

LEONARDO GABEIRA SECCO

**Análise Multivariada de Fatores Prognósticos em
Carcinoma Bem Diferenciado da Tireóide**

**Tese apresentada ao Departamento de Radiologia
da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências**

Programa: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Secco, Leonardo Gabeira

Análise multivariada de fatores prognósticos em carcinoma bem diferenciado da tireóide / Leonardo Gabeira Secco. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.

Orientador: André Lopes Carvalho.

Descritores: 1. Neoplasias da glândula tireóide 2. Estadiamento de neoplasias
3. Prognóstico 4. Estudos de validação 5. Fatores epidemiológicos 6. Taxa de sobrevida

USP/FM/DBD-092/13

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Lucca e Matteo, pelo exemplo de amor que me proporcionam e pelos momentos em que me ausentei para me dedicar a este trabalho.

À minha esposa Letícia que compartilhou as incertezas e, com amor e carinho, sempre me motivou a continuar.

Aos meus pais Juvenal e Luciane, alicerces da minha vida, exemplos de honestidade e perseverança. Grandes incentivadores da realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. André Lopes Carvalho, por seu apoio, pela confiança em mim depositada e pela oportunidade de transpor mais uma etapa na minha carreira com este trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, cujo auxílio inicial e disponibilização de acesso ao Hospital AC Camargo possibilitou que conseguíssemos elaborar esta pesquisa.

A Sra. Elizângela Nivardo Dias, por seu apoio incondicional e fraterno durante todas as etapas da minha especialização.

Ao Prof. Dr. Luis Francisco de Góis Filho, Profa. Dra. Erica E. Fukuyama e Dr Paulo Jorge Valentim, pelos ensinamentos recebidos e pelo estímulo e apoio que me concederam.

À Srta. Stela Verzinhasse Peres, responsável pelo brilhante auxílio estatístico e pela paciência em me ensinar conceitos estatísticos árduos.

À Profa. Dra. Sílvia Regina Rogatto, pela oportunidade de crescimento profissional.

Às equipes dos SAMEs dos Hospitais A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, que gentilmente selecionaram mais de um milhar de prontuários e microfilmes, compartilhando inúmeros de meus finais de semana.

Aos funcionários da Biblioteca do Hospital A.C. Camargo pelo auxílio na revisão bibliográfica e na formatação deste trabalho.

Aos funcionários do Núcleo de Apoio ao Pesquisador – Hospital do Câncer de Barretos, que me acolheram com presteza e atenção em minhas idas para as pesquisas junto ao SAME deste hospital.

A todos os pacientes, que com seus prontuários médicos, nos permitiram realizar este estudo.

Àqueles que, de alguma forma, tenham contribuído para a elaboração deste trabalho e que, por infeliz omissão de minha parte, não foram aqui lembrados.

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| Lista de Gráficos..... | vii |
| Lista de Tabelas..... | viii |
| Lista de Siglas..... | xii |
| Resumo..... | xii |
| Summary..... | xv |
| | |
| 1 Introdução..... | 1 |
| | |
| 2 Objetivos..... | 23 |
| 2.1 Objetivo principal..... | 24 |
| 2.2 Objetivos Secundários..... | 24 |
| | |
| 3 Pacientes e Métodos..... | 25 |
| 3.1 População do Estudo..... | 26 |
| 3.2 Caracterização do Seguimento..... | 27 |
| 3.3 Análise Estatística..... | 27 |
| 3.4 Aspectos Éticos..... | 29 |
| | |
| 4 Resultados..... | 30 |
| 4.1 Caracterização da População..... | 31 |
| 4.2 Caracterização do Diagnóstico..... | 31 |
| 4.3 Caracterização Anatomopatológica..... | 33 |
| 4.4 Análise de Sobrevida..... | 33 |
| 4.4.1 Variáveis Sócio-Demográficas..... | 34 |
| 4.4.2 Variáveis Clínicas..... | 35 |
| 4.4.3 Variáveis Anatomopatológicas..... | 37 |
| 4.4.4 Variáveis do Seguimento..... | 43 |
| 4.4.5 Variáveis Terapêuticas..... | 45 |
| 4.5 Escore Preditivo de Mortalidade..... | 52 |
| 4.6 Sistemas prognósticos descritos e a sua aplicação nos pacientes desta amostra.... | 56 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4.7 | Proporção da Variação Explicada (PVE) com uso dos escores criados por esta amostra (EPR1, EPR2 E EPR3)..... | 61 |
| 4.8 | Proporção da Variação Explicada (PVE) somente com os escores previamente publicados..... | 63 |
| 5 | Discussão..... | 73 |
| 6 | Conclusão..... | 80 |
| 7 | Anexos..... | 82 |
| 8 | Referências..... | 98 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|------------------|---|----|
| Gráfico 1 | Causa da procura pelo tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 32 |
| Gráfico 2 | Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico EORTC. 2013..... | 69 |
| Gráfico 3 | Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico OSU. 2013..... | 70 |
| Gráfico 4 | Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico AMES. 2013..... | 71 |
| Gráfico 5 | Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico TNM. 2013..... | 72 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabela 1 | Variantes histológicas dos carcinoma bem diferenciados de tireóide encontrados na amostra. 2013..... | 33 |
| Tabela 2 | Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo características demográficas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 34 |
| Tabela 3 | Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características demográficas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 35 |
| Tabela 4 | Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo características clínicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 36 |
| Tabela 5 | Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características clínicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 37 |
| Tabela 6 | Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo as variáveis anatomopatológicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 39 |
| Tabela 7 | Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características anatomopatológicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 41 |
| Tabela 8 | Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo as variáveis de seguimento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 44 |

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 9 | Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de seguimento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 44 |
| Tabela 10 | Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 47 |
| Tabela 11 | Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 49 |
| Tabela 12 | Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013..... | 51 |
| Tabela 13 | Análise Múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, com o modelo estatístico para a população estudada - pelo Escore Preditor de Risco 1 (EPR1) - de acordo com a sobrevida global. 2013..... | 53 |
| Tabela 14 | Análise de Sobrevida para os pacientes amostrados, segundo o Escore Preditor de Risco 1 (EPR1)..... | 53 |
| Tabela 15 | Análise Múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, com o modelo estatístico para a população estudada - pelo Escore Preditor de Risco 2 (EPR2) - de acordo com a sobrevida específica para câncer. 2013..... | 54 |
| Tabela 16 | Análise de Sobrevida para os pacientes amostrados, segundo o Escore Preditor de Risco 2 (EPR2)..... | 54 |

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 17 | Análise Múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, com o modelo estatístico para a população estudada - pelo Escore Preditor de Risco 3 (EPR3) - de acordo com a sobrevida global. 2013..... | 55 |
| Tabela 18 | Análise de Sobrevida para os pacientes amostrados, segundo o Escore Preditor de Risco 3 (EPR3)..... | 56 |
| Tabela 19 | Alocação dos pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida global..... | 57 |
| Tabela 20 | Alocação dos pacientes com papilífero da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida global..... | 58 |
| Tabela 21 | Alocação dos pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo , em relação à sobrevida específica..... | 59 |
| Tabela 22 | Alocação dos pacientes com carcinoma papilífero da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida específica..... | 60 |
| Tabela 23 | Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos para carcinoma bem diferenciado da tireóide (DTC), segundo modelo para sobrevida global..... | 61 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabela 24 | Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos para carcinoma bem diferenciado da tireóide (DTC), segundo modelo para sobrevida específica..... | 62 |
| Tabela 25 | Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos para carcinoma de tireóide papilífero (PTC), segundo modelo para sobrevida específica..... | 62 |
| Tabela 26 | Alocação dos pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide, Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos, segundo modelo para sobrevida específica, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000. 2013..... | 64 |
| Tabela 27 | Alocação dos pacientes com carcinoma papilífero da tireóide, Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos, segundo modelo para sobrevida específica, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000. 2013..... | 66 |
| Tabela 28 | Classificação dos sistemas de estadiamento/escores prognósticos para carcinoma bem diferenciado da tireóide de acordo com a sobrevida câncer-específica. 2013..... | 68 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|--------------|--|
| AJCC | American Joint Cancer Committee |
| ASA | American Society of Anesthesiology |
| Ca | carcinomas |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| cGy | centiGray |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| CIH | Hospital Instituto do Câncer em Tóquio |
| cm | Centímetro |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| DTC | carcinoma bem diferenciado da tireóide |
| ECM M | Esternocleidomastoideo |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| EPR | Escore preditivo de risco |
| EPR1 | Escore Preditor de Risco 1 |
| EPR2 | Escore Preditor de Risco 2 |
| EPR3 | Escore Preditor de Risco 3 |
| exp | cálculo de exponencial |
| HR | Hazard ratio |
| IC | Intervalo de confiança |
| LR | locorregional |
| mCi | milicuries |
| mm | milímetro |
| OSU | Universidade de Ohio |
| PAAF | punção aspirativa com agulha fina |
| PCI | pesquisa de corpo inteiro |
| pN1b | metástase linfática cervical lateral ou jugulo-carotídea |
| PTC | carcinoma de tireóide papilífero |
| PVE | Proporção da Variação Explicada |
| RS | Rio Grande do Sul |
| SAME | Serviço de Arquivo Médico e Estatística |

| | |
|----------------------|---|
| SCE | sobrevida câncer específica |
| SG | sobrevida global |
| SNC | Sistema nervoso central |
| TNM | Sistema de classificação e estadiamento |
| TSH | hormônio tireoestimulante |
| UAB & MDA | Universidade de Alabama e M.D. Anderson |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| WDTC | well-differentiated thyroid carcinoma |

RESUMO

Secco LG. *Análise multivariada de fatores prognósticos em carcinoma bem diferenciado da tireóide*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 102p.

A escolha do sistema de estadiamento dos carcinomas bem diferenciados da tireóide continua um desafio aos clínicos que atuam no tratamento das doenças da tireóide. Em nosso meio, faltam estudos que nos proporcionem tais modelos prognósticos ou que validem os previamente publicados. Este estudo retrospectivo visa avaliar o grau de aplicabilidade destes sistemas já descritos em pacientes de nossas instituições. Foram analisados 556 pacientes de dois grandes centros de tratamento oncológico no Brasil. O seguimento médio destes pacientes foi de 7,6 anos. Foram incluídos somente pacientes que obtiveram tratamento inicial cirúrgico no período de 1980 a 2000. A análise estatística foi feita utilizando o pacote estatístico SPSS for Windows 15.0. Analisados os pacientes do estudo, 81,2% eram do sexo feminino e 59,4% com idade inferior a 45 anos. O carcinoma papilífero e seus subtipos estiveram presentes em 83,3% da amostra. A análise multivariada de nossa população evidenciou como fatores de risco independentes a idade, o gênero, o tamanho do tumor e a presença de metástase à distância. O método da proporção da variação explicada (PVE) mostrou que os melhores sistemas de estadiamento/escore prognóstico para carcinoma bem diferenciado da tireóide foram TNM, EORTC, OSU e AMES. No caso dos portadores de carcinoma papilífero, foram os sistemas Ankara, MACIS e UAB & MDA os melhores preditores do desfecho da amostra. Dentre os modelos estudados, a maioria - exceto os sistemas de Murcia e Noguchi para homens - foi capaz de prever o desfecho de nossa amostra em menor ou maior grau. O sistema TNM (UICC/AJCC) esteve entre os melhores sistemas de estadiamento/escores prognósticos pela classificação do PVE. Foi capaz de predizer melhor o desfecho da nossa amostra e da população de outros estudos, incluindo os realizados entre a população européia, asiática e norte-americana. Isto sugere que este sistema deva ser

mais amplamente utilizado para descrever o estadiamento e inferir o prognóstico nas publicações sobre carcinoma bem diferenciado da tireóide mundialmente.

