foram localizados nos níveis VI A e C (pré-laríngeos e pré-traqueais), 17 no nível VIB (paratraqueal direito) e 13 no nível VI D (paratraqueal esquerdo).

O linfonodo sentinela foi localizado na cadeia cervical júbulo-carotídea em 12/40 (30%) procedimentos e em um deles não houve LNS concomitante no compartimento central (caso número 37). No nível II foram localizados linfonodos sentinelas em 4/40 (10,0%) mapeamentos, no nível III em 9/40 (22,5%) e no nível IV em 2/40 (5,0%). Nos demais níveis não houve detecção de LNS.

5.3. RESULTADOS DESCRITIVOS RELATIVOS À ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA

5.3.1. CARACTERÍSTICAS DO TUMOR PRIMÁRIO

Os dados das características anatomopatológicas do tumor primário

são apresentados no ANEXO B – Tabela A 4.

O diagnóstico confirmado ao exame anatomopatológico de carcinoma papilífero correspondeu a 95,0% (38/40) dos nódulos puncionados. O tumor primário dos casos de número 3 e 6, diagnosticados como benigno, haviam sido classificados ao exame citológico como Bethesda V.

A média do maior diâmetro dos carcinomas estudados foi de $13,5 \pm 9,0$ mm (de 3 a 43 mm).

Os subtipos histológicos do CPT foram o padrão clássico em 57,9% (22/38), variante folicular em 28,9% (11/38), de células altas em 2,6% (1/38), oncocítico em 7,9% (3/38) e variante macrofolicular em 2,6% (1/38).

As frequências de outras características anatomopatológicas associadas ao tumor primário estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Sinopse da frequência das características anatomopatológicas associadas ao carcinoma papilífero da glândula tireoide

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA	
Multicentricidade	47,4%	(18/38)
Invasão de cápsula	52,6%	(20/38)
Extensão extratireóidea	23,7%	(09/38)
Invasão vascular	42,1%	(16/38)
Invasão linfática	2,6%	(01/38)
Invasão perineural	2,6%	(01/38)
Tireoidite	28,9%	(11/38)

5.3.2. ANÁLISE DOS LINFONODOS SENTINELAS

Os dados anatomopatológicos referentes aos linfonodos sentinelas são apresentados no ANEXO B – Tabela A 4.

Dos 36 MLNS que apresentaram drenagem adequada do radiofármaco, 2 correspondiam apenas a fragmento de timo e glândula tireoide. Dessa forma, em 34/36 (94,5%) procedimentos foi possível identificar o linfonodo sentinela de forma efetiva (Figura 9).

Figura 9 – Fluxograma dos objetivos, resultados e conclusões do estudo de mapeamento de linfonodo sentinela em portadores de carcinoma papilífero da glândula tireóide. VP = verdadeiro positivo; VN = verdadeiro negativo

De 34 MLNS efetivos, 22 tiveram drenagem só para compartimento central, 11 para compartimento central e lateral e um apenas para compartimento lateral.

Além disso, observou-se que em 17/34 (50,0%) mapeamentos efetivos

houve LNS positivo para metástase do CPT. Houve 33 procedimentos com LNS no compartimento central com 16 desses positivos para metástase (49%), 12 procedimentos com LNS em cadeia júbulo-carotídea com 4 deles positivos para metástase (33,3%). Dos MLNS com LNS positivo em compartimento central, 3/16 (19%) apresentavam também metástase detectada no MLNS de cadeia lateral. Dos pacientes com LNS positivo lateral, 3/4 (75%) apresentavam metástase também em compartimento central. Um paciente apresentou *skip metastasis* (metástase lateral com compartimento central livre). Em 1 mapeamento houve drenagem apenas para LNS lateral, sem drenagem central e livre de metástase. (Figura 10).

Figura 10 – Esquema ilustrativo do número de mapeamentos de linfonodo sentinela cujo linfonodo apresentou metástase do carcinoma papilífero da tireoide, pelo total de mapeamentos, segundo sua localização nas cadeias linfáticas cervicais

No exame anatomopatológico, a média de linfonodos sentinelas encontrados por procedimento foi de $4,1 \pm 2,3$ linfonodos. No compartimento central foi de $3,3 \pm 1,7$ linfonodos.

Do total de 133 linfonodos designados no intraoperatório como sentinelas, 8 (6,0%) deles correspondiam a mais de um linfonodo no exame anatomopatológico, perfazendo um total de 160 LNS. Desse total, 19 (11,8%) correspondiam a fragmento de tireoide ou timo, 3 (1,9%) a glândula paratireoide e 7 (4,4%) foram obtidos dos casos cujo tumor primário não correspondeu a carcinoma papilífero.

Foram encontrados 37 linfonodos sentinelas positivos para metástase de CPT em um total de 131 linfonodos sentinelas designados no exame anatomopatológico (28,2%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Número de linfonodos sentinelas positivos em relação ao total de linfonodos sentinelas confirmados no exame anatomopatológico, de acordo com o nível de drenagem linfática cervical

NÍVEIS CERVICAIS	LNS POSITIVOS/TOTAL	
Compartimento central	31/102	(30,4%)
Cadeia júbulo-carotídea	6/29	(20,7%)
Nível II	0/7	-
Nível III	6/19	(31,6%)
Nível IV	0/3	-
Total de LNS	37/131	(28,2%)

LNS = linfonodo sentinela.

5.3.3. ANÁLISE DO PRODUTO DE LINFADENECTOMIA NÃO SENTINELA

Metástase linfática do carcinoma papilífero foi diagnosticada, no compartimento central, em 13 dos 38 (34,2%) produtos de linfadenectomias não sentinela em CPT e em 9/16 (56,3%) quando o LNS foi positivo para metástase (ANEXO B – Tabela A 4).

Em 2 produtos de linfadenectomias não sentinela do compartimento central (casos número 16 e 25) não se identificaram linfonodos no exame anatomopatológico, foram encontrados apenas fragmento de tecido tímico e tecido tireóideo benigno, além do tecido adiposo próprio da região. A média de linfonodos encontrados por procedimento nesse nível foi de $6,6 \pm 5,0$ (máximo de 18 linfonodos).

Glândula paratireoide foi encontrada na linfadenectomia não sentinela em 19/38 (50,0%) pacientes, perfazendo um total de 29 glândulas extraídas.

Nos 9 espécimes de linfadenectomias não sentinela de cadeia linfática júbulo-carotídea não foram encontrados linfonodos positivos. O número máximo de linfonodos dissecados foi de 6 (média de $3,1 \pm 1,8$) e, em um caso discrepante (número 37), foram encontrados 30 linfonodos negativos.

Ao se considerar em conjunto linfonodos sentinelas e não sentinelas do compartimento central (ECC) foram obtidos os seguintes dados:

- A média de linfonodos encontrados por procedimento foi de $9,3 \pm 5,3$ (de 1 a 22);
- A média de linfonodos positivos foi de $4,0 \pm 2,4$ linfonodos.

5.4. ESTADIAMENTO

5.4.1. ESTADIAMENTO APÓS O TRATAMENTO CIRÚRGICO

Tumor primário (T)

Os 38 tumores primários analisados foram classificados como (ANEXO

B - Tabela A 4):

- pT1a: 42,1% (16/38);
- pT1b: 23,7% (9/38);
- pT2: 7,9% (3/38);
- pT3: 23,7% (9/38);
- pT4a: 2,6% (1/38).

Metástase linfática (N)

Quanto ao acometimento linfático cervical pelo carcinoma papilífero da tireoide, os 36 pacientes foram estadiados da seguinte forma:

- pN0: 50,0% (18/36);
- pN1a: 38,9% (14/36);
- pN1b: 11,1% (4/36).

Metástase hematogênica (M)

Nenhum paciente apresentou metástase hematogênica do carcinoma papilífero da glândula tireoide, mesmo ao final do período de seguimento.

Dessa forma todos foram classificados como M0.

A distribuição segundo o sistema de estadiamento da *AJCC* dos 36 pacientes com diagnóstico de carcinoma papilífero foi de:

- Estádio I: 72,2% (26/36);
- Estádio II: 2,8% (1/36);
- Estádio III: 8,3% (3/36);
- Estádio IVA: 16,7% (6/36).

5.4.2. ESTADIAMENTO EM FUNÇÃO DO MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA

Para o estadiamento dos linfonodos cervicais com base apenas no mapeamento do linfonodo sentinela, dos 36 portadores de CPT foram desconsiderados: 3 pacientes que não tiveram drenagem do radiofármaco (foram 4 mapeamentos sem drenagem, mas um paciente com tumor bilateral, apresentou drenagem apenas de um lado) (Figura 9).

Dessa forma, os 33 pacientes restantes foram distribuídos da seguinte maneira:

- pN0: 51,5% (17/33);
- pN1a: 36,4% (12/33);
- pN1b: 12,1% (4/33).

A distribuição desses 33 pacientes segundo o sistema de estadiamento AJCC foi:

- Estádio I: 75,8% (25/33);
- Estádio II: 3,0% (1/33);
- Estádio III: 3,0% (1/33);
- Estádio IVA: 18,2% (6/33).

5.5. RESULTADOS DA ANÁLISE COMPARATIVA DOS ACHADOS DO MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA

5.5.1. MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA X ESTADIAMENTO DOS LINFONODOS CERVICAIS

Para comparação do resultado do mapeamento de linfonodo sentinela com as características do produto do ECC, os 2 casos nos quais não se confirmou a presença de carcinoma no tumor primário foram excluídos, o que resultou em 36 pacientes e um total de 38 MLNS (Figura 9).

5.5.1.1. ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA

Para o cálculo da acurácia diagnóstica do mapeamento do linfonodo sentinela em detectar metástase linfática, dos 38 mapeamentos cujo tumor primário foi diagnosticado como carcinoma, excluiu-se os 4 mapeamentos que não apresentaram drenagem do radiofármaco - uma vez que, nesses casos, não foi possível encontrar linfonodo sentinela (Figura 9).

A comparação do resultado obtido pelo MLNS com o estadiamento dos linfonodos do produto de ECC no total de 34 mapeamentos está disposta na Tabela 5 e ilustrada na Figura 11. O poder estatístico do cálculo da capacidade do LNS positivo em indicar o acometimento metastático dos linfonodos cervicais foi de 94,5%.

Tabela 5 – Comparação do estadiamento dos linfonodos cervicais dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide com o resultado do mapeamento do linfonodo sentinela

ESTADIAMENTO	MAPEAMENTO DE LNS		TOTAL
	Positivo**	Negativo**	
pN positivo	17 (94,4%)	1 (5,6%)	18 (100%)
pN negativo	0 (0,0%)	16 (100%)	16 (100%)
TOTAL	17 (50,0%)	17 (50,0%)	34 (100%)

LNS = linfonodo sentinela.

pN = estadiamento patológico AJCC dos linfonodos cervicais;. **Teste exato de Fisher: p=0,0001.

Figura 11 – Comparação do estadiamento dos linfonodos cervicais dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide com o resultado do mapeamento do linfonodo sentinela

**Teste exato de Fisher: $p=0,0001$.

Os valores de avaliação de testes diagnósticos relativos à capacidade do mapeamento de linfonodo sentinela em diagnosticar a presença de metástase linfática cervical no CPT estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores apreciativos da capacidade do mapeamento de linfonodo sentinela em diagnosticar a presença de metástase linfática cervical no carcinoma papilífero da glândula tireoide

VALORES	
Falso positivo	0
Falso negativo	1
Sensibilidade	94,4%
Especificidade	100,0%
Valor preditivo positivo	100,0%
Valor preditivo negativo	94,1%
Acurácia	97,1%

O mapeamento falso negativo corresponde ao caso número 24, que apresentou metástase no conteúdo de linfadenectomia não sentinela do compartimento central e no material designado como linfonodo sentinela havia apenas fragmento de timo, portanto negativo para metástase.

A Curva Roc para determinação do índice de exatidão do MLNS em diagnosticar metástase linfática cervical está apresentada na Figura 12. O cálculo da área sob a curva ($0,99 \pm 0,01$; $p=0,0001$) revelou boa acurácia do mapeamento em indicar a presença de metástase.

Figura 12 – Gráfico da sensibilidade segundo a taxa de falsos positivos (Curva ROC) do mapeamento de linfonodo sentinela em diagnosticar metástase linfática cervical do carcinoma papilífero. Área sob a curva = $0,99 \pm 0,01$ ($p=0,0001$)

5.5.1.2. RAZÃO DE POSITIVIDADE DO LINFONODO SENTINELA

Ao dividir o número de LNS positivos pelo total de LNS encontrados obteve-se a razão de positividade (RP) de LNS para cada mapeamento. O cálculo da RP também foi feito para os linfonodos não sentinelas em cada mapeamento. A média da RP de LNS foi maior ($35,2 \pm 6,9\%$) do que a média da RP para linfonodos não sentinelas ($16,4 \pm 5,0\%$) (teste-*t* de Student, $p=0,031$) (Figura 13).

Figura 13 – Comparação da média da razão de positividade para metástase linfática do carcinoma papilífero da tireoide (e intervalo de confiança de 95%) entre os linfonodos sentinelas (LNS) e os linfonodos não sentinelas (LNNS) (teste-*t* de Student, $p=0,031$)

5.5.2. MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA X CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Características clínicas pré-operatórias

A comparação das características clínicas de acordo com a presença de metástase linfática no linfonodo sentinela está disposta no ANEXO B - Tabela A 5.

A média da idade dos pacientes com LNS positivo para metástase do CPT foi de $37,5 \pm 13,6$ anos, e daqueles com LNS negativo foi de $49,4 \pm 13,3$ (teste-*t* de Student, $p=0,015$). Além disso, observou-se a seguinte correlação: quanto maior a idade, menor o número de linfonodos sentinelas positivos (coeficiente de correlação de Pearson = -0,34; $p=0,039$).

A comparação da localização do tumor primário no interior da glândula tireoide à ultrassonografia com a localização do LNS nas cadeias linfáticas cervicais está disposta na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição dos linfonodos sentinelas nas cadeias linfáticas cervicais, de acordo com a localização do tumor primário no interior da glândula tireoide (teste do Qui quadrado de Pearson, $p=0,141$)

LOCALIZAÇÃO NA GLÂNDULA	LINFONODO SENTINELA		
	Central	Júgulo-carotídeo	TOTAL
1/3 superior	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (100%)
1/3 médio	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)
1/3 inferior	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100%)
istmo	4 (100%)	0 (00,0%)	4 (100%)
TOTAL	22 (66,7%)	12 (33,3%)	34 (100%)

Os tumores primários que drenaram para cadeia júbulo-carotídea tiveram a seguinte distribuição de linfonodos sentinelas (Figura 14):

- Aqueles do terço superior do lobo drenaram para nível III (um deles foi o caso de metástase apenas para compartimento lateral);
- Aqueles do terço médio drenaram para os níveis II (um caso) e III (3 casos);
- Aqueles do terço inferior drenaram para nível II (2 casos), nível III (2 casos), níveis III e IV (1 caso) e níveis II, III e IV (1 caso).

Figura 14 – Esquema ilustrativo da localização do tumor primário de carcinoma papilífero no interior da glândula tireoide e a cadeia linfática onde foram encontrados os linfonodos sentinelas

Características clínicas pós-operatórias

A tireoglobulina estimulada foi maior no grupo de pacientes com linfonodo sentinela positivo: mediana e intervalo interquartil de $3,0 \pm 21,0$ ng/ml (0,2 a 553 ng/ml) *versus* $1,9 \pm 3,0$ ng/ml (0,1 a 11,9 ng/ml) (teste de Mann-Whitney, $p=0,04$) (Figura 15).

Figura 15 – Comparação da mediana da dosagem de tireoglobulina sérica estimulada (TGe) entre os casos com linfonodo sentinela (LNS) negativo e positivo para metástase de carcinoma papilífero da glândula tireoide (teste de Mann-Whitney, $p=0,04$). Excluídos os casos discrepantes do grupo de LNS positivo: 22 (TGe =114 ng/ml) e 31 (TGe = 553 ng/ml)

A tireoglobulina estimulada foi negativa em 61,5% dos casos com LNS negativo para metástase, e em 18,2% daqueles com LNS positivo (teste exato de Fisher, $p=0,04$).