Descritores: Neoplasias da glândula tireóide. Estadiamento de neoplasias. Prognóstico. Estudos de validação. Fatores epidemiológicos. Taxa de sobrevida

SUMMARY

Secco LG. *Análise multivariada de fatores prognósticos em carcinoma bem diferenciado da tireóide*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013. 102p.

Background: Choosing the best well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC) prognostic score remains a challenge for physicians. No studies have been done with Latin American populations to validate previous results from other continents. This retrospective study evaluates the goodness of fit of staging systems/prognostic scores published in our patient institutions and investigates a staging system that can provide a better WDTC prognosis. Methods: This study includes patients submitted to surgical resection for WDTC, from 1980 to 2000, in two Latin American cancer centers. A total of 556 patients were reviewed and analyzed. Thirteen well-known and published staging systems/prognostic scores were tested in this patient population. Results: Of the 556 patients, 81.2% were female and 59.4% were aged under 45 years. Papillary carcinoma (PTC) and its subtypes were present in 83.3% of the cases. The multivariate analysis showed age, gender, tumor size and distant metastasis as independent risk factors for these patients. The proportion of variance explained (PVE) method showed that the best validated staging systems/prognostic scores for WDTC patients were TNM, EORTC, OSU and AMES. In the case of PTC patients, Ankara, MACIS, and UAB & MDA were the best predictor of patient outcome. Conclusions: Except for Murcia e Noguchi for male systems, all the other prognostic scores were validated for our sample. We found that TNM (UICC/AJCC system) was consistently among the top four in the ranking of staging systems/prognostic scores that mostly predicted the prognosis of our patient population and others, including European, Asian and North-American populations suggesting that this system should be used more widely to report prognostic results in WDTC publications worldwide.

Descriptors: Thyroid Neoplasms. Neoplasm Staging. Prognosis. Validation Studies. Epidemiologic Factors. Survival Rate.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireóide apresentava-se, frequentemente, como nódulo em região cervical anterior do pescoço, móvel a deglutição. Atualmente, o aumento da incidência de nódulos suspeitos a ultrassonografia tem modificado a forma de apresentação desta doença. A incidência dos nódulos - clinicamente evidentes - na população adulta é de 4 a 5%, aproximadamente. Entre os portadores de nódulo sintomático, a incidência de neoplasia maligna da tireóide é estimada entre 10 a 30%¹.

Em estudo nacional utilizando o registro de câncer de base populacional, foi evidenciado uma variação importante na incidência do câncer de tireóide entre as diferentes regiões do país. A taxa de casos novos variou entre os extremos de 0,7 a 3 casos/100.000 habitantes entre homens e 0,8 a 10,9 casos/100.000 habitantes para o sexo feminino, respectivamente, nas cidades de Belém e São Paulo².

O câncer da tireóide é classificado conforme seu padrão histológico e de agressividade em: carcinoma bem diferenciado (carcinoma papilífero e folicular), de diferenciação intermediária (carcinoma medular), indiferenciado (carcinoma anaplásico) e outros (menos frequentes).

Dentre essas neoplasias, os carcinomas bem diferenciados da tireóide (DTC) totalizam 60 a 90% de todos os carcinomas (Ca) da tireóide. São subdivididos em: Ca Papilífero, Ca Folicular clássico e a variante de células de Hürthle. Os DTC têm comportamento menos agressivo que as demais neoplasias tireoidianas. A taxa de sobrevida em 10 anos para os carcinomas papilíferos, foliculares e variante de células de Hürthle são, respectivamente, de 93%, 85% e 76%³.

Encontramos ainda, outras variantes histológicas subclassificadas nos DTC. Isto ocorre devido a padrões especiais de apresentação destas neoplasias como: padrão de crescimento, tipo celular ou reação estromal⁴. Estas variáveis podem estar presentes num mesmo tumor em proporções diferentes. A maioria delas é apenas uma variante morfológica, sem implicação prognóstica. Algumas variantes do carcinoma papilífero foram associadas a um pior prognóstico, devido a sua maior agressividade biológica. São elas:

- Carcinoma papilífero variante de células altas: apresenta, por definição, células com altura no mínimo três vezes maior que a largura. Acomete predominantemente pessoas mais idosas e está associada a maior incidência de extensão extratireoidiana e maior agressividade.
- Carcinoma papilífero variante esclerosante difusa: acomete principalmente crianças e adultos jovens, com maior incidência de metástases linfonodais e à distância.
- Carcinoma papilífero variante folicular difusa: está associada a um envolvimento difuso da tireóide e maior agressividade expressa por altas taxas de metástases pulmonares e ósseas.
- Carcinoma papilífero variante sólida: Associa-se a maiores taxas de metástase à distância e pior prognóstico que o carcinoma papilífero clássico.
- Carcinoma papilífero variante trabecular: geralmente, apresentam-se como lesões grandes e invasivas. Foi evidenciado um pior prognóstico em pacientes que tinham este padrão de crescimento.
- variante desdiferenciada: ocorre em pacientes que apresentam o carcinoma papilífero coexistindo com um carcinoma pouco diferenciado. Implicam em pior prognóstico⁵.

A análise das casuísticas em diversas instituições de tratamento do câncer de tireóide, demonstrou que alguns fatores prognósticos clínico-patológicos tinham impacto na sobrevida dos pacientes. São eles:

Fatores prognósticos relacionados ao paciente

- **Idade**

A idade representa um dos fatores prognósticos mais importantes em câncer de tireóide. Desde a década de 50, houve relatos de carcinomas da tireóide que apresentaram comportamentos diferentes de acordo com a idade do paciente ao diagnóstico. A recorrência da doença ocorreu mais frequentemente nos extremos de idade⁶. Porém, o prognóstico do carcinoma papilífero de tireóide mesmo após recidiva linfonodal, em pacientes jovens ao diagnóstico, cursa com sobrevida paralela a população de referência. Já, em pacientes mais idosos a evolução é relativamente pobre⁷. Assim, em pacientes jovens, o tamanho da lesão primária e a extensão da doença não apresentam tanta correlação com o desfecho como em indivíduos mais idosos. Vários autores, demonstraram diferentes pontos de corte para idade como: 40⁸, 45⁹⁻¹¹ e 50¹²⁻¹³. Sendo que, alguns utilizaram pontos de corte diferentes para cada gênero¹².

- **Gênero**

A incidência do carcinoma bem diferenciado da tireóide é maior no sexo feminino, porém a agressividade deste na população masculina foi maior nas mais variadas séries. Na análise multivariada conduzida na Universidade de Ohio (OSU), o gênero feminino apresentou-se como fator de proteção (risco relativo = 0,5 e IC95%=0,3-0,9). Assim como também relatado em outros estudos, em que notou-se melhores taxas de recorrência e sobrevida no gênero feminino. Já, outros autores, não encontraram diferença entre os gêneros na análise uni e multivariada¹⁴.

Fatores prognósticos relacionados ao Tumor

- **Histologia**

No estudo da EORTC, que levou em consideração todos os tipos de neoplasia da tireóide, o tipo celular principal representou um importante fator prognóstico. Quando o carcinoma anaplásico estava associado, causou grande impacto no desfecho¹⁵. Quando analisadas somente as variantes do carcinoma papilífero - em relação à sobrevida - notou-se que as variantes clássica, variante folicular e esclerosante difusa cursaram com sobrevida maior que as variantes sólida, de células altas (risco relativo = 3,1) e pouco diferenciada do carcinoma papilífero (risco relativo = 9,5). Ainda, nestas 3 variantes histológicas mais agressivas, foi encontrado maior taxa de invasão extratireoidiana, recorrência linfonodal e metástase à distância¹⁶.

- **Tamanho do tumor**

O tamanho do tumor também foi relevante na taxa de mortalidade e recorrência da doença^{9-10,17}. Tumores menores que 1 cm tiveram uma mortalidade a longo prazo inferior a 1%¹⁷. Outro estudo evidenciou aumento de 2,8 vezes a taxa de mortalidade em lesões acima de 3 cm¹⁸.

Outros pontos de corte para o tamanho da lesão primária também foram relatados, porém com menor uniformidade^{12,18-22}

- **Extensão extratireoidiana**

A extensão extratireoidiana é um dos fatores prognósticos mais importantes para recidiva local. Em estudo espanhol, a presença de extensão extratireoidiana levou a mortalidade de 38% dos pacientes com esta característica. Em contrapartida, nos indivíduos com a ausência desta característica a mortalidade foi de 0,65%¹⁶. Mazzaferri e Jhiang demonstraram mortalidade duplicada nos indivíduos com invasão das estruturas além da cápsula tireoidiana (risco relativo= 2,0; IC95%=1,1-4,2)²¹. Outros autores também demonstraram maior mortalidade quando este fator estava presente^{13,16,18}.

A invasão tumoral do trato aerodigestivo superior pelo carcinoma bem diferenciado da tireóide é infrequente. Estudos sobre o papel da ressecção extensa comparada ao “*shave*” observaram que não houve diferença na sobrevida entre os pacientes submetidos às duas técnicas de excisão local. Porém, indivíduos que possuíam invasão intraluminal do trato aerodigestivo apresentaram melhores resultados com ressecção da lesão ampliada para o trato aerodigestivo superior²².

- **Metástase à distância**

As metástases à distância acrescentam pior prognóstico. Elas estão presentes, durante a evolução da doença, em 5 a 23% dos pacientes conforme trabalhos publicados. Este fator presente ao diagnóstico ou durante a evolução confere uma sobrevida, ainda relativamente longa de 18,2 a 25 % em 15 anos^{11,23}. Pacientes jovens com doença metastática evoluem melhor quando o tratamento adjuvante inclui a radioiodoterapia. A maioria dos casos que se apresentam com metástases à distância são carcinomas foliculares (24,7%), seguidos pelo carcinoma papilífero (12,6%)¹⁸. Ocorrem, principalmente em ossos, pulmão e sistema nervoso central. Nas metástases para pulmão e em indivíduos jovens, houve uma melhor sobrevida quando o tratamento com radioiodoterapia adjuvante foi satisfatório. Já, metástases para ossos e sistema nervoso central apresentaram pior prognóstico²⁴.

- **Metástase linfonodal**

A disseminação linfonodal nos carcinomas papilíferos da tireóide apresentou influência controversa na sobrevida. Foi sugerido que a metástase regional não apresenta impacto na sobrevida global, mas que está fortemente associada a recorrência local⁷.

Em algumas casuísticas, a disseminação linfonodal levou a uma taxa aumentada de recorrência da doença²⁵. Em outras, apresentou maior mortalidade em indivíduos com metástases linfonodais cervicais (risco relativo = 2,0 e IC95%=1,2-3,0). Ainda, pacientes que foram submetidos à esvaziamento cervical por metástase linfática cervical lateral ou jugulo-carotídea (pN1b), apresentaram taxa de metástase à distância, ao diagnóstico, de 58,3% segundo Yildirim¹⁸.

- **Multifocalidade do tumor**

A multifocalidade do tumor pode ser evidenciada com certa frequência em carcinoma papilífero, residindo a dúvida quando ocorre devido a verdadeira doença multifocal ou a disseminação linfática intratireoidiana²⁴. Esta característica foi relacionada a pior evolução em estudos prévios^{14,22}. Em outras análises, não houve correlação entre a multifocalidade e um desfecho adverso^{9,18}.

- **Invasão vascular**

O estudo da invasão vascular no tumor primário foi outro fator prognóstico importante. Este fator traduziu uma associação maior com a mortalidade (risco relativo=3,1; IC95%=2,0-4,9; $p<0,001$)¹⁸.

Fatores prognósticos relacionados ao tratamento

- **Extensão da ressecção cirúrgica**

Em alguns trabalhos, foi evidenciado que a ressecção cirúrgica que compreendia a tireoidectomia total ou *near-total* apresentou melhores resultados em um subgrupo de pacientes. DeGroot *et al.*²⁶ evidenciou que tal conduta reduzia a mortalidade em indivíduos com tumores maiores que 1 cm e reduzia a recorrência em toda a sua amostra. Da mesma forma, Mazzaferri e Jhiang evidenciaram melhora da sobrevida e recorrência da doença, em 30 anos de seguimento, em paciente que apresentavam lesão maior que 1,5cm ou metástase regional ou invasão extratireoidiana (estádios 2 e 3 da classificação OSU) submetidos a tireoidectomia

total ou *near-total*^{21,26}. A ressecção completa da lesão foi o mais importante fator prognóstico relacionado a cirurgia para recorrência local, linfonodal e a distância⁸.

- **Radioiodoterapia**

Outra terapia adjuvante que foi citada como fator de proteção foi a radioiodoterapia para a ablação de remanescentes tireoidianos (risco relativo = 0,5; IC95%=0,2-0,8)¹⁸. Tal tratamento é utilizado com o intuito de destruir focos microscópicos da lesão, controle das metástases e facilitar o seguimento.

Ainda, segundo alguns, a radioiodoterapia após tireoidectomia total ou near-total diminui a taxa de recidiva tumoral, o desenvolvimento de metástases a distância e a mortalidade por câncer¹⁴.

Outros

Existem muitos outros fatores já citados na literatura, sendo os mais frequentes:

- 1) baixa captação do iodo pelo tumor primário ou metástases,
- 2) ploidia do DNA e
- 3) atipia nuclear²⁴.

A recorrência da doença tem sido observada em média de 5 anos após o tratamento inicial para o câncer bem diferenciado de tireóide. Ocorrem em 5 a 20% dos casos de carcinoma papilífero e em 25 a 73% dos casos de carcinoma folicular extensamente invasivo e variante de células de Hürthle. As manifestações da recidiva

ocorrem como acometimento dos linfonodos regionais (85%), recidiva no leito tireoidiano (32%) ou doença à distância (12%)^{11,27}.

A recidiva local nos carcinomas papilíferos apresentou impacto na sobrevida com mortalidade específica por câncer média de 50%. Nestes casos, a recorrência no remanescente tireoidiano teve melhor prognóstico quando comparado ao leito tireoidiano e às partes moles adjacentes. Nos carcinomas foliculares, a invasão extensa da cápsula tumoral apresentou correlação com sobrevida livre de doença de 33% e mortalidade maior que 50%. O método de detecção da recorrência e o intervalo livre de doença também implicaram em diferenças no prognóstico dos pacientes pós-tratamento da recorrência. A detecção por métodos de imagem, denotando doença precoce, apresentou melhores resultados que em doenças detectadas clinicamente. Já o intervalo livre de doença maior que 5 anos esteve associado a maiores taxas de ressecção completa da recidiva e, por conseguinte, maior sobrevida específica por câncer. Em estudos prévios, a mortalidade dos pacientes pós-tratamento por recidiva local (10 a 45%), locorregional (50 a 61,5%) e locorregional e à distância (85,7%) foi significativa²⁷.

A invasão tumoral do trato aerodigestivo superior pelo DTC, também é infrequente, representando entre 7 a 16% de todos os casos iniciais. Esta apresentação das neoplasias bem diferenciadas da tireóide implica em um desfecho diferente do que usualmente ocorre: maiores morbidade e possibilidade de morte por doença irrisecável. Em um estudo, esta foi causa de morte em 36% dos pacientes. Estudos sobre o papel da ressecção extensa comparada ao “*shave*” observaram que não houve diferença na sobrevida entre os pacientes submetidos às duas técnicas de excisão local. Porém, indivíduos que possuíam invasão intraluminal do trato aerodigestivo apresentaram melhores resultados com ressecção da lesão ampliada para o trato aerodigestivo superior²².

A mortalidade específica pelo DTC têm sido relacionada em diversos estudos à ocorrência de metástases à distância – principalmente para o pulmão. Mais raramente, evidencia-se metástases para os ossos e o cérebro levando ao óbito²⁴.

- **Bócio Endêmico e Câncer da Tireóide**

O papel do iodo da dieta na prevenção do câncer de tireóide, ainda é incerto. Alguns autores acreditam que o bócio endêmico possa promover o aparecimento de neoplasias foliculares e, em menor frequência, carcinomas anaplásicos. Além disto, a introdução do iodo na dieta de indivíduos com bócio endêmico poderia suscitar indiferenciação de algumas neoplasias subclínicas. Deste modo, as populações nestas regiões teriam diferentes incidências dos tipos de neoplasias tireoidianas, e por conseguinte, a aplicabilidade dos diferentes sistemas prognósticos seria menor²⁸.

Estudos sobre a reintrodução de iodeto de potássio no sal de mesa na Áustria (região de bócio endêmico) para a prevenção de bócio revelaram a diminuição da incidência de carcinomas tireoidianos anaplásicos, mas houve aumento do número de casos de carcinomas diferenciados de tireóide²⁹.

Alguns estudos evidenciaram um efeito protetor da ingesta de iodo elevada, no desenvolvimento do carcinoma papilífero, em mulheres sem fatores de risco populacional como, por exemplo, exposição a radiação, risco familiar e bócio^{2,24}.

Recente investigação em países da América Latina, utilizando os indicadores de concentração urinária média de iodo e de prevalência de bócio em escolares de 6 a 14 anos demonstrou que a reposição de iodo na dieta foi implementada com sucesso em quase todos os países da América Latina³⁰. Em nosso país, fazendo parte do mesmo projeto (*Thyromobil project*), investigadores demonstraram que nos estados litorâneos do Pará até o Rio de Janeiro foi evidenciada taxa de 1,4% de bócio em

escolares, com excreção urinária adequada de iodo e adequada iodetação do sal de cozinha³¹. Já um estudo realizado em Passo Fundo (RS) encontrou taxa de bócio em escolares de 10,9%³².

Foram realizados inquéritos nacionais de presença de bócio em escolares brasileiros, sendo que o primeiro ocorreu em 1955, com a incidência média de 24,6% de bócio endêmico. Nova pesquisa foi feita em 1975, demonstrando uma queda desta taxa para 14,7%. Já, em 1995, o inquérito foi reaplicado e encontrado taxas de bócio endêmico menor que 5% em estados litorâneos. Em contrapartida, a parte oeste do Brasil – estados do Maranhão, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Amazonas, Rondônia e Acre – tiveram percentuais significativos de aumento do volume tireoidiano associado às moléstias associadas à carência de iodo. Recentemente, em 2000, novo estudo compreendendo as cidades que anteriormente apresentavam carência de iodo, demonstrou níveis de iodúria altos, compatíveis com suplementação adequada de iodo nestas regiões³³.

Como o padrão de variação regional do DTC observado por autores nacionais não está relacionado com às variações da disponibilidade de iodo em nosso país, torna-se difícil explicar estas variações com base na ingestão de iodo².

- **Estudos sobre os sistemas prognósticos**

Nos últimos 30 anos, houve um aumento no número de estudos sobre os fatores prognósticos relacionados aos carcinomas bem diferenciados da tireóide. O intento destes sistemas prognósticos é a classificação dos riscos de mortalidade doença-específica de cada subgrupo. Foi utilizado, por alguns, para a seleção de tratamento.

O surgimento de tantos modelos prognósticos, evidenciou que a falta de uniformização entre as instituições que tratam tal patologia, leva a maior dificuldade de prosseguir em artigos de revisão ou meta-análises acerca desta neoplasia. Os estudos de maior relevância são citados a seguir:

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC):

O estudo EORTC, publicado em 1979, foi o primeiro sistema prognóstico para carcinoma de tireóide, incluindo também os tipos histológicos medular e indiferenciado. Numa análise multivariada de 507 pacientes de 23 hospitais europeus. Os tratamentos realizados variaram, dependendo da conduta de cada instituição, entre cirurgia, radioterapia, iodoterapia, supressão hormonal e quimioterapia¹⁵.

Estes pacientes tiveram seguimento médio de 40 meses e foram subdivididos em 5 grupos de risco conforme pontuação no escore: grupo 1 – escore <50, grupo 2 – escore 50 a 65, grupo 3 – escore 66 a 83, grupo 4 – escore 84 a 108 e grupo 5 – escore > 108.

A fórmula a seguir, foi utilizada para determinar o escore individual de cada paciente: Escore = idade do paciente, + 12 se masculino, + 10 se carcinoma folicular pouco diferenciado, + 10 se invasão de cápsula tireoidiana, + 15 se uma metástase à distância, + 30 se 2 ou mais metástases à distância.

Clínica Lahey (AMES):

O Sistema AMES foi sugerido por Cady e Rossi¹² em publicação de 1988 - utilizando a casuística de 821 pacientes tratados na clínica Lahey de 1941 a 1980 com carcinomas bem diferenciados de tireóide. Estes pacientes foram alocados em grupos de baixo e alto risco de acordo com os seguintes fatores prognósticos: A (*age*) – idade, M (*metastasis*) – metástase à distância, E (*Extent*) – extensão da doença e S (*size*) – tamanho do tumor.

Os grupos de risco descritos para este sistema foram:

Baixo Risco: todos pacientes jovens (homem < 41 anos e mulher < 51 anos) sem metástase à distância, todos pacientes mais velhos com: carcinoma papilífero intratireoidiano ou carcinoma folicular minimamente invasivo e tamanho do tumor menor que 5cm e ausência de metástase à distância.