As complicações não tiveram nenhuma relação com a presença de linfonodo sentinela metastático (disfunção do nervo laríngeo recorrente,

$p=0,42$; hipoparatiroidismo, $p=0,21$) nem tão pouco com a quantidade total de linfonodos sentinelas encontrados (disfunção do nervo laríngeo recorrente, $p=0,26$; hipoparatiroidismo, $p=0,24$).

A técnica de dissecação para localização e retirada do linfonodo sentinela levou à retirada de apenas 9,4% (3/32) do total de paratireoides encontradas no exame anatomopatológico dos espécimes cirúrgicos. Portanto, o ECC, responsável pela retirada das demais glândulas encontradas (90,6%), apresentou risco à retirada inadvertida de paratireoides 9,6 vezes maior.

5.5.3. TÉCNICA DO MAPEAMENTO X ACHADOS DO LINFONODO SENTINELA

No grupo de pacientes que receberam injeção de radiofármaco no mesmo dia da cirurgia, a média do número de LNS encontrados foi de $3,32 \pm 2,6$ linfonodos. Entre aqueles que fizeram injeção na véspera a média foi de $3,89 \pm 2,5$ (teste- t de Student, $p=0,56$).

Não houve diferença entre a média do número de LNS encontrados no nível VI em função do momento da injeção do radiofármaco. Nas cadeias júbulo-carotídeas essa média foi maior quando a injeção foi realizada na véspera do tratamento cirúrgico, de maneira não estatisticamente significativa (Tabela 8).

Tabela 8 - Média do número de linfonodos sentinelas encontrados nas cadeias de drenagem linfática cervical em função do momento da injeção de radiofármaco no tumor primário

NÍVEL CERVICAL	INJEÇÃO DO RADIOFÁRMACO		p*
	Na sala de cirurgia	Na véspera	
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
LNS nível VI	2,8 $\pm$ 2,1	2,4 $\pm$ 1,6	0,671
LNS níveis II a IV	0,6 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 1,7	0,076

* Teste-*t* de Student significativa a 0,05.

LNS = linfonodo sentinela.

DP = desvio padrão.

A dose injetada não se associou com o número de linfonodos sentinelas encontrados ($p=0,70$) e nem tão pouco com a presença de metástase em cadeia júbulo-carotídea ($p=0,58$).

5.5.4. MAPEAMENTO DE LINFONODO SENTINELA X CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DO TUMOR PRIMÁRIO

A média do maior diâmetro do tumor primário foi semelhante entre os grupos de pacientes com ($11,6 \pm 5,8$ mm) e sem ($10,9 \pm 6,1$ mm) linfonodo sentinela metastático ($p=0,73$). O mesmo ocorreu entre os grupos classificados como pN0 ($10,9 \pm 6,3$ mm) e pN1 ($11,6 \pm 5,7$ mm) ($p=0,74$).

Ao analisar a correlação entre diâmetro e número de linfonodos verificou-se apenas que, quanto maior o diâmetro do tumor primário, menor

o número total de linfonodos sentinelas encontrados (coeficiente de correlação de Pearson= -040, $p=0,012$).

Os casos com linfonodo sentinela detectado em cadeia júbulo-carotídea tiveram média do maior diâmetro de $9,6 \pm 5,3\text{mm}$. Já os tumores que drenaram apenas para compartimento central mediram, em média, $15,1 \pm 9,8\text{mm}$ (teste- t de Student, $p=0,031$).

Os 4 mapeamentos que não apresentaram drenagem do radiofármaco tinham média do maior diâmetro do tumor primário de $32,8 \pm 8,9\text{ mm}$, ao passo que aqueles com drenagem essa média foi de $11,2 \pm 5,9\text{ mm}$ (teste- t de Student, $p=0,0001$). Os três maiores tumores da casuística não tiveram drenagem.

Ao analisar as características anatomopatológicas encontradas no carcinoma papilífero primário, observou-se maior frequência de invasão vascular no grupo com metástase para LNS (Tabela 9).

Tabela 9 – Comparação das características anatomopatológicas do carcinoma papilífero da glândula tireoide entre os grupos com e sem linfonodo sentinela metastático

CARACTERÍSTICA ANATOMOPATOLÓGICA	LINFONODO SENTINELA			
	negativo		positivo	p
Multicentricidade	58,8%	(10/34)	41,2% (07/34)	0,250
Invasão de cápsula	58,8%	(10/34)	41,2% (07/34)	0,250
Extensão extratireoídea	53,6%	(15/34)	46,4% (13/34)	0,330
Invasão vascular	21,4%	(3/34)	78,6% (11/34)	0,007**
Invasão linfática	0,0%	(0/34)	100% (01/34)	0,500
Tireoidite	70,0%	(07/34)	30,0% (03/34)	0,130

**Teste exato de Fisher significante a 0,01.

A presença de tireoidite não teve associação com o número total de LNS (teste-*t* de Student, $p=0,50$) ou total de linfonodos não sentinelas encontrados (teste-*t* de Student, $p=0,96$).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A discussão é apresentada em duas partes. A primeira refere-se à importância e desenho do estudo, ao método empregado e suas limitações. Na segunda parte, consideram-se os resultados do estudo da acurácia e re-estadiamento.

6.1. DISCUSSÃO SOBRE O MÉTODO

6.1.1. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

O câncer da tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais prevalente, com crescente visibilidade devido ao acentuado aumento em sua incidência nas últimas três décadas. Discute-se a causa desse aumento. Parte dele pode ser explicada pela disseminação de métodos de imagem mais sensíveis, principalmente os modernos aparelhos de ultrassonografia, e, portanto, seria um aumento de incidência aparente. Mas parte do aumento é verdadeiro, com aumento de casos avançados e aumento de mortalidade,

talvez causado por fatores carcinogênicos ainda não identificados¹.

O carcinoma papilífero é o tipo de neoplasia de tireoide mais comum e tem como uma de suas características principais a alta incidência de metástases linfáticas, principalmente no compartimento central. A prevalência ou frequência de metástases linfáticas varia de 30 a 90% dos CPT em diferentes casuísticas², sendo que nessa série foi de 50%, apesar de clinicamente não evidentes, portanto compatível com a literatura estudada. Estima-se que a frequência de metástases clinicamente evidentes seja apenas de 5 a 10% dos CPT²⁶. No passado recente alguns autores consideravam que as metástases linfáticas não tinham efeito no prognóstico do carcinoma papilífero de tireoide e alguns acreditavam até que elas poderiam exercer algum efeito protetor na sobrevida⁹¹. Contudo, análises estatísticas posteriores de grandes bases de dados mostraram que, na verdade, as metástases linfáticas têm influência significativa no prognóstico do CPT, e são consideradas para a determinação do estadiamento TNM da AJCC, que indica o risco de mortalidade do CDT, e para a estratificação de risco da ATA, que indica o risco de recorrência^{6,8,19}. Portanto, como hoje é aceito que o estado dos linfonodos cervicais possa influenciar a sobrevida e a recorrência, existe um interesse crescente em diagnosticar o seu comprometimento no CPT, para estadiar adequadamente o paciente, e para tentar evitar a recorrência¹⁹. A ultrassonografia do pescoço é considerada o melhor método para estadiamento pré-operatório das metástases cervicais, mas a sensibilidade em detectar as metástases em nível VI é baixa, de 35 a 50%^{34,35}. Nessa casuística o próprio autor avaliou com ultrassonografia as cadeias cervicais de todos os pacientes para selecionar aqueles sem

evidência clínica de metástases linfonodais. O método mais sensível para se diagnosticar a presença de linfonodos comprometidos no compartimento central no CPT cN0 é o ECC, que pode ser realizado no mesmo ato cirúrgico da tireoidectomia^{37,38}. Alguns estudos de metanálise mostraram uma maior SLR em pacientes submetidos ao ECC⁴². Existe, porém, uma controvérsia na literatura se o ECC eletivo deve ser indicado em todos os pacientes com CPT, devido ao aumento de complicações, principalmente o hipoparatiroidismo transitório. Além disso, nem todos os pacientes tratados por CPT contam com equipe especializada para sua cirurgia, o que seria essencial para diminuir o índice de complicações. Para demonstrar essa controvérsia basta avaliar as diferentes diretrizes baseadas em evidências de importantes sociedades de especialistas que tratam o CPT. Algumas indicam o ECC eletivo apenas para casos avançados de CPT (classificados como T3 e T4), enquanto outras indicam para todos os casos^{8,45,47}. No presente estudo, com a aprovação dos comitês de ética em pesquisa do Hospital Municipal Dr Mário Gatti de Campinas e da FMUSP, foi realizado o ECC em todos os pacientes, após a pesquisa do LNS, pois assim poderíamos comparar o estado do LNS com o restante do esvaziamento e determinar corretamente a sua acurácia. Consideramos a avaliação do produto do ECC o padrão-ouro para diagnóstico da presença de metástases linfonodais em compartimento central. Além disso, o ECC eletivo de rotina é uma conduta aceita em diretrizes importantes de sociedades de especialidades como a *ESES*⁴⁷ a *French Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* e a Sociedade Japonesa de Cirurgias de Tireoide⁴⁵. O ECC compreende o tecido linfonodal do nível VI do pescoço, e pode ser

unilateral ou bilateral. Em nossa série procedemos, após a retirada do LNS, ao ECC ipsilateral ao LNS. Nos casos em que o LNS era encontrado em região pré-traqueal ou bilateral o ECC foi bilateral. O número de linfonodos encontrados em esvaziamentos bilaterais de compartimento central na literatura varia de 2 a 42 quando inclui o nível VII (mediastino superior), e 1 a 16 apenas no nível VI^{39,40}. Na presente casuística a média de linfonodos retirados, avaliados no anatomopatológico, em cada ECC unilateral foi 9,3 (variando de 1 a 22).

Existem argumentos a favor e contra o ECC eletivo de rotina.

Entre os argumentos a favor estão: aumento da sobrevivência livre de recorrência (mas não da sobrevivência global), menores níveis de tireoglobulina e estadiamento mais acurado da doença. O principal argumento contra é o aumento do risco de complicações.

A alta frequência de metástases não detectadas clinicamente, devido à baixa sensibilidade da ultrassonografia, é um argumento a favor do ECC eletivo. Embora os oponentes do ECC argumentem que as micrometástases (menores de 2 mm) não afetem o prognóstico, muitas vezes essas metástases detectadas no ECC são, na verdade, maiores de 1 cm e nesse caso poderiam ter efeito na recorrência³⁶.

Como a sobrevivência dos pacientes com CPT em geral é alta, fica difícil determinar um real efeito do tratamento avaliando a mortalidade. Por isso o principal argumento dos favoráveis ao ECC eletivo para o CPT é a possibilidade de se aumentar a sobrevivência livre de recorrência (SLR). Alguns estudos mostram benefício com melhor SLR nos pacientes submetidos ao ECC eletivo e outros não mostram diferença, porém a maioria

dos estudos apresenta baixo nível de evidência ou com seguimento de até 2 anos, que é pouco para demonstrar recorrência em CPT³⁶. A melhor evidência disponível (nível 2 pelos critérios de Oxford)⁴¹, é uma metanálise publicada por Lang e colaboradores, com 3331 pacientes seguidos por 45 a 50 meses, e que mostra maior sobrevivência livre de recorrência para os CPT tratados com tireoidectomia total e ECC eletivo (4,7%), em comparação com os tratados apenas com tireoidectomia (8,6%)⁴².

O nível de tireoglobulina é um modo de se avaliar a eficácia do tratamento e o risco de recorrência no carcinoma diferenciado de tireoide. A tireoglobulina indetectável após o tratamento, associada à ultrassonografia normal, define remissão completa do CPT⁵¹. Alguns estudos têm demonstrado que o ECC eletivo associado a tireoidectomia total aumenta o número de pacientes com tireoglobulina indetectável, embora essa diferença possa deixar de existir após ablação com radioiodo⁵². Talvez o ECC possa diminuir a necessidade de radioiodoterapia em alguns pacientes.

Com relação ao estadiamento, 30 a 50% dos pacientes submetidos ao ECC eletivos têm “upstaging”. Nessa casuística o “upstaging” foi de 50%. E ainda, outro argumento a favor do ECC, o tamanho e número das metástases linfonodais, além da avaliação de extravasamento extracapsular e sua localização, são todos fatores comprovadamente preditivos de recorrência, e essas informações só estarão disponíveis se o ECC for realizado³⁶.

Embora o ECC eletivo possa fornecer informações importantes para o estadiamento e diminuição da recorrência, ele não é adotado universalmente pelo risco maior de complicações, principalmente o hipoparatiroidismo

temporário. Estudos de revisão sistemática e metanálise mostraram que a hipocalcemia transitória, mas não a definitiva, é 2,5 vezes mais comum em pacientes submetidos ao ECC, e que a cada 8 pacientes submetidos ao ECC ocorre um caso extra de hipocalcemia transitória^{42,61}. No intuito de obter as mesmas informações importantes de estadiamento linfonodal no CPT e selecionar adequadamente qual paciente se beneficiaria do ECC com menor índice de complicações, idealizou-se o presente estudo afim de verificar se o conceito do linfonodo sentinela pode ser aplicado para pacientes com CPT. No caso afirmativo, se o linfonodo sentinela for negativo histologicamente não há necessidade de se realizar o ECC e, por outro lado, se ele for positivo o ECC passa a ser indicado e não mais como eletivo (ou profilático), mas sim terapêutico. O MLNS pode melhorar o estadiamento do carcinoma da tireoide, pois tem uma sensibilidade e uma acurácia melhor que o atual padrão-ouro de estadiamento clínico dos linfonodos que é a ultrassonografia. No intraoperatório, a acurácia do MLNS em detectar metástase linfonodal parece ser a mesma do ECC, e é melhor do que a palpação intraoperatória realizada pelo cirurgião^{17,75}. A presença de LNS positivo para metástases no compartimento central aumenta o estadiamento do paciente de cN0 para pN1a (o que ocorreu em 36,4% dessa casuística).

O MLNS ainda pode fazer o diagnóstico de metástases ocultas de compartimento lateral, o que é uma vantagem em relação ao ECC que só avalia o compartimento central, e isso pode aumentar o estadiamento de cN0 para pN1b quando o LNS lateral for positivo (o que ocorreu em 12,1% dessa casuística). Lee e colaboradores²¹ por exemplo, que rotineiramente indicam tireoidectomia total com ECC em pacientes com CPT maior de 1 cm,

estudaram o MLNS apenas para compartimento lateral após a realização de tireoidectomia total com ECC. Identificaram 63% de drenagem lateral, com 30% de metástases nesses LNS laterais. Na casuística estudada identificou-se que em 33% dos mapeamentos houve drenagem lateral com 33% de metástases nesses LNS de compartimento lateral.

Esse “upstaging” no estadiamento é particularmente importante em pacientes maiores de 45 anos, pois neles o estágio *AJCC* passa a ser III ou IV na presença de metástases, e também porque em pacientes acima de 45 anos o valor prognóstico das metástases linfonodais é maior. Nessa casuística 8,3% dos pacientes foram re-estadiados para estágio III e 16,7% para estágio IV²⁷.

Dessa forma algumas vantagens em potencial do MLNS em relação ao ECC eletivo podem ser consideradas: evitar a morbidade do ECC em pescoço negativo e proporcionar menor índice de complicação, estadiar o compartimento lateral com baixa morbidade quando houver drenagem lateral.

6.1.2. DESENHO DO ESTUDO

Os melhores tipos de estudo para avaliar métodos diagnósticos são os prospectivos, com análise de acurácia que compara o novo método proposto com o padrão-ouro aceito. O poder estatístico, calculado para essa amostra, de 94,5%, aponta que o número de pacientes dessa casuística foi adequado.