Alto Risco: pacientes com metástase à distância ou pacientes mais velhos com: invasão extracapsular por carcinoma papilífero ou invasão capsular maior por carcinoma folicular ou tumores maiores que 5 cm.

Clínica Mayo (MACIS):

Em 1987, Hay et al.,¹⁷ da Clínica Mayo, publicou o estudo sobre fatores prognósticos relacionado aos CDBT – AGES. Evidenciou-se que na análise retrospectiva da população tratada naquela instituição, certos fatores determinaram evolução diferente como: A (*age*) – idade do paciente, G (*grade*) – grau de diferenciação tumoral, E (*extent*) – extensão além da cápsula tireoidiana e S (*size*) – tamanho da neoplasia. Este sistema teve pouca aplicação, devido a pequena aceitação dos patologistas na classificação de grau histológico nos carcinomas papilíferos de

tireóide. Por conseguinte, a ausência quase constante deste dado nos nossos laudos anatomopatológicos impossibilitou sua comparação neste estudo. O mesmo ocorreu com o sistema DAMES do Hospital e Instituto Karolinska, cuja letra D do acrônimo significa ploidia de DNA – necessitando de citometria de fluxo do DNA³⁵.

Como evolução deste sistema, foi publicado o estudo MACIS - M (*metastasis*), A (*age*), C(*completeness of resection*), I (*invasion*) e S (*size*). Este modelo foi feito para carcinomas papilíferos e utilizou as variáveis pós-cirúrgicas que melhor se correlacionavam com a mortalidade. Apresenta uma série com 1779 pacientes, tratados de 1940 a 1989, estratificados em alto (14%) e baixo risco (86%) com taxas de mortalidade contundentes de 2% para os pacientes de baixo risco em relação a 46% para os de alto risco. Utilizou o modelo de Cox para desenvolver o escore com base na introdução hierarquizada das variáveis no modelo. Assim, surgiram 4 grupos de risco com base na equação: $\text{Escore MACIS} = 3,1(\text{se idade menor ou igual a 39 anos}) + 0,08(\text{se idade maior que 39 anos}) \times \text{idade} + (0,3 \times \text{tamanho do tumor em cm}) + 1(\text{se ressecção incompleta}) + 1(\text{se localmente invasivo}) + 3(\text{se presença de metástase à distância})$.

Os grupos de risco foram estratificados em: grupo 1 com valores menores ou igual a 6,0; grupo 2 com valores entre 6,01 a 6,99; grupo 3 com resultado entre 7,0 a 7,99; e grupo 4, com valores maiores ou igual a 8,0.

Universidade de Chicago (*Clinical Class*):

Foi desenvolvido para estudo exclusivo dos carcinomas papilíferos, no final dos anos 80, com uma amostragem de 269 pacientes. Foram agrupados em 4 categorias baseados na extensão da doença primária. No artigo original não há citação se tais categorias foram individualizadas com base na história natural da

doença ou por análise estatística²⁶. Os grupos foram definidos em classes: Classe 1 para pacientes com doença limitada a glândula tireóide; Classe 2 para pacientes com envolvimento de linfonodos locorreionais; Classe 3 para pacientes com invasão extratireoidiana; e ,Classe 4 para pacientes com metástase à distância.

Universidade do Estado de Ohio (OSU):

Neste trabalho de Mazzaferri e Jhiang²¹, publicado em 1994, foram estudados 1355 pacientes com DTC, com um seguimento de até 40 anos. A análise multivariada levou à estratificação de 4 grupos de risco. Sendo que neste estudo, a multifocalidade do tumor foi um fator de prognóstico adverso, principalmente, em pacientes com mais de três focos intratireoidianos. Os grupos de risco foram classificados em estádios: estágio 1 para tumor primário menor que 1,5 cm; estágio 2 para tumor primário entre 1,5 e 4,4cm, ou presença de linfonodomegalia cervical metastática ou mais de 3 focos intra-tireoidianos do tumor; estágio 3 para tumor primário de no mínimo 4,5cm ou presença de invasão extratireoidiana; e, estágio 4 para tumor primário com metástase à distância.

Sistema de estadiamento da Clínica de Tireóide Noguchi (Noguchi):

Este é outro sistema desenvolvido através da análise multivariada de 2192 casos de carcinoma papilífero da tireóide com um seguimento de 24 anos. Aloca os pacientes em 3 grupos de risco (abaixo), sendo fatores prognósticos: o sexo, linfonodomegalia macroscópica durante a cirurgia, tamanho do tumor e invasão extratireoidiana²⁵.

Os grupos de risco foram definidos como: risco excelente para todos os homens com 45 anos ou menos, ou homens com 60 anos ou menos sem linfonodomegalia grosseira, todas as mulheres com 50 anos ou menos, todas as mulheres com idades entre 50 e 55 anos e sem linfonodomegalias macroscópicas; risco intermediário para homens com mais de 60 anos sem linfonodomegalias macroscópicas, homens entre 46-55 anos com linfonodomegalias macroscópicas, mulheres entre 46-55 anos sem linfonodomegalias macroscópicas, mulheres com mais de 65 anos e tumor menor que 30mm e mulheres entre 50-55 anos com linfonodomegalias macroscópicas; e, risco pobre para homens com idade maior que 55 anos com linfonodomegalias macroscópicas e mulheres não incluídas nos 2 grupos acima.

Centro de Câncer Memorial Sloan-Kettering (GAMES):

No trabalho de Shaha *et al.*³⁶, foram estratificados os paciente nos grupos de risco em: alto , intermediário e baixo risco de acordo com variáveis como: *G* - Grau histológico, *A* – idade, *M* - metástases, *E* – tumor extracapsular e *S* – tamanho (*GAMES*). Os grupos de risco foram: baixo risco para pacientes com idade menor que 45 anos sem metástase à distância, tamanho do tumor menor que 4 cm e tipo histológico: carcinoma papilífero; risco intermediário para pacientes com idade menor que 45 anos com metástase à distância, tamanho do tumor maior que 4 cm e tipo histológico: carcinoma folicular, ou pacientes com idade maior que 45 anos sem metástase à distância tamanho do tumor menor que 4 cm e tipo histológico: carcinoma papilífero; e alto risco para pacientes com idade maior que 45 anos com metástase à distância, tamanho do tumor maior que 4 cm e tipo histológico: carcinoma folicular.

Universidade de Münster (Münster):

Este sistema foi publicado em 1995 e fez a análise de 500 casos de DTC, tratados de 1972 a 1994. Os grupos foram divididos em alto e baixo risco. Neste estudo os carcinomas foliculares tiveram uma alta incidência proporcional se comparado as outras casuísticas (39,8%)¹⁹.

A classificação pela extensão do tumor em: T1 para tumor menor que 1 cm, T2 para tumores entre 1 e 4cm, T3 para tumores maiores que 4cm e limitados a tireóide e T4 para qualquer tamanho com extensão além da cápsula tireoidiana. No caso da presença de metástase: M0 para indivíduos sem metástase à distância e M1 para portadores de metástase à distância.

Os grupos de risco foram divididos em: baixo risco para as lesões T1 a T3 e status M0; os indivíduos de alto risco possuíam lesão T4 ou status M1.

Universidade de Alabama e M.D. Anderson (UAB&MDA):

Este sistema foi criado, em 2000, para carcinomas papilíferos que dividiu os pacientes em 3 categorias. Na análise multivariada, apenas a idade e a presença de metástases foram relevantes. O tamanho do tumor também foi incluído no modelo posteriormente, porém com menor significância. Os grupos de risco foram: baixo risco para idade inferior a 50 anos e sem metástase à distância, risco intermediário para pacientes com idade superior a 50 anos e sem metástase à distância e alto risco para pacientes com metástase à distância.

Foi realizada subdivisão posterior baseada no tamanho do tumor (menor ou igual a 3 cm ou maior que 3 cm.)³⁷.

Universidade de Virgen de la Arrixaca em Murcia (Murcia):

Este sistema utilizou uma casuística de 200 pacientes portadores de carcinoma papilífero da tireóide, surgindo 4 grupos de risco. Este é mais um escore onde foram atribuídos coeficientes aos fatores prognósticos, pondera-se a sua influência sobre a mortalidade. Os fatores prognósticos incluíram: idade, tamanho do tumor, invasão extratireoidiana e variante histológica do carcinoma papilífero de tireóide. As variantes histológicas que conferiram pior prognóstico foram: sólida, células altas e pouco diferenciado¹⁶.

A equação para o índice é a seguinte: Índice prognóstico = (3 x escore da idade) + (2 x escore do tamanho) + (6 x escore da disseminação) + (2 x escore variante histológica). Onde: o escore idade é igual a 1 se idade for inferior a 50 anos e 2 se maior ou igual a 50 anos; o escore tamanho é igual a 1 se tamanho do tumor está entre 1 e 4cm e 2 se tamanho do tumor é maior que 4cm; o escore disseminação é igual a 1 se intra-tireoidiano e 2 se extratireoidiano; e o escore variante histológica é igual a 1 se bem diferenciado (variante folicular ou variante esclerosante difusa), 2 se estão presentes as variantes sólida e células altas e 3 se carcinoma papilífero pouco diferenciado.

Frente aos valores produzidos pelo índice, chega-se à classificação dos grupos de risco em: baixo risco com índice inferior a 18, médio risco com índice entre 18 e 22 e alto risco com índice maior que 22.

AJCC/UICC (6ª edição) Sistema de Estadiamento TNM (TNM):

O sistema TNM, é o sistema de classificação desenvolvido para a maioria dos sítios tumorais do corpo humano. Em 2003 foi publicada a 6ª edição, contemplada abaixo. O sítio tireóide é o único que inclui a idade como fator prognóstico³⁸. Utilizado comumente em oncologia, com base na descrição da extensão da doença em:

Tumor primário (T) - T1 para tumor menor ou igual a 2cm na maior dimensão limitado à tireóide; T2 para tumor maior que 2cm e menor ou igual a 4 cm limitado à tireóide; T3 para tumor maior que 4 cm limitado a tireóide ou com mínima invasão extratireoidiana (músculos pré-tireoidianos e tecidos moles peritireoidianos); T4a para tumor de qualquer tamanho que invada além da cápsula tireoidiana para partes moles, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente; T4b para tumor que invade fáscia pré-vertebral ou engloba artéria carótida ou vasos mediastinais.

Linfonodos regionais (N) - N1a para metástase linfonodal para nível VI (linfonodos pré-traqueais, paratraqueais, e pré-laríngeos); e, N1b para metástase para linfonodos cervicais ipsilaterais, bilaterais ou contralaterais ou mediastino superior.

Metástase à distância (M) - M0 quando ausente a metástase à distância; e, M1 quando presente a metástase à distância.