O diagnóstico da PAAF foi confirmado ao exame anatomopatológico como carcinoma papilífero em 95,0% dos nódulos puncionados. Em todos os nódulos classificados como Bethesda VI foi confirmado o diagnóstico, e dos Bethesda V, em 2 nódulos o exame histopatológico final não confirmou a presença de carcinoma. O linfonodo sentinela, no entanto, foi pesquisado nesses casos, pois o mapeamento tem que começar antes do procedimento cirúrgico com a injeção do radiofármaco e não pode esperar a confirmação de exame de congelação para ser indicado. Essa característica do MLNS torna-se uma limitação do exame para alguns casos, pois sabemos que não são todos os CPT que têm diagnóstico comprovado antes do procedimento cirúrgico. Com o protocolo adotado nesse estudo, alguns Bethesda IV que poderiam ser carcinomas, deixaram de ter o LNS mapeado, enquanto alguns Bethesda V (18%) não tiveram a neoplasia confirmada. Mesmo assim, deixar de indicar o MLNS em pacientes com tumor classificado como Bethesda V implicaria em 82% de pacientes com CPT que deixariam de ter o LNS avaliado. Balasubramanian e colaboradores fizeram estudo com uma indicação mais ampla do MLNS, incluindo casos Bethesda III, IV, V e VI, e encontraram apenas 23 pacientes com CPT em 108 pacientes submetidos ao MLNS. Se as punções indeterminadas (Bethesda III e IV) fossem descartadas, ainda assim seriam 23/29 pacientes confirmados como CPT após indicação do MLNS⁷⁷.

Os pacientes foram seguidos por um tempo médio de 36 meses após o tratamento cirúrgico, com um caso de recorrência em paciente que já tinha sido estadiado como pN positivo, portanto o estadiamento da casuística não mudou com esse tempo de seguimento. Seria ideal seguir os pacientes por

mais tempo para avaliar a SLR daqueles classificados como pN0.

6.1.3. TÉCNICA DO MLNS

Algumas características do compartimento central do pescoço podem levar a uma maior dificuldade técnica para a pesquisa do LNS, como a variabilidade no número de linfonodos presentes nessa região, de 2 a 42 por indivíduo, em dissecação de cadáveres³⁹. Outra dificuldade em se localizar o LNS no pescoço se explica pelo pequeno tamanho dos linfonodos nessa região, em média 2,9 mm⁴⁰. A sonda gama utilizada nessa casuística, por exemplo, tem um diâmetro de 1,5 cm na ponta, o que pode dificultar a correta individualização de linfonodos menores do que isso e acarretar na retirada de estruturas vizinhas ao LNS, que parecem estar quentes ao exame. Isso pode ser uma limitação do procedimento, e explica porque foi comum a retirada de um tecido peri sentinela, que muitas vezes continham linfonodos frios, em conjunto com o linfonodo quente. Talvez sondas com diâmetro mais fino pudessem ser mais adequadas para o MLNS na região cervical.

Outra dificuldade é a proximidade da cadeia de drenagem do local da injeção do radiofármaco. Isso pode dificultar a individualização do sinal sonoro entre o LNS e o local da injeção. Para se resolver essa questão, o primeiro procedimento do ato cirúrgico deve ser a tireoidectomia, pois

diminui a radiação de fundo, e retira o chamado efeito *shine* do local da injeção, que poderia ocultar os linfonodos quentes mais próximos pelo excesso de contagem de radiação.

Desde a descrição da técnica de MLNS para melanoma cutâneo publicada por Morton e colaboradores, em 1992¹⁰, houve uma verdadeira revolução no tratamento dessa patologia. Estudos que se seguiram conseguiram reproduzir fielmente o conceito de que o LNS era o primeiro a receber a metástase linfática do melanoma. O advento do MLNS acabou com uma controvérsia de mais de um século sobre a necessidade ou não de se fazer esvaziamentos linfáticos eletivos em pacientes com melanoma cutâneo sem metástases detectadas clinicamente. O esvaziamento eletivo não é mais indicado em melanoma e foi substituído pelo MLNS, que seleciona os pacientes com metástase para serem submetidos a esvaziamento e poupa os pacientes sem metástase. Mesmo sem a comprovação de que o MLNS melhora a sobrevida, ele foi amplamente adotado por determinar o estadiamento dos pacientes com melanoma com maior acurácia, e por selecionar adequadamente qual paciente deveria ser submetido ao esvaziamento linfático aumentando o controle locorregional da doença e diminuindo a recorrência. O conceito de LNS foi aplicado com sucesso também em outras neoplasias, como mama. O autor do presente estudo é um dos pioneiros no uso do MLNS no Brasil, inicialmente para casos de melanoma cutâneo, tendo sido co-autor do primeiro consenso brasileiro sobre o tema publicado pelo Grupo Brasileiro de Melanoma, em 2003⁹², e também um dos pioneiros na aplicação do MLNS em melanoma de cabeça e pescoço⁹³. A seguir, foi um dos pioneiros no Brasil a aplicar o

conceito do MLNS para câncer de boca, indicação de crescente aceitação nos dias de hoje^{68,94}, e na aplicação do MLNS para câncer de tireoide.

Nos relatos anteriores, o local de injeção do radioisótopo, intra ou peritumoral, não influenciou o índice de detecção de LNS¹³. Nessa casuística optou-se por realizar injeção intratumoral, pois, em alguns tumores maiores, o nódulo pode ocupar quase a totalidade do lobo, não sobrando local para injeção ao redor do tumor, o que aumentaria o risco de extravasamento do radiofármaco. Carcoforo e colaboradores inicialmente faziam injeção peritumoral do radiofármaco em casos de CDT, mas, em seguida, para se obter uma melhor visualização, passaram a aplicar o radiofármaco no interior do tumor⁷⁸.

A linfocintilografia foi realizada após a injeção do radiofármaco, quando feita na véspera da cirurgia, e forneceu imagens úteis quanto à localização do LNS, principalmente quando havia drenagem para cadeias cervicais laterais.

A média da dose de radiofármaco empregada foi maior nas injeções realizadas na véspera da cirurgia, para que a contagem dos linfonodos não se dissipasse até o dia seguinte. Esse método é aplicado rotineiramente para MLNS de outras neoplasias no serviço. Não houve diferença entre a média do número LNS encontrados no nível VI ou em cadeias laterais em função do momento da injeção do radiofármaco ou em função da dose injetada. Isso mostra que a injeção pode ser realizada no dia da cirurgia ou no dia anterior, desde que a dose seja ajustada, com maior dose quando a injeção for no dia anterior.

Dos 40 MLNS realizados, 4 não apresentaram drenagem linfática após

a injeção do radiofármaco. Nesses 4 MLNS a média do maior diâmetro do tumor primário foi 3 vezes maior do que aqueles com drenagem. Além disso, três deles são os maiores tumores da casuística. Portanto, tumores primários maiores, apesar da literatura associá-los com maior risco de metástase, tiveram nessa casuística, maior chance de falha na drenagem. Este fato pode estar associado à injeção central do radiofármaco, onde os vasos linfáticos podem estar obstruídos por invasão de células neoplásicas, o que dificulta a migração do radiofármaco.

A correlação entre diâmetro e número de linfonodos foi outro achado que corrobora a hipótese de dificuldade de drenagem linfática do radiofármaco em tumores maiores. Verificou-se que, quanto maior o diâmetro do tumor primário, menor o número total de LNS encontrados. Os tumores maiores tiveram também menor drenagem para cadeia cervical lateral do que os tumores menores.

Dificuldade de drenagem para o LNS e maior risco de falso negativo ocorrem em outras neoplasias quando o MLNS é utilizado para tumores localmente avançados, como no MLNS para tumores de boca, que é mais eficaz se realizado para tumores primários, em estágio inicial⁹⁴.

Alguns autores advogam que o uso do corante azul, em conjunto com o radiofármaco, aumentaria o índice de detecção do LNS. Uma vantagem do radioisótopo é que ele pode ser injetado no pré-operatório, o que elimina o risco de ruptura dos vasos linfáticos da tireoide durante a dissecação inicial, o que poderia atrapalhar a drenagem do azul que é injetado no intraoperatório. Além disso, a injeção do azul no intraoperatório geralmente é guiada pela palpação, e não pela ultrassonografia, como a injeção do radiofármaco, que

é feita no pré-operatório. A injeção guiada pelo exame de imagem permite maior segurança de que foi feita no local correto, principalmente em tumores menores, diminuindo assim o risco de extravasamento. Não seria possível injetar o azul também no pré-operatório, porque o corante apresenta drenagem rápida e permanece pouco tempo dentro dos linfonodos, sendo mais provável não estar mais presente após a tireoidectomia, que é realizada antes de se iniciar a procura pelo LNS. O radioisótopo permite ainda uma melhor localização do LNS de compartimento lateral¹³, pois o sinal sonoro da sonda gama é suficiente para guiar a dissecação enquanto que o uso do corante azul implica na necessidade de uma dissecação maior das estruturas para visualizar qual linfonodo está corado. Nessa casuística se utilizou, no início, o mesmo protocolo usado em casos de melanoma e em câncer de boca do serviço, que consiste na injeção do radiofármaco no pré-operatório e do azul patente no intraoperatório. O corante azul, no entanto, causou algumas dificuldades técnicas como o seu extravasamento, o que atrapalhou a identificação das estruturas, e até a coloração em azul da glândula paratireoide, retirada por ter sido confundida com um linfonodo sentinela.

Esta confusão de linfonodos com paratireoides é descrita na literatura³⁹. Após os primeiros casos optou-se por usar apenas o fitato pois os estudos científicos mostraram índices altos de localização do LNS apenas com o uso da técnica com radiofármaco e sonda gama, semelhantes ao método em que se associa o uso do radiofármaco com corante azul, e melhor que apenas o azul¹⁷.

Mesmo após o uso apenas de radiofármaco, no entanto, 2 nódulos foram identificados no intraoperatório como LNS e que eram, na realidade, paratireoides no exame anatomopatológico. Isso pode ser uma desvantagem do método, pois pode induzir o cirurgião a retirar glândulas paratireoides normais, mas, ainda assim, com risco menor do que o ECC.

Vários artigos científicos foram publicados com a descrição da técnica do MLNS para câncer de tireoide. Existem 3 metanálises sobre o assunto^{13,17,74}. A principal comparação das metanálises diz respeito à técnica do MLNS. A grande maioria dos trabalhos usou apenas o corante azul para mapear o LNS, por acreditar que a proximidade do local de drenagem dificultaria muito o uso do radiofármaco, devido ao efeito *shine*. Nas 2 metanálises maiores e mais recentes, apenas 6 estudos que utilizaram o radiofármaco foram incluídos^{13,17}, sendo que em 2 desses estudos o radiofármaco foi utilizado em conjunto com o azul, enquanto 18 estudos utilizaram apenas o corante azul no mapeamento. Em todas as metanálises a conclusão foi a mesma, de que o uso apenas do azul é menos eficaz para se detectar o LNS do que quando se utiliza o radiofármaco sozinho ou em conjunto com o corante azul. O índice de detecção do LNS reportado apenas com azul foi de 83%, e com o uso de radiofármaco de 96 a 98%, portanto um índice de detecção 13% maior⁷⁴. Nesta casuística, com uso de radiofármaco, o LNS foi detectado em 94,5% dos MLNS. A necessidade de uso de uma técnica radioguiada para o MLNS já havia sido constatada em outros tumores sólidos, nos quais o uso do radiofármaco se tornou consenso, com ou sem o uso concomitante do azul. A técnica

combinada pode ajudar, mas o uso do radiofármaco é indispensável para melhorar a detecção e a acurácia do método⁹².

Algumas desvantagens do método de MLNS foram a necessidade de se associar exame de medicina nuclear no momento da cirurgia, que é uma tecnologia disponível na maioria dos centros que tratam oncologia, mas não em todos os centros em que se trata o CPT, e a curva de aprendizado necessária para realizar o MLNS, envolvendo uma equipe multidisciplinar, em que participam a equipe de cirurgia, equipe de medicina nuclear e patologista especializados.

Nessa casuística não foi realizado exame de congelação, pois os pacientes seriam submetidos, pelo protocolo, a esvaziamento de qualquer modo. Seguindo essa linha de pesquisa, o autor pretende implementar - no próximo protocolo - o uso do MLNS com exame de congelação para se determinar a necessidade de esvaziamento no mesmo ato cirúrgico, o que seria uma alternativa atraente à indicação do esvaziamento eletivo de compartimento central. Na literatura estudada, o exame de congelação apresenta falso negativo de 5 a 12% em se detectar as metástases linfonodais no CPT^{17, 83}.

6.2. DISCUSSÃO RELATIVA À CASUÍSTICA

Nessa casuística quase 90% dos pacientes eram do gênero feminino, com uma proporção de 8,5:1 entre mulheres e homens, com média de idade

de 46,6 anos²⁰⁻⁷⁰, o que é compatível com o perfil dos pacientes com CPT relatado na literatura estudada¹.

Nos casos de diagnóstico pré-operatório de tumor bilateral optou-se por uma injeção em cada lado, o que ocorreu em 2 casos, por isso, dos 38 pacientes programou-se a realização de 40 mapeamentos.

Dos 40 MLNS, os 4 que não tiveram drenagem linfática do radiofármaco foram excluídos da análise final da acurácia. Dos 36 MLNS com drenagem, 2 não tiveram confirmação do CPT e também foram excluídos da análise de acurácia, mas foram mantidos na análise de efetividade da técnica, uma vez que a drenagem linfática para linfonodos ocorre também em doença benigna.

A presença de metástases no LNS se associou a dosagens maiores de tireoglobulina estimulada no pós operatório. O grupo de pacientes com LNS positivo, apresentou mediana de tireoglobulina maior e menor frequência de tireoglobulina estimulada negativa. Essa relação do nível de tireoglobulina estimulada e do estado do linfonodo sentinela já foi descrita para tumores de baixo risco⁵³ e isso pode ser um indicativo de que o LNS teria valor prognóstico importante e poderia até ser utilizado para indicar tratamento adjuvante com radioiodoterapia, do mesmo modo que o nível de tireoglobulina já é utilizado.

As complicações não tiveram nenhuma relação com a presença de LNS metastático nem tão pouco com a quantidade total de LNS encontrados. A frequência de complicações dessa casuística foi compatível com aquela descrita na literatura, relativa à realização de tireoidectomia total com esvaziamento de compartimento central. A paralisia temporária do

nervo laríngeo inferior foi descrita como maior quando se associava o ECC à tireoidectomia total, em alguns trabalhos retrospectivos, mas estudos de metanálise mostraram que essa diferença não era estatisticamente significativa. Quando se fazia a procura sistemática da paralisia pós-operatória com laringoscopia, do modo como foi feito nesse estudo, e que é rotina no serviço onde os pacientes foram operados, o diagnóstico de paralisia foi mais frequente⁶³.

A principal complicação descrita nos ECC é o hipoparatiroidismo temporário, devido à retirada, em conjunto com o espécime do esvaziamento, de paratireoides que se confundem macroscopicamente com linfonodos, e também por desvascularização³⁶. Após a avaliação histológica dos esvaziamentos desse estudo, 29 nódulos, que na macroscopia pareciam linfonodos, eram, na verdade, glândulas paratireoides³⁹. Esse fato ajuda a explicar o risco aumentado de hipoparatiroidismo no ECC, e também a possibilidade de se retirar uma paratireoide ao acreditar que se trata de um linfonodo sentinela.

Na presente casuística não foi possível avaliar as complicações apenas do procedimento de MLNS, pois pelo protocolo o ECC sempre foi realizado. Entretanto, é possível inferir que a principal complicação do ECC, que é o hipoparatiroidismo, seria menor no MLNS, pois apenas 3 de um total de 32 (9,4%) paratireoides retiradas acidentalmente foram pelo MLNS, enquanto que as restantes (90,6%) foram removidas com o espécime do ECC, um risco 9,6 vezes maior de retirada no ECC *versus* MLNS.

Estudos futuros contemplando apenas o MLNS podem avaliar as complicações exclusivas desse procedimento.

Os trabalhos publicados na literatura descrevem que os fatores de risco do tumor primário associados à presença de metástase em LNS são os mesmos descritos nos estudos de ECC eletivo, como presença de invasão angiolinfática, extensão extratireoidiana e tamanho maior do tumor primário⁷⁶. Nessa casuística não encontramos maior frequência de metástase no LNS associadas à extensão extratireoidiana ou a tumores maiores. O recrutamento de apenas casos cN0, excluindo os N1 clínicos, pré-requisito para indicar o MLNS, pode ter sido um fator determinante para isso. Apenas a presença de invasão vascular no tumor primário foi correlacionada com as metástases nessa casuística.

6.3. ACURÁCIA DO MLNS

Em 49% dos mapeamentos houve LNS positivo para metástase de carcinoma papilífero. Desses, metástases adicionais para linfonodos não sentinelas foram encontradas em 56%. Quando o LNS foi negativo apenas um caso apresentou metástase em LNNS.