Já, o estadiamento clínico do paciente é realizado como se segue. Para pacientes abaixo dos 45 anos temos: o Estadio I para portadores de qualquer T, qualquer N e M0; e o Estadio II para aqueles com qualquer T, qualquer N e M1. Já, para indivíduos com 45 anos ou mais velhos: o Estadio I para portadores de T1N0 M0; Estadio II para aqueles com doença T2N0 M0; Estadio III para os indivíduos com acometimento T3N0M0, T1N1a M0, T2N1aM0 e T3N1aM0; Estadio IVA para

os casos T4aN1aM0, T1N1bM0, T2N1bM0, T3N1bM0 e T4aN1bM0; Estadio IVB para T4b qualquer N M0; e Estadio IVC para qualquer T qualquer N M1.

Hospital Instituto do Câncer em Tóquio (CIH):

Outro sistema prognóstico baseado na análise multivariada de 604 casos de portadores de carcinoma papilífero da tireóide, em que 4 variáveis prognósticas foram extraídas do modelo: idade, metástase à distância, extensão extratireoidiana e linfonodomegalias cervicais grandes (maiores ou iguais a 3 cm). As categorias de risco foram nomeadas como: alto risco para pacientes com metástase à distância ou acima de 50 anos ou com linfonodomegalias metastáticas maiores que 3 cm e/ou invasão extratireoidiana; e, baixo risco para todos aqueles que não preencheram os critérios acima¹³.

Apesar destas grandes séries históricas, tais variantes prognósticas, ainda não foram estudadas em populações de países em desenvolvimento. Nestas regiões, diversos fatores podem modificar a história natural da doença, entre elas, as exposições ambientais a fatores de risco diversos dos países já estudados. Portanto, as condutas aqui tomadas são baseadas em uma população de etnias, comportamentos e hábitos alimentares diferentes das nossas.

A aplicação de estadiamentos baseados nas análises multifatoriais de populações diferentes daquela inicialmente estudada pode levar a resultados preditivos errôneos. Estudo realizado por Hannequin *et al.*,³⁹ avaliando a aplicabilidade do estudo da EORTC – estudo multicêntrico - em população que fez parte deste mesmo estudo, encontrou diferenças entre os fatores prognósticos entre as subpopulações de carcinomas de tireóide: subgrupo 1 - neoplasia de tireóide excluindo linfomas, subgrupo 2- todas as neoplasias incluindo linfomas e carcinomas

epidermóides de tireóide e, subgrupo 3 – carcinomas bem diferenciados, sem metástase à distância e com seguimento maior que 8 anos. Demonstrando que alterações na inclusão das variáveis clínicas da população ou de tipos diferentes de câncer podem mudar os fatores prognósticos de cada amostra.

Portanto, vemos a importância de um estudo sobre fatores prognósticos relevantes em centros de pesquisa brasileiros, com casuísticas relevantes e com longo tempo de seguimento. A identificação de fatores prognósticos que possam estratificar os pacientes em diferentes grupos de risco, pode influenciar nossa terapêutica futura. Ainda, a avaliação da aplicabilidade dos sistemas de estadiamento/escores prognósticos previamente relatados em nossa população pode nos mostrar qual o melhor modelo a ser seguido.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

O objetivo deste estudo é analisar os fatores prognósticos relacionados aos carcinomas bem diferenciados da tireóide tratados em duas instituições oncológicas de referência no Brasil.

2.2 Objetivos Secundários

Comparação dos valores obtidos com os sistemas de estadiamento/escores prognósticos que utilizam dados clínico-patológicos (EORTC, AGES, AMES, Clinical Class, OSU, Noguchi, Munster, UAB & MDA, Murcia, TNM, CIH, Ankara, GAMES e MACIS).

Avaliação destes sistemas quanto a sua capacidade de predizer o desfecho de nossa amostra.

PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 População do estudo

Neste contexto, propomos o estudo de coorte retrospectiva dos pacientes submetidos a tratamento para carcinoma bem diferenciado da tireóide no Hospital do Câncer A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos - FUNDAÇÃO PIO XII, no período de 1980 a 2000. Os critérios de inclusão e exclusão deste estudo são apresentados abaixo.

Inclusão:

- pacientes portadores de carcinomas bem diferenciados da tireóide;
- tratamento cirúrgico nestes Hospitais,
- pacientes admitidos de 1980 a 2000.

Exclusão:

- com tratamento prévio radioterápico na região cervical ou iodoterapia prévia
- ausência de laudo anatomopatológico.

As informações demográficas e clínico-patológicas de cada paciente elegível foram registradas em ficha padronizada (Anexo I). Os dados foram coletados em prontuários junto ao SAME de ambas as instituições.

3.2 Caracterização do Seguimento

Os paciente realizaram seguimento, na maioria das vezes, da seguinte forma: pacientes que foram submetidos à tireoidectomia menor que total, fizeram a coleta de tireoglobulina no primeiro mês, para evidenciar presença de doença persistente e como base para as avaliações seguintes, já pacientes que foram submetidos à tireoidectomia total, fizeram a coleta de tireoglobulina no primeiro mês e pesquisa de corpo inteiro (PCI), para evidenciar a presença de restos tireoidianos, doença regional ou à distância.

A supressão hormonal laboratorial, foi definida como dosagem sérica de hormônio tireoestimulante (TSH) menor que o valor mínimo de referência. A necessidade de radioiodoterapia foi determinada pela PCI. Posteriormente, seguimento com exame clínico de 3 em 3 meses nos dois primeiros anos, 6 em 6 meses do terceiro ao quinto ano e depois anualmente.

3.3 Análise Estatística

Um banco de dados foi criado no pacote de análise estatística *SPSS for Windows* versão 15.0. Os dados foram avaliados quanto a sua consistência e as informações de seguimento foram atualizadas com busca ativa dos casos perdidos de seguimento (carta, telefone, etc.).

Inicialmente, foi realizada a caracterização da população de estudo por meio da estatística descritiva, frequências absolutas e relativas.

O tempo de sobrevida foi calculado entre a data da cirurgia e o óbito por qualquer causa, para sobrevida global; data da cirurgia e óbito por câncer, para

sobrevida específica. Foram consideradas censuras todos os pacientes que tiveram o tempo de observação incompleto no período do estudo.

Foram realizadas as análises de sobrevida global (SG) e sobrevida câncer específica (SCE) para as variáveis demográficas, clínicas, anatomopatológicas, de tratamento e para os escores (EORTC, AGES, AMES, Clinical Class, OSU, Noguchi, Munster, UAB & MDA, Murcia, TNM, CIH, Ankara, GAMES e MACIS), utilizando o estimador produto limite de Kaplan-Meier. Para a comparação entre as curvas aplicou-se o teste de *log rank*. Os grupos de risco de cada sistema, com suas proporções na publicação original, e as respectivas porcentagens da classificação dos pacientes desta amostra foram delineados no Anexo II.

A seguir foi realizada a análise multivariada e empregado o modelo de riscos proporcionais de Cox. Para a entrada no modelo multivariado, foram selecionadas as variáveis que apresentaram nível descritivo até 20% na análise de Kaplan-Meier, utilizando a estratégia de modelagem *stepwise forward selection*, na qual são acrescentadas as variáveis uma a uma, a partir do menor valor de *p*.

Para o desenvolvimento dos escores, para sobrevida global e sobrevida câncer específica, a fim de prever o risco de morte, baseou-se nos modelos multivariados de Cox. Constituíram os três escores finais somente os modelos que apresentaram todas as variáveis como fatores independentes para o óbito.

Por fim, foi realizada a análise univariada de Cox para os escores já definidos (EORTC, AGES, AMES, Clinical Class, OSU, Noguchi, Munster, UAB & MDA, Murcia, TNM, CIH, GAMES e MACIS) e para os escores desenvolvidos neste estudo, com o objetivo de comparar os modelos quanto a proporção de variação explicada no tempo de sobrevida (PVE). O cálculo do PVE é baseado na equação: $PVE = 1 - \exp(-G^2/n)^{40}$. Onde: G^2 é a razão da verossimilhança determinada pela

análise do qui-quadrado associada a hipótese nula e n é o número válido de casos no estudo.

Os valores do PVE variam de 0 a 100%, sendo que valores maiores sugerem melhor predição do escore.

Assumiu-se para todas as análises estatísticas uma significância de $p < 0,05$.

3.4 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa deste estudo foi aprovada pelas comissões de ética em pesquisa das seguintes instituições: Hospital do Câncer A.C. Camargo, Hospital do Câncer de Barretos – FUNDAÇÃO PIO XII e Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A aprovação no CEP do Hospital do Câncer A.C. Camargo está registrada sob o número 703/05. Já, no Hospital do Câncer de Barretos – FUNDAÇÃO PIO XII, o projeto foi aprovado pela CEP sob o registro 113/2007.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da população

Foram incluídos 556 pacientes neste estudo. Destes, 81,2% eram do sexo feminino e, 86,2%, da raça branca.

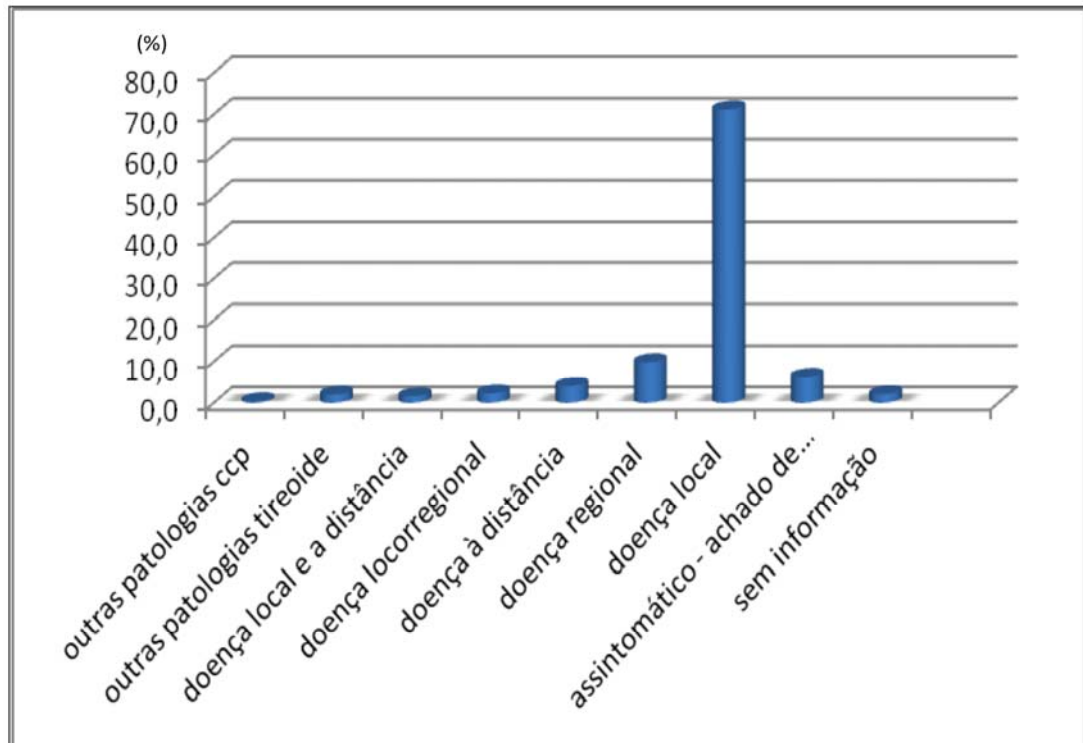
O grupo etário mais prevalente no estudo foi de pessoas com idade inferior a 45 anos, representando 59,4% da amostra. Destes, 22 casos (6,7%) ocorreram em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Dos pacientes incluídos, 113 (20,3%) haviam realizado tratamento local ou biópsia linfonodal prévia em outros serviços e foram encaminhados para complementação do tratamento cirúrgico.