Para calcular a acurácia do MLNS em detectar metástase, foi feita comparação de seus resultados com o padrão-ouro, que é o produto do esvaziamento linfonodal (LNS e LNNS). Houve 1 falso negativo, que corresponde ao caso de LNS negativo para metástase na presença de outros linfonodos positivos no compartimento central. Nesse caso, o tecido nodular com captação de radiação designado como sentinela era

representado por fragmentos de timo no exame anatomopatológico final. Esse paciente foi o único da casuística que apresentou recorrência linfonodal em cadeia lateral (contralateral). Portanto, a recorrência ocorreu no lado não esvaziado inicialmente.

A sensibilidade do método foi de 94,4%, com especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 94,1%. A acurácia do MLNS em detectar metástases linfáticas em CPT foi de 97,1%. Esses resultados são comparáveis aos melhores resultados publicados na literatura pesquisada, embora poucos estudos com uso de radiofármaco tenham realizado o cálculo da acurácia, devido, talvez, a necessidade de se associar o ECC para esse fim. Na metanálise de Balasubramanian e colaboradores¹⁷, que reuniu 24 estudos, apenas em 15 deles a acurácia do MLNS foi avaliada. Desses 15, no entanto, em 13 se utilizou apenas o corante azul, e a sensibilidade do LNS nesse grupo foi 91,6%, especificidade 100%, acurácia de 95,8%, com índice de falso negativo de 7,7%. Dois estudos da metanálise utilizaram o radiofármaco, associado ou não ao azul, um com sensibilidade de 67%, especificidade de 100%, com acurácia de 88%, e falso negativo de 16%, e o outro estudo, com 25 pacientes, com sensibilidade de 100%, especificidade de 100%, acurácia de 100% e falso negativo de 0%. Essa variabilidade da acurácia pode ser devida à variabilidade das técnicas e curva de aprendizado do MLNS em tireoide. Nessa casuística procurou-se aproveitar a experiência da equipe com o MLNS de outras neoplasias, utilizando protocolo semelhante, aliada à experiência em cirurgias da tireoide e pescoço, para padronizar a técnica, e isso pode ter sido um dos motivos da alta acurácia comparada a alguns

trabalhos já publicados.

A média da razão de positividade de linfonodo sentinela foi maior do que a média da RP para linfonodos não sentinelas e isso é mais um indicativo, além da alta acurácia, de que o conceito do LNS se aplicaria ao CPT, como em outros tumores sólidos, uma vez que quando a metástase linfática está presente, é mais provável que ela se encontre no linfonodo sentinela do que em qualquer outro linfonodo da cadeia cervical.

Devido a essa alta acurácia do MLNS, ele poderia ser empregado no lugar do ECC.

6.4. RE-ESTADIAMENTO PELO MLNS

Para avaliar o estadiamento dos pacientes após o tratamento, dos 38 casos, 2 foram excluídos da análise, pois não tiveram o diagnóstico de câncer confirmado.

Após o procedimento cirúrgico, e baseado no estado final dos linfonodos cervicais, o “upstaging” da cadeia linfonodal ocorreu em 50% dos casos, e o “upstaging” do grupo de estadiamento (III ou IV) em 25%. Essa diferença ocorreu porque a classificação nos grupos de estadiamento levam em conta a idade do paciente, e nessa casuística a presença de metástase em LNS foi mais comum em pacientes mais jovens.

O estágio N final baseado apenas no MLNS foi avaliado para 33 pacientes, pois dos 36 pacientes com câncer, 3 não tiveram drenagem

alguma (na verdade, 4 MLNS não tiveram drenagem, mas em um deles o paciente teve drenagem de um dos lados injetado, pois era um tumor bilateral). O “upstaging” final dos pacientes, baseado apenas no resultado dos MLNS efetivos, foi de 49%. Esse número indica que MLNS conseguiu fornecer a mesma informação que o ECC sobre o real estadiamento dos tumores de tireoide. Na verdade, se apenas o ECC tivesse sido indicado sem o MLNS, a informação de metástases das cadeias laterais teria sido perdida nessa casuística, e o estadiamento pN teria sido pN1a em 17/36 (47,2%). O “upstaging” ainda é semelhante ao conseguido pelo MLNS, mas todos re-estadiados para pN1a, e nenhum caso pN1b. Portanto, podemos considerar que o MLNS foi pelo menos tão eficaz quanto o ECC para estadiar corretamente a cadeia cervical central, com a vantagem potencial de não apresentar os mesmos índices de complicações.

6.5. PADRÃO DE DRENAGEM NO MLNS

Em 97% dos mapeamentos, o linfonodo sentinela foi localizado no compartimento central. O LNS foi localizado também na cadeia lateral em 33%, e em um caso houve drenagem para compartimento lateral sem drenagem concomitante no compartimento central. Outro paciente apresentou drenagem central e lateral, mas metástase apenas no LNS lateral. Casos assim, chamados *skip metastases*, são descritos em frequência variada na literatura estudada, sendo que o MLNS tem a

vantagem de detectar essas drenagens não usuais para cadeia lateral no momento do tratamento inicial⁸². Na verdade, o MLNS mostra que o que ocorre na chamada *skip metastases*, que significa literalmente metástase que salta, ou pula, pode ser uma drenagem não usual de vasos linfáticos para linfonodos em posição diferente da habitual, e não exatamente um "pulo" de linfonodos de compartimento central.

A comparação da localização do tumor primário no interior da glândula tireoide à ultrassonografia, com a localização do LNS nas cadeias linfáticas cervicais, mostrou que o tumor em qualquer posição pode apresentar drenagem para cadeia central ou lateral. Tumores do istmo e terço médio drenaram mais para o compartimento central, enquanto os tumores dos polos (inferior e superior) tiveram drenagem central e lateral em igual proporção. Na literatura foi estudada a relação entre o local da metástase e o local do tumor dentro da tireoide. Um estudo japonês no qual todos os pacientes foram submetidos ao esvaziamento central e lateral, mostrou que tumores do istmo, terço médio e inferior do lobo tireoidiano enviam metástases mais frequentemente para o compartimento central, enquanto tumores do terço superior tendem a se espalhar para cadeia lateral ipsilateral⁷⁹. Na série de Carcoforo e colaboradores, no entanto, a posição do tumor dentro da tireoide não se relacionou com o local do LNS ou da metástase linfonodal⁷⁸.

6.6. PERSPECTIVAS

A alta frequência de metástases no CPT, e sua influência no prognóstico e SLR, levantou o debate sobre o ECC eletivo, mas há pouca evidência para justificar esse procedimento em todos os pacientes. Esse estudo mostrou que o conceito do LNS se aplica ao CPT exatamente como em outras neoplasias sólidas, e que o MLNS apresenta uma excelente acurácia em detectar metástases linfáticas, comparável ao ECC, mas com a vantagem de estadiar também o compartimento lateral, e ainda com o potencial de oferecer menor risco de hipoparatiroidismo.

Outros estudos são necessários para verificar a validade externa dos dados obtidos, além de avaliar se o MLNS terá efeito em aumentar a SLR, com uma morbidade aceitável. No entanto, é possível considerar que o MLNS, por ter sido factível para detecção de metástase no CPT com alta acurácia, pode ser uma alternativa segura para que seja oferecido tratamento mais individualizado em cada caso, ao minimizar o risco de não diagnosticar uma eventual disseminação metastática no tratamento inicial, sem expor aqueles que não tem metástase às complicações do ECC.

Novas perspectivas para o MLNS em CPT são a sua aplicação em conjunto com o exame de congelação intraoperatória que permitirá indicar o ECC só em casos de LNS positivo, além do potencial para sua utilização como fator prognóstico no CPT, seja para indicar tratamento adjuvante ou recomendar a frequência ainda mais adequada do seguimento no pós operatório.

Desse modo, baseado na experiência obtida nesse estudo, é possível propor uma padronização da técnica de MLNS em casos de CPT cN0, para futuros estudos e aplicação prática:

- 1- Injeção intratumoral de radiofármaco guiada por ultrassonografia;
- 2- Cintilografia pré-operatória;
- 3- Pesquisa do LNS com sonda gama após tireoidectomia total;
- 4- Exame de congelação intraoperatória do LNS;
- 5- Esvaziamento do nível onde foi localizado o LNS quando positivo.

Por fim, a realização do MLNS em conjunto com a medida do eventual foco metastático no interior do LNS poderá ser empregada para melhor classificar os pacientes de CPT segundo os fatores de risco para recorrência preconizada pela ATA.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- 7.1. A técnica de mapeamento do linfonodo sentinela, utilizada nos pacientes com carcinoma papilífero da glândula tireoide, foi efetiva efetiva em 95% dos procedimentos realizados;
- 7.2. A acurácia do mapeamento do linfonodo sentinela em diagnosticar as metástases linfáticas cervicais no carcinoma papilífero da tireoide foi de 97%;
- 7.3. O mapeamento do linfonodo sentinela re-estadiou os portadores de carcinoma papilífero da glândula tireoide, classificados clinicamente como N0, para pN positivo em 49% da casuística.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO A

1. Cópia da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP, parecer nº484.055) do Hospital Municipal Dr Mario Gatti - Campinas, pela Plataforma Brasil.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validade do mapeamento do linfonodo sentinela na detecção de metástase linfática cervical do carcinoma papilífero da glândula tireóide.

Pesquisador: Jose Higino Steck

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21690213.9.0000.5453

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: HOSPITAL MUNICIPAL DR MARIO GATTI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 484.055

Data da Relatoria: 21/11/2013

Apresentação do Projeto:

O Mapeamento do Linfonodo Sentinela (MLNS) é largamente utilizado em pacientes com Melanoma cutâneo, Câncer de mama e outras neoplasias malignas sólidas para estadiar essas doenças. Mais recentemente tem aumentado o interesse pelo uso do MLNS em pacientes com Carcinoma Papilífero de tireóide (CPT) sem metástases linfáticas detectáveis clinicamente, devido a alta frequência de metástases ocultas nesses pacientes. O MLNS pode evitar o Esvaziamento linfático do compartimento central (ECC) em pescoços patologicamente sem metástase (estadio N0) e suas complicações. Mesmo que não se planeje o ECC eletivo, o MLNS pode também ser usado para estadiar adequadamente o pescoço, e indicar tratamento posterior com radioiodoterapia em casos com metástases.

Como hipóteses foram apontadas: 1- O conceito de linfonodo sentinela se aplica ao carcinoma de tireoide como em outras neoplasias 2- O MLNS melhora o estadiamento do carcinoma de tireoide.

Objetivo da Pesquisa:

- 1- Verificar se o conceito do LNS se aplica ao CPT, como em outros tumores sólidos, para predizer o estado dos linfonodos das cadeias cervicais;
- 2- Verificar se o MLNS pode mudar o estadiamento dos pacientes com com CPT estadiados

Endereço: Av. Prefeito Faria Lima, 340

Bairro: Parque Itália

CEP: 13.036-902

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3772-5794

Fax: (19)3772-5745

E-mail: cephmmg@gmail.com

Continuação do Parecer: 484.055

inicialmente como N0;

Objetivo Secundário:

Verificar os locais mais comuns de LNS metastático em relação ao local do tumor primário dentro da tireóide

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os desconfortos e riscos esperados nos procedimentos rotineiros são aqueles inerentes ao tratamento habitual dos portadores de carcinoma papilífero da tireóide. Para o mapeamento do linfonodo sentinela, os riscos esperados são semelhantes aos já conhecidos para os portadores de melanoma submetidos ao referido procedimento de forma rotineira. Os riscos são mínimos, relacionados apenas a probabilidade de reação adversa a medicamentos (incluindo reação alérgica), uma vez que se injeta radiotraçador. Não existe dano ou risco

algum para o paciente nas doses de radiação habitualmente utilizada nos procedimentos diagnósticos de medicina nuclear.

Segundo análise: o projeto e os métodos testados e utilizados de nada acrescentam em riscos aos pacientes, pois são de fácil aplicabilidade e já são métodos largamente empregados em outras patologias como Melanoma e Ca de mama com sucesso e resultados que mudaram (por analogia e conseqüente) o tratamento dessas patologias, minimizando os procedimentos cirúrgicos e, de certa forma poupando os pacientes a procedimentos cirúrgicos desnecessários, sem perder a eficácia no estadiamento e tratamento dessas neoplasias. Nesse estudo visa-se exatamente isso, evitar posteriormente esvaziamentos cervicais centrais supostamente desnecessários e, que tem morbidade maior principalmente no que se refere à riscos de lesão de nervos recorrentes e extirpação indevida de glândulas paratireóides. Eticamente não existem riscos aumentados ao paciente já que fica claro no estudo que mesmo identificado e retirado o Linfonodo Sentinela, todos os pacientes vão ser submetidos ao esvaziamento cervical central ipsilateral ao lobo com a neoplasia e, esse procedimento é o aplicado atualmente, sendo assim eles não estarão sendo deixados de se submeter à cirurgias atualmente realizadas e, por conseqüente, não estarão se expondo à um suposto sub-tratamento pelo método empregado no Projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes com diagnóstico pré-operatório de CPT e com indicação de tratamento cirurgico serão submetidos a injeção pré ou intra operatória de radiofarmaco (Fitato marcado com Tc99) intra ouperitumoral. Apos a injeção será realizada a Tireoidectomia Total para diminuir a radiação de fundo e facilitar a detecção do LNS. Depois da TT o LNS será localizado com uso de um gamma

Endereço: Av. Prefeito Faria Lima, 340

Bairro: Parque Itália

CEP: 13.036-902

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3772-5794

Fax: (19)3772-5745

E-mail: cephmmg@gmail.com

HOSPITAL MUNICIPAL DR. MÁRIO GATTI

Continuação do Parecer: 484.055

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A linguagem contém muitos termos específicos, que necessitam ser explicados para que fique claro e fácil de ser entendida por pessoas que não são da área. Contempla todos os procedimentos que serão realizados e se explica sobre os riscos e benefícios da pesquisa, objetivos e que cita o direito do paciente de retirá-lo a qualquer tempo sem prejuízo do seu tratamento. Não consta telefone de acesso ao pesquisador fora da instituição.

Recomendações:

Recomenda-se simplificar a linguagem do TCLE e acrescentar o telefone pessoal do pesquisador. A folha de rosto só consta a assinatura do pesquisador e deverá ser substituída por outra que conste a assinatura do responsável do hospital que no caso é Dr. José Mauricio, do hospital de ensino. As pendências deverão ser inseridas na plataforma no prazo de até 60 dias.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto foi avaliado por um especialista "ad hoc" que declarou que a pesquisa não apresenta qualquer impedimento ético, não representa maiores riscos ou danos aos pacientes que os habituais referentes ao tratamento. Segundo o especialista poderá ser aprovado sem pendências éticas.