4.2 Caracterização do diagnóstico

As queixas iniciais foram locais, regionais e a distância em 396 (71,2%), 80 (14,4%) e 34 (6,1%) pacientes, respectivamente (Gráfico 1). Sendo que, dentre os sintomas locais mais frequentes, foi evidenciado o aumento da região cervical anterior ou nódulo tireoidiano clínico. Os pacientes que se apresentaram assintomáticos – devido a achado de exames – representaram 6,3% dos casos.

Gráfico 1 - Causa da procura pelo tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.



Os dados do exame físico e anamnese foram colhidos conforme o protocolo de levantamento de dados (Anexo I).

Os métodos propedêuticos para o diagnóstico constavam de anamnese, exame físico locorregional, testes de função tireóidea, cintilografia de tireóide e ultrassonografia de tireóide posteriormente.

O método de diagnóstico ultrassonográfico foi utilizado em 34,0% dos pacientes e a citopatologia em 37,0%.

A pesquisa de corpo inteiro foi realizada em 82,3% dos pacientes que fizeram ressecção completa da tireóide.

Ao diagnóstico, os pacientes apresentaram uma taxa de metástase à distância de 4,6%.

4.3 Caracterização Anatomopatológica

Os laudos anatomopatológicos foram revisados segundo o protocolo de levantamento de dados (Anexo I). Destes foram evidenciados carcinomas bem diferenciados de tireóide e suas variantes. O carcinoma papilífero representou 85,1% da amostra, enquanto o carcinoma folicular incidiu no restante (Tabela 1).

Tabela 1 - Variantes histológicas dos carcinoma bem diferenciados de tireóide encontrados na amostra. 2013.

| <i>variantes do carcinoma papilífero</i> | <i>número de casos</i> | <i>percentagem (%)</i> |
|---|------------------------|------------------------|
| Carcinoma papilífero clássico | 360 | 64,7 |
| variante folicular do carcinoma papilífero | 84 | 15,1 |
| variante de células altas do carcinoma papilífero | 2 | 0,3 |
| variante esclerosante difusa do carcinoma papilífero | 15 | 2,7 |
| variante oncocítica do carcinoma papilífero | 1 | 0,2 |
| variante sólida-trabecular do carcinoma papilífero | 1 | 0,2 |
| <i>variantes do carcinoma folicular</i> | | |
| carcinoma folicular soe | 73 | 13,1 |
| variante células de Hürthle do carcinoma folicular | 14 | 2,5 |
| variante células de Hürthle do carcinoma folicular minimamente invasivo | 1 | 0,2 |
| carcinoma folicular minimamente invasivo | 5 | 0,9 |

4.4 Análise de Sobrevida

A sobrevida global dos pacientes amostrados nas duas instituições foi respectivamente, em 5, 10 e 15 anos de 93,6%, 90,7% e 90,7% e a sobrevida câncer específica de 96,1%; 95,1% e 95,1%.

4.4.1 Variáveis sócio-demográficas

Os pacientes tratados em ambas instituições não apresentaram diferença estatística em relação a sobrevida global e específica. A raça também não apresentou implicação prognóstica nesta casuística. A análise univariada das categorias de idade (menor que 45 anos e maior ou igual a 45 anos) demonstrou impacto nas sobrevidas global e específica por câncer. Assim, pacientes com idade maior ou igual a 45 anos apresentaram risco de mortalidade relacionada ao câncer maior do que os pacientes com idade inferior à 45 (risco relativo=11,7; IC95%=3,5-39,1; $p<0,001$). Já, o gênero feminino apresentou-se como fator de proteção para mortalidade relacionada ao câncer (risco relativo=0,3; IC95%=0,1-0,8; $p=0,01$) (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo características demográficas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | | | | |
|----------|--------------|--------------------------------|--------------|--------|---------|---------|--------|------|------------|--------|
| | | n° de casos | n° de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | IC 95% | p |
| hospital | A.C. Camargo | 382 | 31 | 92,7 | 90,0 | 90,0 | 0,487 | 1,0 | | |
| | Barretos | 174 | 11 | 95,6 | 92,0 | 92,0 | | 0,8 | 0,4 – 1,6 | 0,493 |
| Sexo | masculino | 104 | 14 | 87,4 | 83,3 | 83,3 | 0,006 | 1,0 | | |
| | feminino | 450 | 27 | 95,3 | 92,5 | 92,5 | | 0,4 | 0,2 – 0,8 | 0,008 |
| Idade | <45 | 330 | 6 | 98,7 | 97,6 | 97,6 | <0,001 | 1,0 | | |
| | ≥45 | 225 | 36 | 86,1 | 79,9 | 79,9 | | 10,0 | 4,2 – 23,7 | <0,001 |
| Raça | branca | 475 | 35 | 93,4 | 91,3 | 91,3 | 0,912 | 1,0 | | |
| | não branca | 76 | 6 | 95,8 | 88,0 | 88,0 | | 1,0 | 0,4 – 2,3 | 0,969 |

Tabela 3 - Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características demográficas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | | | | |
|----------|--------------|--------------------------------|--------------|--------|---------|---------|--------|-----|------------|--------|
| | | n° de casos | n° de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | IC95% | p |
| hospital | A.C. Camargo | 382 | 18 | 95,2 | 95,2 | 95,2 | 0,546 | 1,0 | 0,3 – 1,9 | 0,554 |
| | Barretos | 174 | 6 | 98,1 | 95,5 | 95,5 | | | | |
| Sexo | masculino | 104 | 9 | 90,2 | 90,2 | 90,2 | 0,007 | 1,0 | 0,1 – 0,8 | 0,010 |
| | feminino | 450 | 14 | 97,7 | 96,4 | 96,4 | | | | |
| Idade | <45 | 330 | 3 | 99,3 | 98,9 | 98,9 | <0,001 | 1,0 | 3,5 – 39,1 | <0,001 |
| | ≥45 | 225 | 21 | 91,1 | 89,1 | 89,1 | | | | |
| Raça | branca | 475 | 20 | 96,1 | 95,2 | 95,2 | 0,710 | 1,0 | 0,2 – 2,8 | 0,763 |
| | não branca | 76 | 3 | 97,2 | 95,1 | 95,1 | | | | |

4.1.2 Variáveis clínicas

Utilizou-se as variáveis clínicas de estadiamento segundo a classificação TNM (UICC/AJCC). As SCE, em 15 anos, para os tumores clinicamente T1 foram de 98,5% versus 94,2% para as lesões T3 ($p < 0,001$). As lesões T4, por definição, incluem tumores com invasão extratireoidiana, apresentando um impacto na sobrevida destes pacientes (SCE em 15 anos de 73,2%). Quando avaliada a metástase à distância, evidenciou-se que pacientes com doença M0 tiveram SCE, em 15 anos, de 97,1 % versus 41,1% dos indivíduos com doença M1 ($p < 0,001$). A variável N clínico apresentou uma significância um pouco menor. O mesmo pode ser explicado pela ausência de eventos em pacientes clinicamente N1a. Entretanto, a SCE em 15 anos nos pacientes N0 e N1b foi de 96,8% e 88,1% ($p = 0,035$). Ainda, pacientes com

classificações clínicas M1 apresentaram risco de mortalidade relacionada ao câncer maior do que os pacientes com classificação M0 (risco relativo=25,8; IC95%=11,2-59,2; $p<0,001$).

Tabela 4 - Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo características clínicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | | | | |
|-----------|-----|--------------------------------|--------------|--------|---------|---------|--------|------|------------|--------|
| | | n° de casos | n° de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | IC 95% | p |
| T clínico | T1 | 166 | 5 | 96,5 | 96,5 | 96,5 | 0,002 | 1,0 | | |
| | T2 | 189 | 11 | 95,6 | 92,3 | 92,3 | | 1,7 | 0,6 – 5,0 | 0,313 |
| | T3 | 75 | 8 | 94,1 | 88,9 | 88,9 | | 3,4 | 1,1 – 10,5 | 0,031 |
| | T4 | 31 | 6 | 82,4 | 73,2 | 73,2 | | 7,0 | 2,1 – 23,0 | 0,001 |
| | Tx | 95 | 12 | 88,4 | 85,4 | 85,4 | | ** | | |
| N clínico | N0 | 444 | 25 | 95,5 | 92,8 | 92,8 | 0,004 | 1,0 | | |
| | N1a | 5 | 0 | 100,0 | 100,0 | x | | 0,0 | 0,0 – 0,0+ | 0,972 |
| | N1b | 107 | 17 | 85,8 | 81,5 | 81,5 | | 2,7 | 1,4 – 5,0 | 0,002 |
| M clínico | M0 | 533 | 29 | 95,6 | 93,0 | 93,0 | <0,001 | 1,0 | | |
| | M1 | 23 | 13 | 46,2 | 34,7 | 34,7 | | 16,1 | 8,3 – 31,4 | <0,001 |

** para a análise de COX o Tx foi tratado como *missing*;

+ só na sexta casa decimal que o 1 se apresenta

Tabela 5 - Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características clínicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | IC | |
|-----------|----|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|------|-------------|--------|
| | | nº de casos | nº de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | 95% | p |
| T clínico | T1 | 166 | 2 | 98,5 | 98,5 | 98,5 | <0,001 | 1,0 | | |
| | T2 | 189 | 5 | 97,1 | 97,1 | 97,1 | | 2,0 | 0,4 – 10,2 | 0,414 |
| | T3 | 75 | 5 | 96,7 | 94,2 | 94,2 | | 5,6 | 1,1 – 28,7 | 0,040 |
| | T4 | 31 | 6 | 82,4 | 73,2 | 73,2 | | 18,4 | 3,7 – 91,7 | <0,001 |
| | Tx | 95 | 6 | 94,1 | 92,4 | 92,4 | | ** | | |
| N clínico | N0 | 444 | 14 | 97,2 | 96,8 | 96,8 | 0,035 | 1,0 | | |
| | N1 | 5 | 0 | 100,0 | 100,0 | x | | 0,0 | 0,0 – 0,0 | 0,984 |
| | a | | | | | | | | | |
| | N1 | 107 | 10 | 91,4 | 88,1 | 88,1 | | 2,8 | 1,2 – 6,4 | 0,013 |
| | b | | | | | | | | | |
| M clínico | M0 | 533 | 14 | 97,6 | 97,1 | 97,1 | <0,001 | 1,0 | | |
| | M1 | 23 | 10 | 54,9 | 41,1 | 41,1 | | 25,8 | 11,2 – 59,2 | <0,001 |

** para a análise de COX o Tx foi tratado como *missing*;

4.5.3 Variáveis anatomopatológicas

As variáveis prognósticas relevantes evidenciadas pela análise univariada de Kaplan-Meier para sobrevidas global e específica para DTC foram: tamanho do tumor à análise patológica, embolização vascular pela neoplasia e invasão neoplásica extratireoidiana.