As pendências solicitadas como o telefone pessoal do pesquisador no TCLE, redijir em uma linguagem mais clara e correção da assinatura do folha de rosto e foram cumpridas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Prefeito Faria Lima, 340

Bairro: Parque Itália

CEP: 13.036-902

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3772-5794

Fax: (19)3772-5745

E-mail: cepmmg@gmail.com

HOSPITAL MUNICIPAL DR.
MÁRIO GATTI

Continuação do Parecer: 484.055

CAMPINAS, 09 de Dezembro de 2013

Assinador por:
ADILSON MICHELONI
(Coordenador)

Endereço: Av. Prefeito Faria Lima, 340

Bairro: Parque Itália

CEP: 13.036-902

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3772-5794

Fax: (19)3772-5745

E-mail: cepmmg@gmail.com

2. Cópia da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (projeto número 136/14) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **05.05.14** tomou ciência do Projeto nº **136/14** intitulado “**Validade do mapeamento do linfonodo sentinela na detecção de metástase linfática cervical do carcinoma papilífero da glândula tireóide**”, vinculado à pós-graduação do Departamento de Cirurgia , que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal Dr. Mario Gatti.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Cláudio Roberto Cernea

Pesquisador(a) Executante : José Higino Steck

CEP-FMUSP, 05 de Maio de 2014

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8.2. ANEXO B

Tabela A 1 - Dados clínicos pré-operatórios

n	Gen	Id	Etnia	Queixa	Antec RT	PAAF Tir	US lobo	US (mm)	US local
1	1	34	1	0	0	6	1	12	3
2	1	54	1	0	0	6	2	25	1
3	1	28	1	5	0	5	1	5	2
4	1	25	1	4	0	5	3	20	0
5	1	38	1	4	0	6	2	15	2
6	1	24	1	0	0	5	1	27	2
7	1	33	1	5	1	6	2	26	2
8	1	38	1	0	0	5	2	6	2
9	1	22	1	0	0	6	1	13	1
10							2	6	2
11	1	36	1	0	0	6	1	20	
12							2	11	2
13	1	47	1	0	0	6	2	14	
14	1	27	1	0	0	6	1	9	2
15	1	73	1	0	0	6	1	13	
16	1	76	1	5	0	5	2	16	2
17	1	46	1	0	0	6	1	9	
18	1	64	1	0	0	6	1	21	1
19	1	47	1	0	0	6	2	10	
20	2	20	1	0	0	6	2	6	2
21	1	37	1	0	0	6	1	8	
22	1	35	1	0	0	5	1	13	2
23	1	35	1	5	0	6	1	16	2
24	2	42	1	5	0	5	2	10	2
25	2	61	1	5	0	6	2	37	2
26	1	57	1	5	0	5	1	25	3
27	1	31	1	5	0	5	1	16	3
28	1	30	1	5	0	6	2	16	2
29	1	58	1	5	0	6	2	11	3
30	1	28	1	5	0	6	1	9	3
31	2	56	1	5	0	5	1	17	2
32	1	62	1	5	0	5	1	10	3
33	1	52	1	5	0	6	2	7	3
34	1	28	1	0	0	6	2	18	3
35	1	53	1	0	0	6	2	5	2
36	1	60	1	5	0	6	2	4	
37	1	46	1	5	0	6	2	12	1
38	1	54	1	5	1	6	2	14	2
39	1	50	2	0	0	6	1	15	3
40	1	50	1	0	0	6	2	10	3

LEGENDA:**n** = número do caso;**Gen** (gênero):

1=feminino;

2=masculino;

Id = idade em anos;**Etnia**: 1=branco,

2=pardo,

3=negro,

4=amarelo;

Queixa: 1=disfagia/odínofagia;

2=disfonia;

3=dispneia;

4=aumento da tireoide;

5=nódulo cervical;

6=aumento do volume cervical;

7=outras.

Antec RT (antecedente de radioterapia):

0=sem antecedente;

1=com antecedente.

PAAF tir (punção aspirativa por agulha fina do tumor tireoideo): 1=Bethesda 1; 2=Bethesda 2, etc.**USG lobo** (localização do nódulo ao exame ultrassonográfico):

1=lobo direito;

2=lobo esquerdo;

3= istmo.

USG mm = diâmetro do maior nódulo suspeito ao exame ultrassonográfico;**USG local** (localização do nódulo no lobo):

0=istmo;

1=1/3 superior;

2=1/3 médio.

3=1/3 inferior.

Tabela A 2 – Dados do tratamento cirúrgico e técnica do mapeamento de linfonodo sentinela

n	Hora Inj	Agente tipo	Agente (ml)	Agente (microCi)	Injeção Lobo	Tireoidectomia	LNS TOTAL	LNS nível VI	LNS lateral	Linfad nível VI	Linfad lateral
1	1	3	0,03	600	1	3	4	4	0	1	0
2	1	3	0,04	600	2	3	8	6	2	3	0
3	1	3	0,03	600	1	3	3	3	0	1	0
4	1	2	0,10	400	3	3	3	3	0	4	0
5	1	2	0,10	400	2	3	4	4	0	2	0
6	1	2	0,05	400	1	3	4	3	1	2	0
7	1	2	0,07	400	2	3	1	1	0	4	0
8	1	2	0,05	700	2	3	2	2	0	4	0
9	1	2	0,08	600	1	3	3	3	0	1	0
10	1	2	0,08	600	2	3	3	3	0	2	0
11	1	2	0,05	600	1	3	0	0	0	1	0
12	1	2	0,05	600	2	3	3	3	0	2	0
13	1	2	0,05	600	2	3	3	3	0	2	0
14	1	2	0,05	600	1	3	3	3	0	4	0
15	1	2	0,05	600	1	3	2	2	0	4	0
16	1	2	0,05	600	2	3	3	3	0	2	0
17	1	2	0,05	600	1	3	8	4	4	4	1
18	1	2	0,05	600	1	3	1	1	0	1	0
19	1	2	0,05	600	2	3	5	5	0	4	0
20	1	2	0,05	600	2	3	4	4	0	4	0
21	1	2	0,05	600	1	3	6	3	3	4	1
22	1	2	0,04	700	1	3	5	3	2	4	1
23	1	2	0,04	500	1	3	4	4	0	1	0
24	1	2	0,08	900	2	4	3	3	0	4	0
25	1	2	0,04	600	2	3	0	0	0	1	0
26	1	2	0,04	700	1	3	5	3	2	4	1
27	1	2	0,04	500	1	3	3	3	0	3	0
28	1	2	0,02	400	2	3	0	0	0	4	0
29	1	2	0,07	600	2	3	2	2	0	2	0
30	1	2	0,04	400	1	3	6	4	2	4	0
31	2	2	0,05	600	1	3	3	3	0	4	0
32	1	2	0,04	800	1	3	2	2	0	4	0
33	2	2	0,05	600	2	3	5	3	2	4	2
34	2	2	0,04	800	2	3	3	3	0	2	0
35	2	2	0,05	600	2	3	6	4	2	4	2
36	2	2	0,10	1200	2	3	0	0	0	2	0
37	2	2	0,08	600	2	3	3	0	3	4	2
38	2	2	0,04	900	2	3	2	2	0	4	0
39	2	2	0,04	900	1	3	4	2	2	1	1
40	2	2	0,05	700	2	3	4	3	1	2	2

LEGENDA:**n** = número do caso;**Hora inj** (hora da injeção)

1= no dia da cirurgia,

2=na véspera da operação,

Agente tipo:

0=não realizada,

1=azul patente;

2=fitato com tecnécio;

3=ambos;

Agente (ml): dose do radiofármaco**Agente (microCi):** atividade do radiofármaco**Injeção Lobo** (local da injeção):

1=lobo direito,

2=lobo esquerdo;

3=istmo.

Tireoidectomia:

0=não realizada,

1=menor que lobectomia;

2=lobectomia;

3=tireoidectomia total;

4=maior que tireoidectomia

LNS total (linfonodo sentinela):

Total de LNS designados no intraoperatório;

LNS nível VI :

Total de LNS do nível VI designados no intraoperatório;

LNS lateral:

Total de LNS dos níveis laterais designados no intraoperatório;

Linfad nível VI (linfadenectomia não sentinela):

0=não houve

1=linfadenectomia central ACB (direito)

2=linfadenectomia central ACD (esquerdo)

3=linfadenectomia central ABCD

4=não especificada sub localização

Linfad lateral (linfadenectomia não sentinela lateral):

0=não houve

1=linfadenectomia seletiva lateral D

2=linfadenectomia seletiva lateral E

Tabela A 3 – Características pós-operatórias e dados do seguimento da casuística

n	PCI	RIT	TG estim	TSH pós	TG pós	QT RT	Sequim (meses)	Status global	sobrev livre doença (meses)	local recidiva	Complic NLR	Complic Hipopar
1	1	1		2	1	0	48	1	48	0	0	0
2	1	1	0,2	1	1	0	56	1	56	0	0	0
3	0	0		2		0		1			0	0
4	1	1	3	1	1	0	38	1	38	0	0	1
5	1	1	2,29	2	1	0	49	1	49	0	0	1
6	0	0		1	1	0		1			0	0
7	1	1		1	1	0	44	1	44	0	0	1
8	1	0	1,54	1	1	0	7	1	7	0	0	0
9	1	1	8,2	1	1	0	40	1	40	0	0	0
10												
11	1	1	0,2	1	1	0	48	1	48	0	0	2
12												
13	1	1	11,4	1	1	0	24	1	24	0	0	0
14	1	1		1	1	0	47	1	47	0	1	0
15	1	0	0,1	1	1	0	46	1	46	0	0	0
16	2	1	1,9	1	1	0	36	3	36	0	0	0
17	2	1	24,2	1	1	0	23	1	23	0	0	0
18	2	1	11,5	1	1	0	45	1	45	0	0	0
19	3	1	2,27	1	1	0	40	1	40	0	0	0
20	1	1	2,46	1	1	0	33	1	33	0	0	0
21	1	0	0,1	1	1	0	47	1	47	0	2	0
22	1	1	114	1	1	0	43	1	43	0	0	0
23	1	1		1	1	0	5	1	5	0	0	0
24	1	1		2	1	0	47	1	46	2	0	0
25	1	1		2	1	0	39	1	39	0	0	0
26	1	1	0,1	1	1	0	35	1	35	0	1	0
27	1	0		1	1	0	43	1	43	0	0	0
28	1	1	0,25	1	1	0	43	1	43	0	0	0
29	1	1	6,9	1	1	0	20	1	20	0	0	0
30	1	1		1	1	0	38	1	38	0	1	0
31	1	1	553	1	1	0	37	1	37	0	0	0
32	1	1		1	1	0	33	1	33	0	0	0
33	1	0	0,21	2	1	0	33	1	33	0	0	0
34	2	1	0,73	1	1	0	30	1	30	0	0	0
35	2	1	11,85	2	1	0	31	1	31	0	0	0
36	1	1		1	1	0	3	1	3	0	0	0
37	1	1	2	2	1	0	34	1	34	0	0	0
38	1	1	2,6	2	1	0	29	1	29	0	0	0
39	1	1	5,4	2	1	0	19	1	19	0	0	0
40	1	1	0,48	1	1	0	26	1	26	0	0	0

LEGENDA:

n = número do caso;

PCI (pesquisa de corpo inteiro):

- 0 = não realizada;
- 1 = captação no leito tireoideo;
- 2 = captação locorregional;
- 3 = captação a distância;

RIT (radioiodoterapia):

- 0=não realizada,
- 1=realizada;

TSH pós (no pós-operatório):

- 1=suprimido;
- 2=não suprimido;

TG pós (tireoglobulina no pós-operatório):

- 1=estavel
- 2=ascendente

QT/RT (quimio ou radioterapia no pós-operatório):

- 0=não;
- 1=sim;

Sequim (meses) = seguimento em meses;

Status global:

- 1=vivo,
- 2=morte correlacionada,

3=morte não correlacionada,

vazio=perdido;

Sobrev livre doença (tempo de sobrevivência livre de doença em meses);

Local recidiva:

- 0=sem recidiva
- 1=leito tireoideo;
- 2=cervical lateral;
- 3=hematogênica;
- 4=2 e 3;
- 5=1 e 3.

Complic NLR (complicação relativa ao nervo laríngeo recorrente:)

- 0 = sem complicação;
- 1 = paralisia transitória;
- 2 = paralisia definitiva;

Complic Hipoparater (complicação:

- hipoparateroidismo)
- 0=sem complicação;
- 1=hipoparateroidismo transitório;
- 2=hipoparateroidismo definitivo.

Tabela A 4 – Características anatomopatológicas

n	Tipo histológ.	Papilif. subtipos	Invasão capsula	Extensão extratir	Inv vasc	Inv perineur	Inv linfát	Multicentr	Tireoidite	Diâmetro (mm)
1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	14
2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	23
3										
4	1	1	1	0	0	0	0	1	0	8
5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	15
6										
7	1	2	1	0	1	0	0	1	0	22
8	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4
9	1	1	1	0	1	0	0	1	1	12
10	1	1	0	0	1	0	0	1	1	6
11	1	3	1	1	1	0	0	1	1	22
12	1	3	1	1	1	0	0	1	1	8
13	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7
14	1	1	1	1	1	0	0	0	0	9
15	1	4	0	0	0	0	0	0	0	12
16	1	1	1	1	1	0	0	1	0	15
17	1	3	0	0	0	0	0	1	0	5
18	1	1	1	0	0	0	0	0	0	20
19	1	3	0	0	1	0	0	1	0	9
20	1	1	1	0	1	0	0	1	0	6
21	1	4	0	0	0	0	0	1	1	9
22	1	1	0	0	0	0	0	0	0	10
23	1	3	1	0	1	0	0	1	1	11
24	1	1	1	1	1	0	0	0	0	11
25	1	4	1	1	1	0	0	0	0	36
26	1	1	0	0	0	0	0	0	1	25
27	1	1	0	0	0	0	0	0	1	7
28	1	1	1	1	0	0	0	0	0	30
29	1	3	0	0	0	0	0	1	1	3
30	1	1	0	0	1	0	0	1	0	5
31	1	3	1	1	1	0	0	1	0	16
32	1	3	1	0	0	0	0	1	1	9
33	1	3	0	0	0	0	0	1	0	6
34	1	1	1	0	0	0	0	0	0	24
35	1	3	1	0	0	0	0	0	0	6
36	1	3	0	0	0	0	0	0	0	43
37	1	1	0	0	0	0	0	1	0	11
38	1	4	1	0	0	0	0	0	1	11
39	1	1	0	0	0	0	0	0	0	14
40	1	1	0	0	0	1	1	0	0	9

(continua na próxima pagina)

LEGENDA:

n = número do caso;**Tipo histológico:**

1=carcinoma papilífero,

2=carcinoma folicular;

Papilif subtipos (subtipos do carcinoma papilífero):

1=clássico,

2=de células altas

3=folicular,

4=outros;

Invasão cápsula:

0=ausente,

1=presente;

Extensão. extratir. (extensão extratireóidea):

0=não,

1=sim;

Inv vasc (invasão vascular):

0=não, 1=sim;

Inv perineur (invasão perineural):

0=não, 1=sim;

Inv linfát (invasão linfática):

0=não, 1=sim;

Multicentr (multicentricidade):

0=não, 1=sim;

Tireoidite:

0=não, 1=sim;

Diâm ca (mm) = maior diâmetro do carcinoma em milímetros;

(continuação)

n	LNS total	LNS nível VI	LNS lateral	LNNS VI	LNNS lateral	Total nível VI LNS + LNNS	Total geral LNS + LNNS	pT	pN	M	Estádio TNM
1	1/4	1/4	0/0	6/13	0/0	7/17	7/17	T1b	N1a	0	I
2	2/5	1/4	1/1	8/18	0/0	9/22	10/23	T3	N1b	0	IVA
3	0/3	0/3	0/0	0/13	0/0	0/16	0/16			0	
4	3/3	3/3	0/0	3/6	0/0	6/9	6/9	T1a	N1a	0	I
5	1/1	1/1	0/0	1/10	0/0	2/11	2/11	T1b	N1a	0	I
6	0/4	0/3	0/1	0/17	0/0	0/20	0/21			0	
7	1/1	1/1	0/0	3/3	0/0	4/4	4/4	T2	N1a	0	I
8	0/2	0/2	0/0	0/5	0/0	0/7	0/7	T1a	N0	0	I
9	1/2	1/2	0/0	3/13	0/0	4/15	4/15	T1b	N1a	0	I
10	3/4	3/4	0/0	1/3	0/0	4/7	4/7	T1a	N1a	0	I
11	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	2/2	2/2	T3		0	I
12	1/2	1/2	0/0	2/2	0/0	3/4	3/4	T3		0	
13	0/3	0/3	0/0	0/4	0/0	0/7	0/7	T1a	N0	0	I
14	2/3	2/3	0/0	0/5	0/0	2/8	2/8	T3	N1a	0	I
15	0/2	0/2	0/0	0/4	0/0	0/6	0/6	T1b	N0	0	I
16	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	T3	N0	0	III
17	2/8	0/4	2/4	0/10	0/6	0/14	2/24	T1a	N1b	0	IVA
18	1/1	1/1	0/0	0/2	0/0	1/3	1/3	T1b	N1a	0	IVA
19	3/7	3/7	0/0	0/3	0/0	3/10	3/10	T1a	N1a	0	IVA
20	2/3	2/3	0/0	0/3	0/0	2/6	2/6	T1a	N1a	0	I
21	0/6	0/3	0/3	0/2	0/2	0/5	0/10	T1a	N0	0	I
22	5/5	3/3	2/2	3/3	0/2	6/6	8/10	T1a	N1b	0	I
23	0/10	0/10	0/0	0/12	0/0	0/22	0/22	T1b	N0	0	I
24	0/0	0/0	0/0	1/5	0/0	1/5	1/5	T3	N1a	0	I
25	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	T3	N0	0	III
26	0/7	0/3	0/4	0/6	0/2	0/9	0/11	T2	N0	0	II
27	0/3	0/3	0/0	0/17	0/0	0/24	0/24	T1a	N0	0	I
28	0/0	0/0	0/0	6/14	0/0	6/14	6/14	T3	N1a	0	I
29	0/2	0/2	0/0	0/1	0/0	0/3	0/3	T1a	N0	0	I
30	3/7	3/5	0/2	0/5	0/0	3/10	3/12	T1a	N1a	0	I
31	3/4	3/4	0/0	5/9	0/0	8/13	8/13	T3	N1a	0	IVA
32	0/5	0/5	0/0	0/3	0/0	0/8	0/8	T1a	N0	0	I
33	0/6	0/2	0/4	0/1	0/3	0/3	0/10	T1a	N0	0	I
34	0/3	0/3	0/0	0/7	0/0	0/10	0/10	T2	N0	0	I
35	0/6	0/4	0/2	0/7	0/2	0/11	0/15	T1a	N0	0	I
36	0/0	0/0	0/0	0/7	0/0	0/7	0/7	T3	N0	0	III
37	0/2	0/0	0/2	0/2	0/30	0/2	0/34	T1b	N0	0	I
38	0/2	0/2	0/0	0/7	0/0	0/9	0/9	T1b	N0	0	I
39	0/8	0/4	0/4	0/0	0/6	0/4	0/14	T1b	N0	0	I
40	3/4	2/3	1/1	0/1	0/2	2/4	3/7	T1a	N1b	0	IVA