A embolização vascular presente ao estudo patológico conferiu pior prognóstico em relação à SCE, em 15 anos, (99,5% versus 88,0% - $p < 0,001$). Portadores de embolização vascular apresentaram risco maior de mortalidade

relacionada ao câncer quando comparado aqueles com ausência deste fator. (risco relativo=25,6; IC95%=3,2-204,7; p=0,002)

A invasão extratireoidiana, também, diminuiu a sobrevida (SCE), em 15 anos, na população acometida (96,5% versus 87,0% – p=0,009). Pacientes com invasão extratireoidiana presente apresentaram risco de mortalidade relacionada ao câncer maior do que os pacientes sem esta característica (risco relativo=3,0; IC95%=1,3-7,0; p=0,011).

Ainda, os tumores que se apresentaram maiores do que 4 centímetros (cm.) à análise patológica tiveram risco de mortalidade maior em relação ao tumores de tamanho igual ou menor que 1 cm (risco relativo =16,8; IC95%=2,1-134,8; p=0,008) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo as variáveis anatomopatológicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | n° de casos | n° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC95% | p |
|---------------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|------|------------|--------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | |
| diferenciação | bem | 144 | 9 | 92,9 | 92,9 | 92,9 | 0,766 | 1,0 | | |
| | moderadamente | 28 | 1 | 96,3 | 96,3 | 96,3 | | 0,5 | 0,7 – 4,4 | 0,574 |
| | pouco | 3 | 0 | 100,0 | 100,0 | x | | 0,0 | 0,0 – 0,0 | 0,989 |
| margens cirúrgicas | livres | 273 | 21 | 93,1 | 91,0 | 91,0 | 0,505 | 1,0 | | |
| | comprometidas | 29 | 3 | 89,1 | 89,1 | x | | 1,6 | 0,5 – 5,3 | 0,470 |
| | exíguas | 33 | 1 | 96,8 | 96,8 | x | | 0,4 | 0,5 – 3,0 | 0,383 |
| invasão cápsula do nódulo | não | 17 | 0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 0,150 | 1,0 | | |
| | sim | 27 | 4 | 88,6 | 84,6 | 84,6 | | 40,2 | 0,0 – 2,1 | 0,398 |
| multicentricidade | não | 256 | 15 | 93,6 | 93,6 | 96,6 | 0,694 | 1,0 | | |
| | sim | 152 | 11 | 94,8 | 91,1 | 91,1 | | 1,2 | 0,5 – 2,6 | 0,703 |
| embolização vascular | não | 223 | 5 | 97,9 | 96,3 | 96,3 | <0,001 | 1,0 | | |
| | sim | 79 | 11 | 84,5 | 84,5 | 84,5 | | 6,7 | 2,3 – 19,4 | <0,001 |
| local linfonodo positivo | ipsilateral | 121 | 10 | 91,2 | 89,8 | 89,8 | 0,667 | 1,0 | | |
| | bilateral | 36 | 4 | 91,1 | 87,9 | 87,9 | | 1,3 | 0,4 – 4,1 | 0,681 |

Cont./ Tabela 6

| | | n° de casos | n° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC95% | p |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|-------|------|------------|-------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | |
| número | não | 63 | 4 | 94,8 | 89,8 | 89,8 | 0,476 | 1,0 | | |
| linfonodos positivos | 1 a 3 | 69 | 4 | 95,2 | 91,1 | 91,1 | | 0,9 | 0,2 – 3,7 | 0,928 |
| | > 3 | 98 | 11 | 90,1 | 87,4 | 87,4 | | 1,7 | 0,5 – 5,4 | 0,363 |
| tamanho tumor na patologia | 0,1 a 1 cm | 119 | 1 | 99,1 | 99,1 | 99,1 | 0,001 | 1,0 | | |
| | 1,01 a 2 cm | 132 | 10 | 94,1 | 90,1 | 90,1 | | 8,9 | 1,1 – 70,0 | 0,037 |
| | 2,01 a 3,99 cm | 88 | 9 | 92,6 | 89,0 | 89,0 | | 12,1 | 1,5 – 95,8 | 0,018 |
| | > 4 cm | 66 | 10 | 82,5 | 82,5 | 82,5 | | 20,7 | 2,6– 161,7 | 0,004 |
| Invasão extratireoidiana | não | 476 | 31 | 95,0 | 91,9 | 91,9 | 0,028 | 1,0 | | |
| | sim | 80 | 11 | 86,2 | 83,4 | 83,4 | | 2,2 | 1,1 – 3,3 | 0,028 |

Diferenciação = Grau de diferenciação histopatológica da lesão,
 margens cirúrgicas = Status das margens cirúrgicas após avaliação histopatológica,
 invasão cápsula do nódulo = status de acometimento da cápsula do nódulo tumoral,
 margens exíguas = ou coincidentes com a lesão.

Tabela 7 - Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características anatomopatológicas. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | n° de casos | n° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC 95% | p | | |
|-----------------------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|------|--------|---|-------------|-------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | | | |
| diferenciação | bem | 144 | 6 | 95,2 | 95,2 | 95,2 | 0,916 | 1,0 | | | | |
| | moderadamente | 28 | 1 | 96,3 | 96,3 | 96,3 | | 0,8 | | | 0,1 – 6,8 | 0,853 |
| | pouco | 3 | 0 | 100,0 | 100,0 | x | | 0,0 | | | 0,0 – 0,0 | 0,991 |
| margens cirúrgicas | livres | 273 | 12 | 95,9 | 95,9 | 95,9 | 0,701 | 1,0 | | | | |
| | comprometidas | 29 | 2 | 92,3 | 92,3 | x | | 1,8 | | | 0,4 – 8,3 | 0,425 |
| | exíguas | 33 | 1 | 96,8 | 96,8 | x | | 0,7 | | | 0,1 – 5,7 | 0,773 |
| invasão cápsula do nódulo tumoral | não | 17 | 0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 0,300 | 1,0 | | | | |
| | sim | 27 | 2 | 92,4 | 92,4 | 92,4 | | 41,1 | | | 0,0 – 7,0 | 0,545 |
| Multicentricidade | não | 256 | 9 | 96,1 | 96,1 | 96,1 | 0,956 | 1,0 | | | | |
| | sim | 152 | 6 | 97,0 | 96,0 | 96,0 | | 1,0 | | | 0,3 – 2,9 | 0,981 |
| embolização vascular | não | 223 | 1 | 99,5 | 99,5 | 99,5 | <0,001 | 1,0 | | | | |
| | sim | 79 | 8 | 88,0 | 88,0 | 88,0 | | 25,6 | | | 3,2 – 204,7 | 0,002 |

Cont./ Tabela 7

| | | n° de casos | n° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC 95% | p | | |
|-----------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|-------|------|--------|---|-------------|-------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | | | |
| local linfonodo positivo | ipsilateral | 121 | 5 | 95,3 | 95,3 | 95,3 | 0,744 | 1,0 | | | | |
| | bilateral | 36 | 2 | 93,7 | 93,7 | 93,7 | | 1,3 | | | 0,2 – 6,7 | 0,750 |
| número linfonodos positivos | não | 63 | 2 | 96,5 | 96,5 | 96,5 | 0,209 | 1,0 | | | | |
| | 1 a 3 | 69 | 1 | 98,3 | 98,3 | 98,3 | | 0,5 | | | 0,0 – 5,3 | 0,547 |
| | > 3 | 98 | 7 | 93,2 | 91,7 | 91,7 | | 2,2 | | | 0,5 – 10,8 | 0,311 |
| tamanho tumor | 0,1 a 1 cm | 119 | 1 | 99,1 | 99,1 | 99,1 | 0,001 | 1,0 | | | | |
| | 1,01 a 2 cm | 132 | 4 | 97,5 | 97,5 | 97,5 | | 3,6 | | | 0,4 – 32,7 | 0,248 |
| | 2,01 a 3,99 cm | 88 | 5 | 96,2 | 94,4 | 94,4 | | 6,8 | | | 0,8 – 58,1 | 0,080 |
| | > 4 cm | 66 | 8 | 85,1 | 85,1 | 85,1 | | 16,8 | | | 2,1 – 134,8 | 0,008 |
| Invasão extra tireoidiana | não | 476 | 16 | 97,2 | 96,5 | 96,5 | 0,009 | 1,0 | | | | |
| | sim | 80 | 8 | 89,8 | 87,0 | 87,0 | | 3,0 | | | 1,3 – 7,0 | 0,011 |

Diferenciação = Grau de diferenciação histopatológica da lesão,
 margens cirúrgicas = Status das margens cirúrgicas após avaliação histopatológica,
 invasão cápsula do nódulo = status de acometimento da cápsula do nódulo tumoral ,
 margens exíguas = ou coincidentes com a lesão.

4.5.4 Variáveis do seguimento

Ainda, no tratamento adjuvante dos indivíduos da amostra, mostraram-se significantes a presença de supressão hormonal e o local da recidiva.

A supressão hormonal teve implicação prognóstica em 15 anos, sendo que indivíduos com supressão laboratorial tiveram SCE de 100% (versus 94,6% não-supressos – $p=0,004$).

Quanto aos locais de recorrência da doença, estes foram estratificados nos seguintes grupos: não (ausência de recidiva), locorregional (LR) , LR associado metástase à distância e metástase à distância isolada. A categoria locorregional inclui recidiva: só local, regional e ambas, que são passíveis de resgate cirúrgico e/ou iodoterapia.