LEGENDA:

n = número do caso;

LNS total (total de linfonodos sentinelas):

Total de LNS positivos / total de LNS encontrados;

LNS nível VI:

Total de LNS positivos / total de LNS encontrados no nível VI;

LNS lateral:

Total de LNS positivos / total de LNS encontrados nos níveis laterais;

LNNS VI (Linfonodos não sentinelas nível VI):

Linfonodos não sentinelas positivos / total de linfonodos não sentinelas no nível VI;

LNNS lateral (linfonodos não sentinelas cadeia lateral):

Total de LNNS positivos / total de LNNS encontrados nos níveis laterais;

Total nível VI LNS + LNNS:

Total de LNS somados aos LNNS, apenas do compartimento central;

Total geral LNS + LNNS:

Total de LNS somados aos LNNS, do compartimento central e lateral;

pT: classificação do tumor primário (AJCC);**pN:** classificação dos linfonodos;**M:** classificação de metástase hematogênica;**Estágio TNM:** estadiamento TNM (AJCC).

Figura A1 – Distribuição normal do número de linfonodos sentinelas encontrados com o gama probe após injeção de radiofarmaco no carcinoma papilífero da glândula tireoide (coeficiente de skewness = $0,4 \pm 0,4$)

Tabela A 5 – Comparação das características clínicas entre o grupo de doentes com metástase e o grupo de doentes sem metástase para linfonodo sentinela

		Linfonodo sentinela		
		Com metástase	Sem metástase	p
Características clínicas				
	Idade (anos)	37,5 ± 13,6	49,4 ± 13,3	0,015 ^{a*}
	Gênero:			0,500 ^b
	Feminino	48,4% (15/31)	51,6% (16/31)	
	Masculino	66,7% (02/03)	33,3% (01/03)	
	Origem étnica:			0,500 ^c
	Caucasiano	51,5% (17/33)	48,5% (16/33)	
	Mestiço	00,0% (00/00)	100,0% (01/01)	
	Queixa principal:			0,080 ^c
	Nódulo cervical	23,1% (3/13)	76,9% (10/13)	
	Aumento da tireoide	100,0% (02/02)	00,00 (00/00)	
	Sem queixa	63,2% (12/19)	36,8% (07/19)	

a) teste-*t* de Student; b) teste exato de Fisher; c) teste do qui-quadrado de Pearson.

* significante a 0,05.

9. REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* [on-line]. 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664492/>.
2. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6:311-22.
3. Soto Diaz L, Steck JH. Indicações e técnicas do Esvaziamento do Compartimento Central do pescoço no Cancer da Tireoide. In: Volpi EM, Steck JH. *Cirurgia da Tireoide e Paratireoide*. São Paulo: Editora G Press; 2013. P 187-96 .
4. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:536-8.
5. Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:501-8.
6. Sobin LH, Gospodarowicz, M.K. ,Wittekind, C. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.

7. Amdur RJ, Mazzaferri EL. *Essentials of Thyroid Cancer Management*. 1st ed. New York: Springer; 2005.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26:1-133.
9. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
11. Sladden M, Zagarella S, Popescu C, Bigby M. No survival benefit for patients with melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy: critical appraisal of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I final report. *Br J Dermatol*. 2015;172:566-71.
12. Faries MB, Cochran AJ, Elashoff RM, Thompson JF. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I confirms the central role of sentinel node biopsy in contemporary melanoma management: response to 'No survival benefit for patients with melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy: critical appraisal of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I final report'. *Br J Dermatol*. 2015;172:571-3.

13. Kaczka K, Celnik A, Luks B, Jasion J, Pomorski L. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies-a meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2012;63:222-31.
14. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg.* 1998;133:288-92.
15. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Starlinger M, Lind P. Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided surgery in papillary thyroid carcinoma: the sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 1999;24:744-6.
16. Rettenbacher L, Sungler P, Kässmann H, Galvan G, Strasser L. Sentinel lymphadenectomy in papillary thyroid carcinoma by means of preoperative lymph node scintigraphy and intraoperative gamma probe measurement. *Nuklearmedizin.* 2000;39:54-5.
17. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg.* 2011;98:334-44.
18. Hanaoka N, Steck JH. Cirurgia radioguiada da tireoide e paratireoide. In: Volpi E, Steck JH. *Cirurgia da Tireoide e Paratireoide*. 1ª ed. São Paulo: Editora G; 2013.
19. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg.* 2005;71:731-4.
20. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope.* 2011;121:487-91.

21. Lee SK, Lee JH, Bae SY, Kim J, Kim M, Lee HC, et al. Lateral neck sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma, is it really necessary? A randomized, controlled study. *Surgery*. 2015;157:518-25.
22. Puccini M1 MG, Ugolini C, Candalise V, Passaretti A, Bernardini J, Boni G, Buccianti P. Interest of sentinel node biopsy in apparently intrathyroidal medullary thyroid cancer: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:829-34.
23. Takeyama H, Tabei I, Uchida K, Morikawa T. Sentinel node biopsy for follicular tumours of the thyroid gland. *Br J Surg*. 2009;96:490-5.
24. Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid*. 2010;20:465-73.
25. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106:524-31.
26. Chan AC, Lang BH, Wong KP. The pros and cons of routine central compartment neck dissection for clinically nodal negative (cN0) papillary thyroid cancer. *Gland Surg*. 2013;2:186-95.
27. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144:1070-7.
28. Conzo G, Docimo G, Pasquali D, Mauriello C, Gambardella C, Esposito D, et al. Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the

- management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study. *BMC Surg.* 2013;13(2):S3.
29. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, 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. *Thyroid.* 2012;22:1144-52.
30. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1373-80.
31. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:551-60.
32. Choi SJ, Kim TY, Lee JC, Shong YK, Cho KJ, Ryu JS, et al. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma? *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008;1:41-5.
33. Lang BH, Tang AH, Wong KP, Shek TW, Wan KY, Lo CY. Significance of size of lymph node metastasis on postsurgical stimulated thyroglobulin levels after prophylactic unilateral central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3472-8.
34. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:871-8.

35. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, Iizuka K. The accuracy of (18)[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010;34:2564-9.
36. Mamellet E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Suárez C, Pellitteri PK, et al. Impact of prophylactic central neck dissection on oncologic outcomes of papillary thyroid carcinoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1577-86.
37. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid.* 2012;22:347-55.
38. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:650-4.
39. Tavares MR, Cruz JA, Waisberg DR, Toledo SP, Takeda FR, Cernea CR, et al. Lymph node distribution in the central compartment of the neck: an anatomic study. *Head Neck.* 2014;36:1425-30.
40. Ofo E, Thavaraj S, Cope D, Barr J, Kapoor K, Jeannon JP, et al. Quantification of lymph nodes in the central compartment of the neck: a cadaveric study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; Epub ahead of print.

41. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [on-line]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
42. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2013;23:1087-98.
43. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3287-93.
44. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3477-83.
45. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg*. 2011;35:111-21.
46. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:884-7.

47. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:155-63.
48. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, Group EGW. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23:110-9.
49. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
50. NCCN Guidelines. Thyroid Carcinoma [on-line]. 2nd ed. Washington; 2015. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
51. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3668-73.
52. So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*. 2012;151:192-8.

53. Saliba J, Payne RJ, Varshney R, Sela E, Maniakas A, Rahme E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Status Correlates with Postoperative Stimulated Thyroglobulin Levels in Low-risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract.* 2014;20:399-404.
54. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:29-40.
55. Chen Q, Zou XH, Wei T, Huang KS, Sun YH, Zhu JQ. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. *Gland Surg.* 2015;4:288-94.
56. Kim WW, Park HY, Jung JH. Surgical extent of central lymph node dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer. *Head Neck.* 2013;35:1616-20.
57. Lee YS, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Kim IJ, Lee BJ. Clinical implication of the number of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: preliminary report. *World J Surg.* 2010;34:2558-63.
58. Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C, Paladino NC, Fadda G, Salvatori M, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World J Surg.* 2010;34:1214-21.
59. Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid

- cancer staged preoperatively and intraoperatively as N0. *Surgery*. 2011;150:1161-7.
60. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery*. 2010;148:526-31.
61. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope*. 2009;119:1135-9.
62. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2009;63:624-9.
63. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:667-73.
64. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-66.
65. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960;13:77-8.
66. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer J*. 2015;21:3-6.
67. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2:137-43.

68. Balielo EM, Steck JH, Linek MDS, Badino FC, Brandi Filho LA, Paschoal MBN, et al. Viabilidade do linfonodo sentinela para estadiamento do pescoço em carcinoma epidermoide de cavidade oral e orofaringe. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2010;43-7.
69. Povoski SP, Neff RL, Mojzisik CM, O'Malley DM, Hinkle GH, Hall NC, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol*. 2009;7:11.
70. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*. 1994;220:759-67.
71. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res*. 2001;3:109-12.
72. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:292-309.
73. Hao RT, Chen J, Zhao LH, Liu C, Wang OC, Huang GL, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:718-24.
74. Raijmakers PG, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2008;32:1961-7.
75. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschin I. ⁹⁹Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29:321-5.

76. Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann D, Matos P, Ferreira DM, Pereira PS, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:971-9.
77. Balasubramanian SP, Brignall J, Lin HY, Stephenson TJ, Wadsley J, Harrison BJ, et al. Sentinel node biopsy in papillary thyroid cancer--what is the potential?. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:245-51.
78. Carcoforo P, Portinari M, Feggi L, Panareo S, De Troia A, Zatelli MC, et al. Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: a prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surgery*. 2014;156:147-57.
79. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002;131:249-56.
80. Fukui Y, Yamakawa T, Taniki T, Numoto S, Miki H, Monden Y. Sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2001;92:2868-74.
81. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg*. 2004;139:43-5.
82. Chow TL, Lim BH, Kwok SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg*. 2004;74:10-2.
83. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest VI, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well

- differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42:48.
84. Emery RE, Stevens JS, Nance RW, Corless CL, Vetto JT. Sentinel node staging of primary melanoma by the "10% rule": pathology and clinical outcomes. *Am J Surg.* 2007;193:618-22.
85. Orloff LA, Koppersmith RB. American Thyroid Association's central neck dissection terminology and classification for thyroid cancer consensus statement. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142:4-5.
86. Prieto VG, Clark SH. Processing of sentinel lymph nodes for detection of metastatic melanoma. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6:257-64.
87. Dawson B, Trapp RG. *Basic and clinical biostatistics*. 4th ed. Illinois: Norwalk Lange; 2004.
88. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 6th ed. Massachusetts: Duxburg; 2006.
89. Agresti A. *Categorical data analysis*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 1990.
90. Stewart J. *Cálculo*. 4th ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2002.
91. 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;18:127-32.
92. Neves RI, Belford FA, Brandao M, Silva DCP, Jorge D, Parro F, et al. Relatório Final do Consenso nacional sobre Linfonodo Sentinela(LNS) do Grupo Brasileiro de Melanoma. *Acta Oncologica Brasileira.* 2003:499-503.

93. Oliveira-Filho RS, Steck JH, Ferreira LM, Silva AM, Sampaio L, Rezende G, et al. Biópsia de Linfonodo Sentinela em Melanoma de Cabeça e Pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço*. 2002:35-8.
94. Linek M, Steck JH, Volpi EM, Souza A, Balielo E. Mapeamento do linfonodo sentinela para carcinoma epidermoide de cavidade oral T1 e T2: a eficácia é mesma do melanoma cutâneo? *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2011:9-11.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Classificação TNM

Tabela AP 1 – Classificação TNM do carcinoma bem diferenciado da tireoide

Sigla	Característica
T	Tumor primário
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor menor ou igual a 2 cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T1a	Tumor menor ou igual a 1 cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T1b	Tumor maior que 1cm e menor ou igual a 2 cm no maior diâmetro
T2	Tumor maior de 2 a 4 cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T3	Tumor maior de 4 cm no maior diâmetro ou com extensão extratireóidea mínima
T4a	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireóidea moderada
T4b	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireóidea avançada
N	Metástase cervical
Nx	Metástases cervicais não podem ser avaliadas
N0	Sem evidência de metástase cervical
N1a	Com metástases cervicais para nível VI
N1b	Com metástases cervicais para outros níveis
M	Metástase hematogênica
Mx	Metástase hematogênica não pode ser avaliada
M0	Sem evidência de metástase hematogênica
M1	Com metástase hematogênica

FONTE: AJCC, 2010.

Tabela AP 2 – Estadiamento TNM do carcinoma bem diferenciado da tireoide

Estádio	Característica
Estádio I	Paciente menor de 45 anos, qualquer T e N, M0 Paciente de 45 anos ou mais, T1NoM0
Estádio II	Paciente menor de 45 anos, qualquer T e N, M1 Paciente de 45 anos ou mais, T2NoM0
Estádio III	Paciente de 45 anos ou mais, T3NoM0 ou qualquer TN1M0
Estádio IVA	Paciente de 45 anos ou mais, T1-4a e N1M0
Estádio IVB	Paciente de 45 anos ou mais, T4b e qualquer NM0
Estádio IVC	Paciente de 45 anos ou mais, qualquer T e NM1

FONTE: AJCC, 2010.

APÊNDICE B - Cópia do artigo submetido para publicação.

Steck JH, Stabenow E, Bettoni GB, Steck S, Cernea CR. The value of sentinel lymph node mapping in detecting occult neck metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Head & Neck*. 2016.

The value of sentinel lymph node mapping in detecting occult neck metastasis in papillary thyroid carcinoma

Journal:	<i>Head & Neck</i>
Manuscript ID	HED-16-0478
Wiley - Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	20-Apr-2016
Complete List of Authors:	Steck, Jose; ONCCAPE Clinic , Head and Neck Surgery Service Stabenow, Elaine; ONCCAPE, Head and Neck Surgery Bettoni, Gustavo B; ONCCAPE Clinic , Head and Neck Surgery Service Steck, Samuel; ONCCAPE Clinic , Head and Neck Surgery Service Cernea, Claudio R; HC FMUSP, Head and Neck Surgery Service
Key Words:	Thyroid gland, Papillary cancer, Sentinel lymph node biopsy, Lymphatic metastases, Neck dissection

SCHOLARONE™
Manuscripts

Review

The value of sentinel lymph node mapping in detecting occult neck metastasis in papillary thyroid carcinoma

Authors

Jose Higino Steck, MD (corresponding author)
Affiliation
ONCCAPE Clinic
Head and Neck Surgery Service
Address of correspondence:
Av. Andrade Neves, 295
Campinas – SP – Brazil
CEP 13013-160
e-mail: higinosteck@gmail.com
Telephone number: 00 55 19 32361224

Elaine Stabenow, MD PhD
Affiliation
ONCCAPE Clinic
Head and Neck Surgery Service
e-mail: elainestabenow@hotmail.com

Gustavo Baldove Bettoni, medical student
Affiliation
ONCCAPE Clinic
Head and Neck Surgery Service
e-mail: gubettoni@gmail.com

Samuel Steck, medical student
Affiliation
ONCCAPE Clinic
Head and Neck Surgery Service
e-mail: samuelsteck@gmail.com

Claudio Roberto Cernea, MD PhD
Affiliation
HC FMUSP
Head and Neck Surgery Service
e-mail: cerneamd@gmail.com

Running title: Sentinel node mapping and neck metastasis of thyroid carcinoma

Keywords: 1. Thyroid gland; 2. Papillary cancer 3. Sentinel lymph node biopsy 4. Lymphatic metastases; 5. Neck dissection

ABSTRACT

BACKGROUND: Sentinel lymph node mapping (SLNM) has been widely performed in patients with solid neoplasms to stage and to indicate node dissection only in cases with confirmed metastasis. Papillary thyroid carcinoma (PTC) has a high frequency of occult metastasis. The SLNM has the potential to avoid elective neck dissection (CND) and its complications in pN0 patients. The objectives of this study were to evaluate: 1) the accuracy of SLNM in detecting metastasis in PTC; 2) if SLNM could modify the AJCC staging of previously cN0 PTC patients.

METHODS: Forty SLNM were performed prospectively in 38 consecutive cN0 PTC patients, with total thyroidectomy and elective CND. Results of SLNM were compared to CND pathological findings, to verify accuracy of sentinel SLNM.

CONCLUSIONS: For this series of cN0 PTC patients: 1) SLNM accuracy was 97%, 2) SLNM upstaging from cN0 to pN+ was 49%, and to stage III and IVa was 21%.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common endocrine neoplasm, and has shown a global increase in its prevalence in the last 3 decades¹. The incidence of lymphatic metastasis in PTC at initial diagnosis varies from 30% to 90% in different reports^{2,3}, and they are more commonly found in the central compartment. However, most lymph nodes harbor micrometastasis, which are not detectable clinically or radiologically. There is a controversy in the literature about the necessity of elective or prophylactic central compartment neck dissection (CND) in patients classified as cN0 PTC, according to the *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*^{4,5}. The uncertainty about the real impact of this metastasis in the prognosis is one of the reasons of this controversy. In addition, there is an increased risk of postoperative complications related to elective CND, such as hypoparathyroidism³. Therefore, a less invasive method, like sentinel lymph node mapping (SLNM), could be able to evaluate the true pathologic status of clinically normal lymph nodes in these patients.

SLNM has been widely used in patients with cutaneous melanoma, breast cancer and other malignant solid neoplasms to stage them and to indicate lymph node dissection only in cases with histologically proven metastasis. The SLNM has the potential of avoiding CND and its risks to the neck with no metastase (pN0). Even with no previous indication of elective CND, SLNM can be used to stage the neck and to suggest further treatment with radioiodine therapy, if considered necessary by the clinical team. There are some potential advantages of SLNM when compared to elective CND: to avoid the morbidity of CND in

negative necks and to better stage the lateral compartment, when there is lateral drainage.

The objectives of this study were: to verify the accuracy of SLNM in detecting occult neck lymph node metastasis in PTC; and to evaluate if the SLNM could modify the stage grouping of patients with PTC cN0.

MATERIALS AND METHODS

After Institutional Review Board approval, 40 SLNM for PTC in 38 consecutive patients were prospectively evaluated (2 of them with bilateral tumors). Inclusion criteria were: FNA cytology Bethesda V ou VI, clinically N0, evaluated with ultrasonography, in Mario Gatti Hospital in Campinas, Brazil, between 2010 and 2015. The exclusion criteria were: previous neck surgery or radiotherapy, final histopathological exams without thyroid neoplasm confirmation and patients without radioisotope lymphatic drainage after preoperatively injection.

All patients underwent preoperatively intratumoral ultrasound guided injection of a radioisotope (^{99m}Tc phytate) (Figure 1) and total thyroidectomy (to eliminate shine through effect and to facilitate SLN identification).

After total thyroidectomy, the central and lateral compartments were scanned bilaterally with gamma probe Neoprobe 2000®, (*Neoprobe Corporation USA*). The contralateral side was used to quantify the background (BG) radioactivity. Next, nodes that had 3 times or more radioactivity than the BG were located and removed. Other nodes were removed if they reached 10% of the

1
2
3 hottest SLN count (10% rule)⁶. After the completion of the SLNM, an elective
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
CND was performed.

The final histopathological report of the SLN was compared to the final pathology report of the specimen of the CND, in order to verify if SLNM was able to detect occult neck lymph node metastasis in cases with PTC.

The SLN analysis was done through serial sections in paraffin blocks and hematoxylin and eosin staining. After this analysis, patients were classified by TNM system from *AJCC*⁵.

To verify the efectiveness of SLNM in detecting lymphatic metastasis in PTC, the indexes used to evaluate the diagnostic tests were calculated: quantity of false negatives and positives, sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values. The statistical power was calculated using program G*Power 3.0.10, 2008, Universitat Kiel, Germany.

For comparison between the averages of two parametric sample populations, Student test-*t* was used^{7,8}, and for comparison of the frequency the Fisher's exact test^{9,10} with IBM SPSS[®] Statistics 19.0.0, 2010; Illinois, USA, was employed. Statistical significance was defined as $p \leq 0.05$.

RESULTS

SLNM was performed in 38 patients; females were 90% (34/38) of them in a proportion of 9:1. The mean age of the casuistic was 44 ± 15 years (range: 20 - 76).

The FNA biopsy showed 72% (29/40) with malignant findings (Bethesda

VI) and 28% (11/40) suspicious for malignancy (Bethesda V). The histologic final diagnosis confirmed papillary thyroid carcinoma in 95% (38/40).

The primary tumor mean diameter was 14 ± 9 mm (range: 3 a 43 mm). The 38 primary tumors were classified as pT1a: 42% (16/38), pT1b: 24% (9/38), pT2: 8% (3/38), pT3: 24% (9/38), pT4a: 2% (1/38).

In 4/40 (10%) SLN mappings, there was no Tc99 lymphatic drainage, so no SLN was localized. The mean size of these 4 tumors was 33 ± 9 mm, compared to 11 ± 6 mm of the tumors with Tc99 drainage (Student's t-test, $p=0.0001$). The three largest tumors of the sample did not have any Tc99 drainage.

In 35/40 (88%) SLNM, SLN was found in the central neck, and in 12/40 (30%) it was found in the lateral neck. One case showed only lateral SLN. In 4/40 (10%) mappings, SLN was in the level II, 9/40 (23%) in the level III and 2/40 (5%) in the level IV.

Considering the 36 SLNM identified with radioisotope drainage, 2 did not present any lymphoid tissue at the histologic evaluation. Therefore, the SLN was properly identified in 34 of 36 (95%) procedures.

The mean number of SLN identified in each procedure was 4 ± 2 nodes. At the central neck there were 3 ± 2 lymph nodes (range: 1 to 8).

Among the patients who underwent effective SLNM, there were 16/34 (47%) with metastatic SLN in the central neck and 4/12 (33%) in the lateral neck. Considering cases with positive central neck SLN, 9/16 (56%) presented other positive nodes in the CND specimen and 3/16 (19%) showed node metastases

detected at the lateral compartment as well. One patient presented with skip metastasis (positive lateral neck lymph node with no positive central compartment lymph node).

Surgical complications were: vocal fold paralysis in 4/76 (5%) laryngeal nerves at risk, being 3/76 (4%) with temporary paralysis and 1/76 (1%) with definitive paralysis; all paralysis were unilateral. Transient hypoparathyroidism occurred in 3/38 (8%) patients and definitive hypoparathyroidism was observed in 1/38 patients (3%).

There were resected parathyroid glands detected at the final pathology report: only 9% (3/32) were found on SLNM specimens, whereas the other 91% were found on CND specimens. Thus, the risk of inadvertently resected parathyroid glands was 10 times higher in CND specimens, compared to SLNM specimens.

The mean follow-up period was 36 ± 13 months (range: 3 to 56). Minimum follow-up of 24 months was achieved in 83% (30/36) of the cases.

Specific disease survival was 100% and the disease-free survival was $89 \pm 11\%$. Only one patient developed recurrence in contralateral neck after 46 months.

SLNM accuracy

The comparison between SLNM and final pathologic classification of cervical lymph nodes is shown in table 1.

The values used to evaluate diagnostic tests were calculated to determine the diagnostic capability of the SNLM to detect neck node metastases in PTC

(Table 2). The statistical power was 95%.

The false-negative case showed no lymphoid tissue at the histologic SLN specimen. However, microscopically positive metastatic nodes were detected at CND pathology report.

The SLN positivity ratio (PR) was calculated dividing the number of positive SLN by the total number of SLN. PR was obtained for non-SLN too. The mean SLN PR ($35 \pm 7\%$) was higher than the non-SLN PR ($16 \pm 5\%$) ($p=0.031$) (Figure 2).

Upstaging after SLNM

As all patients included in this study were classified as clinically N0, SLNM upstaging was 49% (16/33). Final pN staging, based only upon the SLNM was: 17/33 (52%) pN0; 12/33 (36%) pN1a; 4/33 (12%) pN1b. For CND specimens final N staging were 50% (18/36) pN0 and 50% (14/36) pN1.

The mean age of the patients with positive SLN was 38 ± 14 years, compared to 49 ± 13 years for those with negative SLN (Student's t-test, $p=0.015$). There was a negative correlation between age and positive SLN number (Pearson's correlation coefficient = -0.34, $p=0.039$).

The postoperative staging of the 36 patients with PTC was: stage I, 72% (26/36); stage II, 3% (1/36); stage III, 8% (3/36); stage IVA, 17% (6/36).

DISCUSSION

PTC has a high frequency of occult lymph node metastases in different series², confirmed in the present series as 50%. Although still a subject of controversy, the prognostic value of lymph node metastases was shown in some recent studies, and is taken into consideration for determining the AJCC's TNM staging system, which indicates the mortality risk, and ATA's risk stratification, which indicates the recurrence risk^{5,11,12}. Therefore, there has been a increasing interest in determining the lymph node involvement in PTC to properly stage the patient, trying to decrease the locoregional recurrence rate¹². Ultrasonography of the neck is considered the best method for staging the neck before surgery, but the sensitivity to detect metastasis in level VI when the thyroid gland is still presente is low, 35 to 50%^{13,14}. The most sensitive method to determine the presence of positive nodes in the central compartment in PTC cN0 is CND, which can be performed electively at the same time of thyroidectomy^{15,16}. Some meta-analysis showed a higher recurrence-free survival rate in patients undergoing CND¹⁷. However, there is a controversy in the literature whether the elective CND must be indicated in all patients with PTC, due to increased complications, especially transient hypoparathyroidism. Moreover, not all PTC patients are treated by experienced surgeons, which would be essential to reduce the complication rate. In fact, there are significant discrepancies among different evidence-based guidelines of important societies of experts involved in the treatment of the PTC. Some suggest elective CND only for advanced cases of PTC (T3 and T4), while others recommend it for all cases^{11,18,19}. In the present

study, CND was performed in all patients after SLNM, to compare the SLN status with remaining CND and to properly evaluate its accuracy.

In the present study, SLNM could provide the same information for lymph node staging as CND in PTC, adequately selecting patients which would benefit from CND, with fewer complications. If the SLN was histologically negative, there would be no need to perform CND. On the other hand, if the SLN was positive, the indication for the CND was no longer elective (or prophylactic), but rather therapeutic.

Some features of the central compartment of the neck can lead to greater technical difficulty for SLNM, like the small size of the lymph nodes in the region²⁰, and the proximity of the site of radioisotope injection in the primary tumor. Therefore, the first procedure must be thyroidectomy, to reduce background radioactivity, preventing the so-called shine-through effect of the injection site, which could hide nearby lymph nodes.

There are 3 meta-analyses²¹⁻²³ that evaluated SLNM technique for PTC. The vast majority of the studies employed only blue dye to map the SLN. In the two largest and most recent meta-analyses, only 6 studies using the radioisotope were included^{22,23}. The injection site of the radioisotope, intra or peritumoral, did not have any influence on the SLN detection rate²³. All meta-analyses concluded that using only the blue dye would be less effective for detecting the SLN than the radioisotope, alone or in combination with the blue dye. The techniques using radioisotope had higher detection rates (83% with the blue dye, compared to 96

to 98% with the radioisotope)²¹. In the present study with the use of the radioisotope, the SLN was detected in 94.5% of SLNM.

After radioisotope injection, 4/40 SLNM did not demonstrate any lymphatic drainage. These four patients had an average diameter of the primary tumor 3 times larger than those with lymphatic drainage. Therefore, although larger primary tumors usually have a higher risk of metastasis, in this series they had a greater chance of drainage failure. It is possible that in some of these tumors, the lymphatic vessels were already blocked by neoplastic cells invasion, impairing the migration of the radioisotope. SLN drainage difficulty and increased risk of false negatives have been reported when the SLNM was used for locally advanced tumors from other locations, such as oral cancer²⁴.

SLN accuracy

In 97% of the SLNM, the SLN was located in the central compartment and at lateral compartment in 33%. In one case, there was drainage to lateral compartment without concomitant drainage to the central compartment. Another patient had central and lateral drainage, but metastasis was confirmed only in lateral SLN. Thus, another advantage of SLNM would be to detect these unusual drainage pattern to the lateral compartment at the time of initial treatment (skip metastases)²⁵.

In half of the SLNM, there were proven SLN metastasis. Additional metastases to non-sentinel lymph nodes were found in 56% of CND specimens.

There was one false negative SLN (negative SLN with other positive

lymph nodes in the central compartment). In this patient, the hot SLN contained, in fact, only thymus fragments at the final pathology report. This was the only patient of the series who had lymph node recurrence on the contralateral lateral neck.

Sensitivity was 94.4%, with a specificity of 100%, positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 94.1%. The accuracy of SLNM in detecting lymph node metastases in PTC was 97.1%. These results are comparable to the best data published in the literature, although few authors who reported the use of the radioisotope have been able to calculate the accuracy of the method, as the gold standard of pN status of the whole CND specimen was available in all cases. In the meta-analysis of Balasubramanian et al²², which analyzed 24 studies, the SLNM accuracy was evaluated only in 15. Of these, however, 13 used only the blue dye, and the SLNM sensitivity of this group was 91.6%, 100% specificity, 95.8% accuracy, with a false negative rate of 7.7%. Two meta-analyses evaluated the use of the radioisotope, with or without blue dye, with sensitivity 67%, specificity of 100%, with an accuracy of 88%, and false negative 16%, and another study of 25 patients, with a sensitivity of 100 %, specificity 100%, accuracy of 100% and false negative 0%. This variability of the accuracy can be caused by the use of different techniques and the SLNM learning curve in thyroid surgery. In the present study, the team's experience with the use of SLNM in other cancers, combined with experience in thyroid surgery, may have led to the good accuracy level.

In this series, frozen sections were not performed because, by protocol, all

patients would be subjected to CND anyway. The authors plan to evaluate the efficacy of SLNM with frozen sections to determine the need for CND in the same surgery. In the literature, frozen sections present a false negative rate of 5-12% in detecting lymph node metastases in PTC²².

SLN's positive ratio (PR) was higher (35%) than non-SLN PR (16%), suggesting that the concept of SLN would apply to the PTC similarly as in other solid tumors. When metastasis is present, they would be more likely to be found in the SLN than in any other neck node.

Upstaging

The SLNM could improve thyroid cancer staging, as it had better sensitivity and accuracy than ultrasound. During the surgery, the accuracy of SLNM in detecting lymph node metastasis was the same as the CND, and it was better than intraoperative palpation performed by the surgeon^{22,26}. The presence of positive SLN metastasis in the central compartment increased cN0 patient's staging to pN1a (39%). The SLNM was able to make the diagnosis of occult metastases on the lateral compartment, which is an advantage compared to the elective CND, which only evaluates the central compartment, with the potential to increase the staging cN0 to pN1b when the lateral SLN was positive (11%).

In the presente study, if only CND had been analyzed, lymph node upstaging would be 50%, similar to SLNM upstaging (49%). The CND staging, however, would be only in the central compartment (pN1a). Without SLNM, information of the lateral compartment would have been lost in this series in 11%.

Thus, we considered that the SLNM was at least as effective as the CND to properly stage the central neck, with the advantage of providing information about the lateral compartment.

In this series, it was not possible to assess the complications of the SLNM procedure, because CND was performed in all patients. However, at least in theory, the main complication of the CND, which is hypoparathyroidism, would be reduced in SLNM. In fact, only 3 out of a total of 32 (9.4%) parathyroid glands were removed accidentally by SLNM, while the other (90.6%) were removed in the CND specimen, a 9.6 times greater risk of resection in the CND versus SLNM.

This upstaging in lymph node status could be particularly important in patients older than 45 year-old. In this age group, the AJCC staging would be III or IV in the presence of metastases, with enhanced negative prognostic impact²⁷. In the present series, the upstaging to stage III or IV in this age group was observed in 21% of the cases. Interestingly occult metastases to SLN were found more frequently among young patients; yet, in this age group, they do not affect the AJCC staging.

CONCLUSION

This study showed that the SLN concept applies to PTC just as in other solid tumors. Larger tumors were less likely to have lymphatic drainage. The accuracy of SLNM in detecting cervical lymph node metastases in PTC was 97%. The sensitivity was 94.4%, with a specificity of 100%, positive predictive

value of 100% and a negative predictive value of 94.1%. SLNM upstaging from cN0 to pN+ PTC patients was 49%, and to AJCC stages III or IVa was 21% of the cases. The accuracy was comparable to the CND, but with the advantage of also staging lateral neck compartment, theoretically with less risk of hypoparathyroidism.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

No competing financial interests exist.

REFERENCES

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664492/>.
2. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. Curr Treat Options Oncol 2005;6:311-22.
3. Soto Diaz L, Steck JH. Indicações e técnicas do Esvaziamento do Compartimento Central do pescoço no Cancer da Tireoide. In: Volpi EM, Steck JH, editors. Cirurgia da Tireoide e Paratireoide. São Paulo: Editora G; 2013. p 187-96.
4. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Essentials of Thyroid Cancer Management. New York: Springer; 2005.
5. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2009.

6. Emery RE, Stevens JS, Nance RW, Corless CL, Vetto JT. Sentinel node staging of primary melanoma by the "10% rule": pathology and clinical outcomes. *Am J Surg* 2007;193:618-22.
7. Dawson B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. Illinois: Norwalk Lange; 2004.
8. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Massachusetts: Duxburg Press; 2006.
9. Agresti A. Categorical data analysis. New York: John Wiley & Sons; 1990.
10. Stewart J. Cálculo. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2002.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;26:1-133.
12. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005;71:731-4.
13. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ;193:871-8.
14. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, Iizuka K. The accuracy of (18)[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010; 34:2564-9.

15. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, Sherman SI, Clayman GL. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid* 2012;22:347-55.

16. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:650-4.

17. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* 2013;3:1087-98.

18. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg* 2011;35:111-21.

19. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:155-63.

20. Ofo E, Thavaraj S, Cope D, et al. Quantification of lymph nodes in the central compartment of the neck: a cadaveric study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;Epub ahead of print.
21. Raijmakers PG, Paul MA, Lips P. Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2008;32:1961-7.
22. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 2011;98:334-44.
23. Kaczka K, Celnik A, Luks B, Jasion J, Pomorski L. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies - a meta-analysis. *Endokrynol Pol* 2012;63:222-31.
24. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1395-400.
25. Chow TL, Lim BH, Kwok SP. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg* 2004;74:10-2.
26. Pelizzo MR TA, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschini I. ⁹⁹Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:321-5.
27. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:1070-7.

Table 1 – Comparison between SLNM results with the final pathologic classification of cervical lymph nodes in patients treated for papillary thyroid carcinoma.

pN status	SLN Mapping		Total
	Positive**	Negative**	
pN positive	17 (94%)	1 (6%)	18 (100%)
pN negative	0 (0%)	16 (100%)	16 (100%)
Total	17 (50%)	17 (50%)	34 (100%)

SLN = sentinel lymph node;
pN = pathological status of the cervical lymph nodes;
** Fisher' exact test: p=0.0001.

Table 2 – Diagnostic test evaluation values of the SLNM to detect lymph node metastasis of PTC

	Values
False positive	0
False negative	1
Sensitivity	94%
Specificity	100%
Predictive positive value	100%
Predictive negative value	94%
Accuracy	97%

For Peer Review

APÊNDICE C – Resumos sobre o tema publicados em revistas científicas

1. Steck JH, Volpi EM, Kulcsar MA, Vasconcelos E, Bertelli AM. Is Sentinel Lymph Node Biopsy the Best Method to Stage N0 Neck in Thyroid Cancer? Meeting abstracts from 8th International Conference on Head and Neck Cancer. Arch Otolaringol Head Neck Surgery. 2012.

BACKGROUND: Sentinel Lymph Node (SLN) Biopsy is widely used in Melanoma, Breast Cancer and other solid tumors, to adequately stage these diseases. More recently the interest in SLN biopsy for clinically N0 Papillary Thyroid Cancer (PTC) is increasing due to the high rate of occult metastases in these patients, to avoid unnecessary Central Neck Dissection (CND), a procedure that carries considerable morbidity.

Even if routine elective CND is not planned, SLN biopsy can be used to adequately stage the neck, and to indicate further treatment with radioiodine in cases of lateral neck metastases, for instance.

This study aims to evaluate the effectiveness of an alternative technique of SLN biopsy that avoids the use of preoperative injection of radiolabeled colloid to simplify the procedure, and its efficacy in adequately stage the neck in cases of PTC.

MATERIAL AND METHODS: Thirty-four consecutive patients with clinically N0 PTC, diagnosed by FNA, were submitted to surgery with intraoperative peri-tumor injection of radiolabeled colloid (Fitato Tc99), no blue dye, and no pre-operative lymphoscintigraphy. After injection Total Thyroidectomy was performed to decrease the background radioactivity and facilitate the next step, SLN localization and biopsy with a gamma probe. Finally CND was performed in all patients to compare the results. All specimen were sent to histopathological analysis.

RESULTS: Thirty-one patients (91%) were women, age 22 to 76 years (average 42.3). Tumor size ranged from 0.4 to 3.2 cm (average 1.38 cm). We identified at least one SLN in 32/34 (94%), ranged 1 to 8 per patient (average 3), including 4 cases with bilateral injections. In all patients at least one SLN was located in the Central Compartment, and 3 patients had SLN located in Lateral Neck too. In 17 patients (53%) SLN were positive at serial sections, and 55% of them had additional metastasis on CND. Two of 3 lateral SLN were positive, one of them with no central neck metastases (skip metastases). The presence of lateral metastases upstage PTC tumors to N1b (Stage IVA). Prognostic factors from primary tumor that predicted SLN metastases were vascular, capsular or extra thyroid invasion (85% in the positive SLN group x 33% in the negative SLN group). The SLN biopsy added an average of 12 min to total operative time.

The Sensitivity of SLN biopsy to diagnose lymph node metastases was 95%, with 100% Specificity. Only one False negative occurred (Negative SLN with metastases at CND specimen). The Positive Predictive Value of the SLN biopsy for PTC was 100% and the Negative Predictive Value (NPV) was 94%.

CONCLUSION: This method with only intraoperative injections of radiolabeled colloid is very simple and efficient, with 94% SLN identification rate. SLN Biopsy has great accuracy to stage the Neck in N0 PTC, with 95% Sensitivity and 94% NPV. It is probably the best method to accurately stage the Neck in PTC, and has the additional benefit of avoiding unnecessary Neck Dissections (45% of patients), and to upstage patients with occult lateral neck metastases, who would benefit from further treatment with radioiodine.

2. Steck JH, Linek M, Vasconcelos E, Volpi EM, Kulcsar MA. A Simple method of Sentinel Lymph Node Biopsy can upstage 50% of N0 differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2012.

BACKGROUND: The standard method to detect neck metastases for PTC is preoperative ultrasound, but it has low sensitivity for the central neck. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the most used method to stage the lymphatic basin in melanoma and breast cancer, and its interest for clinically N0 Papillary Thyroid Cancer (PTC) is increasing. This study aims to evaluate the effectiveness of a simple technique of SLN biopsy that avoids the use of preoperative lymphoscintigraphy to simplify the procedure, and its efficacy in adequately staging the neck in cases of PTC.

MATERIAL AND METHODS: Forty patients N0 PTC were submitted to surgery, intraoperative peritumor injection of radiolabeled colloid (Fitato Tc99), and the procedure was total thyroidectomy to decrease the background radioactivity, SLN localization with gamma probe, and central neck dissection (CND). All specimens were sent to histopathological analysis.

RESULTS: Thirty-seven were women (92.5%), with mean age 43. Tumor size ranged from 0.4 to 3.2 cm (average 1.4). We identified at least one SLN in 36/40 (90%), average 3/patient. In all patients, at least one SLN was located in the central neck, and 4 had SLN located in lateral neck too. In 18 (50%), SLN was positive at serial sections, and 55% of them had additional metastasis on CND. Two out of lateral SLNs were positive, one of them with no central neck metastases (skip metastases). The presence of a central SLN metastases upstaged the N0 PTC to N1a (Stage III), and a lateral metastases upstaged tumors to N1b (Stage IVA). The SLN biopsy added an average of 14 min to total operative time. The sensitivity of SLN biopsy to diagnose lymph node metastases was 94%, with 100% specificity. Only one false negative occurred (negative SLN with metastases at CND). The negative predictive value (NPV) was 94%.

CONCLUSION: SLN biopsy for PTC can be done with only intraoperative injections of radiolabeled colloid. SLN Biopsy has a great accuracy to stage the neck in N0 PTC, with 94% Sensitivity and 94% NPV. It is probably the best method to accurately stage the neck in PTC, and has the additional benefit of avoiding unnecessary neck dissections (47% of patients), and to upstage patients with occult lateral neck metastases, who would benefit from further treatment with radioiodine.

APÊNDICE D - Cópia do termo de consentimento livre e esclarecido entregue aos participantes da pesquisa.**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Elaborado em duas vias, uma para o pesquisador e outra para o paciente

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Validade do mapeamento do linfonodo sentinela na detecção de metástase linfática cervical do carcinoma papilífero da glândula tireoide.

PESQUISADOR : José Higino Steck

CARGO/FUNÇÃO: .Médico Cirurgia de Cabeça e Pescoço..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ..63385.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : dois anos.....

5. REGISTRO DAS INFORMAÇÕES FORNECIDAS PELO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL

5.1 – Justificativa do estudo e objetivo

Atualmente, a melhor forma para detecção de metástase do câncer tipo papilífero da glândula tireoide nos linfonodos (gânglios, ínguas) do pescoço é a ultrassonografia pré-operatória. Ainda em alguns casos, o exame de ultrassom não consegue identificar os linfonodos no compartimento central (aqueles que ficam próximos à glândula) e a presença de metástases muito pequenas nos linfonodos laterais do pescoço.

O mapeamento intraoperatório do linfonodo sentinela, que consiste na identificação do primeiro linfonodo a receber metástase, é um método consagrado para identificar metástase para linfonodos nos casos de melanoma e de câncer de mama. Mais recentemente tem sido usado também em outros tipos de câncer, incluindo o de tireoide. É o mais recente avanço para diagnóstico e tratamento precoce das metástases linfáticas, em pacientes com maior risco de apresentá-las.

Nossa experiência com essa técnica em portadores de melanoma, utilizando a linfocintilografia pré-operatória, permitiu a identificação do linfonodo sentinela em mais de 90% dos casos, dados que concordam com a literatura. Quando o linfonodo sentinela é positivo o cirurgião fará a retirada de todos os linfonodos da região. Quando for negativo encerra-se o tratamento cirúrgico com uma chance de 99% de não haver metástase linfática. O tratamento precoce da metástase microscópica melhora o prognóstico desses pacientes, e a constatação de ausência de metástases evita cirurgias de maior morbidade (linfadenectomias radicais), em pacientes que não iriam se beneficiar dela.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, cujo objetivo é verificar se o mapeamento do linfonodo sentinela nos doentes de carcinoma papilífero pode auxiliar na identificação daqueles que têm metástase não diagnosticada antes da tireoidectomia e assim auxiliar a determinar o melhor tratamento e seguimento desses pacientes, como ocorre nos casos de melanoma.

5.2 – Descrição do desenho do estudo e procedimentos

Para tanto, será realizado estudo prospectivo, longitudinal considerando os seguintes procedimentos:

- Exames pré-operatórios rotineiros já atualmente realizados para diagnóstico e tratamento dos casos de carcinoma papilífero da glândula tireoide, tais como coleta de sangue para exame laboratorial, ultrassonografia do pescoço, punção aspirativa por agulha fina do nódulo da tireoide.
- Exame de Linfocintilografia pré-operatória ou intraoperatória que consiste na injeção de baixa dose de radiofarmaco (Tecnécio marcado) no nódulo tireoideo para posterior localização dos linfonodos com ou sem realização de imagens.

- Tratamento cirúrgico rotineiro que é a tireoidectomia total e esvaziamento cervical do compartimento central sob anestesia geral. Durante o mesmo ato cirúrgico, realiza-se a localização intraoperatória do(s) linfonodo(s) sentinela(s) com uso de sonda gama (detector portátil do rádio fármaco), seguido da dissecação e biópsia excisional dos linfonodos identificados.
- Estudo anatomopatológico pós-operatório rotineiro da glândula tireoide e produto de esvaziamento cervical, bem como do(s) linfonodo(s) sentinela(s) individualizado(s).
- Realização de ultrassonografia pós-operatória e exames séricos, procedimentos que fazem parte do seguimento de rotina.

5.3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados

Os desconfortos e riscos esperados nos procedimentos rotineiros são aqueles inerentes ao tratamento habitual dos portadores de carcinoma papilífero da tireoide.

Para o mapeamento do linfonodo sentinela, os riscos esperados são semelhantes aos já conhecidos para os portadores de melanoma submetidos ao referido procedimento de forma rotineira. Os riscos são mínimos, relacionados apenas a probabilidade de reação adversa a medicamentos (incluindo reação alérgica), uma vez que se injeta radiotraçador. Estudos da década de 90 incluindo mais de 850.000 pacientes verificaram índices de reação adversa entre 0,002% a 0,01%. Especificamente em relação ao fitato-99mTc, radiofármaco utilizado nas linfocintilografias, não houve até hoje nenhum tipo de reação adversa após sua injeção em exames de linfocintilografia. Não existe dano ou risco algum para o paciente nas doses de radiação habitualmente utilizada nos procedimentos diagnósticos de medicina nuclear. A exceção seria no caso de mulheres gestantes (principalmente no 1º trimestre) e em amamentação, pois devido a maior sensibilidade do feto e do recém nascido, evita-se a exposição a qualquer nível de radiação, sendo, portanto contra- indicado a realização de exames de medicina nuclear em gestantes e mulheres em amamentação.

5.4 – Benefícios para o participante

Trata-se de estudo que visa testar a hipótese de que o mapeamento do linfonodo sentinela pode auxiliar na detecção de metástases linfáticas para o pescoço em casos de carcinoma papilífero. De um modo geral, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de real benefício. Entretanto, acredita-se que os casos que já apresentam micrometástase podem se beneficiar do diagnóstico precoce oferecido pelo mapeamento do linfonodo sentinela.

5.5 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr José

Higino Steck que pode ser encontrado no endereço: Hospital Municipal Dr Mario Gatti, ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço ou na Avenida Andrade Neves 295, sala 22, fone (19) 32361224. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Municipal Dr Mario Gatti – Av. Prefeito Faria Lima, 340 - Parque Itália, Campinas, 13036-220; Telefone:(19) 3272-3066.

O participante deste projeto tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.

5.6 – Liberdade de retirada de consentimento e direito de confidencialidade

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

5.7 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, além daquelas que já seriam inerentes ao seu tratamento de rotina caso não participasse do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

6 CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Validade do mapeamento do linfonodo sentinela na detecção de metástase linfática cervical do carcinoma papilífero da glândula tireoide”.

Eu discuti com o Dr. José Higino Steck sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e
Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____