A ausência de recorrência da neoplasia durante o seguimento levou a um desfecho (SCE) melhor em 10 anos (97,4%) quando comparada a recidiva locorregional (96,0%) e à distância (64,7%) ($p<0,001$). Ainda, a presença de metástase à distância associada (risco relativo =14,8; IC95%=5,6-38,7; $p<0,001$) ou não (risco relativo =5,9; IC95%=1,6-21,5; $p=0,007$) a doença locorregional apresentou impacto diferente no risco de mortalidade (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 - Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo as variáveis de seguimento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | | |
|----------------------|-----|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|-----|-----------|-------|
| | | nº de casos | nº de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | IC 95% | p |
| supressão hormonal | não | 162 | 19 | 91,9 | 86,1 | 86,1 | <0,001 | 1,0 | 0,0 – 0,3 | 0,001 |
| | sim | 233 | 4 | 98,6 | 97,9 | 97,9 | | | | |
| local da recorrência | não | 459 | 27 | 94,9 | 92,8 | 92,8 | <0,001 | 1,0 | 0,4 – 3,2 | 0,846 |
| | A | 54 | 4 | 95,9 | 92,0 | 92,0 | | | | |
| | A+B | 19 | 4 | 83,9 | 77,4 | 77,4 | | | | |
| | B | 24 | 7 | 73,9 | 64,7 | xxx | | | | |

supressão hormonal = supressão hormonal laboratorial (TSH supresso)

local da recorrência = local de ocorrência da primeira recorrência da doença ao longo do seguimento

A =locorregional

B = metástase à distância

xxx = nenhum dos pacientes desta categoria chegou a este período de seguimento

Tabela 9 - Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de seguimento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | | |
|----------------------|-------|------------|-------------|--------------------------------|---------|---------|--------|-----|-----------|-------|
| | | n de casos | n de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | IC 95% | p |
| supressão hormonal | não | 154 | 7 | 97,0 | 94,6 | 94,6 | 0,004 | 1,0 | 0,0 – 5,2 | 0,147 |
| | sim | 224 | 0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | | | | |
| local da recorrência | não | 459 | 11 | 97,8 | 97,4 | 97,4 | <0,001 | 1,0 | 0,6 – 7,3 | 0,279 |
| | A | 54 | 3 | 96,0 | 96,0 | 96,0 | | | | |
| | A + B | 19 | 3 | 88,5 | 81,7 | 81,7 | | | | |
| | B | 24 | 7 | 73,9 | 64,7 | x | | | | |

supressão hormonal = supressão hormonal laboratorial (TSH supresso)

local da recorrência = local de ocorrência da primeira recorrência da doença ao longo do seguimento

A =locorregional; B = metástase à distância

xxx = nenhum dos pacientes desta categoria chegou a este período de seguimento

4.4.5 Variáveis terapêuticas

Nesta amostra, 74,6 % foram submetidos à tireoidectomia total (incluindo tireoidectomia total, total ampliada e totalização de tireoidectomia). A ampliação para estruturas adjacentes – lesões com invasão extra tireoidiana – ocorreu em 7,2 % dos pacientes. Ainda, 24,3% foram submetidos à tireoidectomia parcial como tratamento inicial. Destes, 2,9% tiveram doença contralateral no seguimento. Sendo que nenhum deles apresenta doença após totalização, com seguimento médio de 10 anos.

O tipo de tireoidectomia teve contribuição à sobrevida dos pacientes na análise univariada, segundo a Tabela 11, sendo que pacientes submetidos à tireoidectomia parcial tiveram SCE em 15 anos de 99,2% comparada com 95,7% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total ($p < 0,001$).

Quanto ao manejo do pescoço, este foi tratado com esvaziamento cervical em 42,3% dos casos sendo mais freqüente a utilização do esvaziamento lateral tipos funcional ou radical modificado (56,6%) - associado ou não ao esvaziamento recorrential e mediastinal - seguido do esvaziamento recorrential isolado (43,4%).

A pesquisa de corpo inteiro foi realizada em 71,2% dos pacientes. Destes, 27,7% apresentaram restos tireoidianos isolados. Captação em linfonodos laterais e à distância ocorreram em 3,1% e 4,4%, respectivamente. A iodoterapia subsequente, foi realizada na quase totalidade dos pacientes com captação, sendo que a média e a mediana das doses foram, respectivamente, 122,28 e 100 mCi – variando de 30 a 300mCi.

O escore de avaliação da *American Society of Anesthesiology* (ASA) foi incluído neste estudo para avaliação de reserva funcional e estimativa de risco peri-operatório do paciente – avaliação indireta das comorbidades. A estratificação entre

pacientes grupos I a II e III a IV foi feita para agrupar pacientes de menor e maior risco cirúrgico, respectivamente. Apresentou diferença estatística entre os dois subgrupos com sobrevida global em 5 anos de 96,9% para o primeiro grupo e 68,3% para o segundo.

Quanto ao tipo de ressecção oncológica foi utilizada a nomenclatura: R0 - para ressecção completa da lesão, R1 - para ressecção com resíduo microscópico (shaving), e, R2 - para ressecção com resíduo macroscópico. Quando avaliada a SCE em 15 anos, dos pacientes submetidos às ressecções R0 e R1, notamos pequena diferença (95,3% versus 94,4% com $p < 0,001$) se comparado as cirurgias com ressecção R2 (83,3% em 5 anos), sendo que nenhum paciente deste grupo sobreviveu após 5 anos. Assim, pacientes com cirurgias com ressecção R2 apresentaram risco de mortalidade relacionada ao câncer maior do que os pacientes com classificação R0 (risco relativo =12,8; IC95%=3,5-46,8; $p < 0,001$).

Tabela 10 - Resultados da análise de sobrevida global de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | n° de casos | n° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC95% | p | |
|---------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|------|------------|--------|------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | | |
| tratamento | totalização | 113 | 8 | 94,1 | 92,4 | 92,4 | 0,466 | 1,0 | 0,6 – 2,7 | 0,551 | |
| | | primário | 443 | 34 | 93,5 | 90,1 | | 90,1 | | | 1,3 |
| cirurgia prévia linfonodo | não | 502 | 34 | 94,0 | 91,7 | 91,7 | 0,056 | 1,0 | 1,0 – 4,5 | 0,061 | |
| | | sim | 54 | 8 | 90,2 | 81,6 | | 81,6 | | | 2,1 |
| ASA | I e II | 420 | 17 | 96,9 | 94,1 | 94,1 | <0,001 | 1,0 | 5,5 – 21,5 | <0,001 | |
| | | III e IV | 47 | 16 | 68,3 | 57,3 | | 57,3 | | | 10,9 |
| tipo de ressecção | R0 | 274 | 18 | 94,3 | 92,3 | 92,3 | <0,001 | 1,0 | 0,7 – 3,6 | 0,378 | |
| | | R1 | 80 | 7 | 90,5 | 90,5 | | 90,5 | | | 1,5 |
| | | R2 | 7 | 3 | 83,3 | x | | x | | | 7,8 |
| PCI | não | 82 | 10 | 90,0 | 88,1 | 88,1 | 0,039 | 1,0 | 0,2 – 1,0 | 0,044 | |
| | | sim | 397 | 27 | 94,2 | 91,2 | | 91,2 | | | 0,5 |

Cont./ Tabela 10

| | | n° de casos | n° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC95% | p |
|----------------------|----------------|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|-------|------|------------|-------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | |
| tipo de esvaziamento | A | 102 | 4 | 97,8 | 90,1 | 90,1 | 0,001 | 1,0 | | |
| | B | 66 | 11 | 85,0 | 81,1 | 81,1 | | 4,3 | 1,4 – 13,5 | 0,013 |
| | A+B | 62 | 3 | 94,7 | 94,7 | 94,7 | | 1,2 | 0,3 – 5,2 | 0,838 |
| | A+B+C | 5 | 2 | 60,0 | 60,0 | 60,0 | | 12,0 | 2,2 – 66,1 | 0,004 |
| Tireoidectomia tipo | total | 375 | 31 | 93 | 90,5 | 90,5 | 0,008 | 1,0 | | |
| | parcial | 135 | 3 | 98,4 | 96,4 | 96,4 | | 0,3 | 0,1 – 0,9 | 0,036 |
| | total ampliada | 40 | 5 | 87,4 | 82 | 82 | | 1,5 | 0,6 – 3,9 | 0,410 |
| | irressecável | 2 | 1 | x | x | x | | 6,7 | 0,9 – 49,1 | 0,063 |

A=Esvaziamento recorrential

B= Esvaziamento lateral ou jùgulo-carotideo

C= Esvaziamento mediastinal

Tabela 11 - Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | n de casos | n de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC 95% | p |
|------------------------------|-------------|------------|-------------|--------------------------------|---------|---------|--------|------|------------|--------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | |
| tratamento | totalização | 113 | 7 | 95,1 | 93,4 | 93,4 | 0,600 | 1,0 | 0,3 – 1,8 | 0,497 |
| | primário | 443 | 17 | 96,4 | 95,6 | 95,6 | | 0,7 | | |
| PAAF | não | 343 | 21 | 94,7 | 93,2 | 93,2 | 0,017 | 1,0 | 0,1 – 0,8 | 0,025 |
| | sim | 213 | 3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | | 0,2 | | |
| cirurgia prévia tireóide | não | 442 | 14 | 96,4 | 95,6 | 95,6 | 0,607 | 1,0 | 0,5 – 3,3 | 0,503 |
| | sim | 114 | 7 | 95,1 | 93,4 | 93,4 | | 1,4 | | |
| cirurgia prévia linfonodo | não | 502 | 18 | 96,6 | 96,3 | 96,3 | 0,018 | 1,0 | 1,2 – 7,5 | 0,024 |
| | sim | 54 | 6 | 91,6 | 85,5 | 85,5 | | 2,9 | | |
| ASA | I e II | 420 | 6 | 98,7 | 98,3 | 98,3 | <0,001 | 1,0 | 7,8 – 57,4 | <0,001 |
| | III e IV | 47 | 11 | 76,6 | 68,9 | 68,9 | | 21,2 | | |

Cont./ Tabela 11

| | | N° de casos | N° de óbitos | Probabilidade de sobrevida (%) | | | p | HR | IC 95% | p |
|-------------------|-----|-------------|--------------|--------------------------------|---------|---------|--------|------|------------|--------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | | |
| tipo de ressecção | | | | | | | | | | |
| | R0 | 274 | 11 | 96,3 | 95,7 | 95,7 | <0,001 | 1,0 | | |
| | R1 | 80 | 4 | 94,4 | 94,4 | 94,4 | | 1,4 | 0,4 – 4,6 | 0,538 |
| | R2 | 7 | 3 | 83,3 | x | x | | 12,8 | 3,5 – 46,8 | <0,001 |
| PCI | não | 82 | 6 | 93,6 | 93,6 | 93,6 | 0,144 | 1,0 | | |
| | sim | 397 | 17 | 96,2 | 94,7 | 94,7 | | 0,5 | 0,2 – 1,3 | 0,152 |

Tabela 12 - Resultados da análise de sobrevida específica por câncer de pacientes com câncer de tireóide, segundo características de tratamento. Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos. 2013.

| | | Probabilidade de sobrevida (%) | | | | | | | | |
|----------------------|----------------|--------------------------------|-------------|--------|---------|---------|--------|------|------------|-------|
| | | n de casos | n de óbitos | 5 anos | 10 anos | 15 anos | p | HR | IC 95% | p |
| tipo de esvaziamento | A | 102 | 4 | 97,9 | 97,9 | 97,9 | 0,315 | 1,0 | | |
| | B | 66 | 11 | 93,0 | 90,7 | 90,7 | | 4,1 | 0,8 – 21,4 | 0,089 |
| | A+B | 62 | 3 | 94,7 | 94,7 | 94,7 | | 2,5 | 0,4 – 14,7 | 0,325 |
| | A+B+C | 5 | 2 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | | 0,0 | 0,0 -0,0 | 0,988 |
| tipo tireoidectomia | total | 375 | 16 | 96,1 | 95,7 | 95,7 | <0,001 | 1,0 | | |
| | parcial | 135 | 1 | 99,2 | 99,2 | 99,2 | | 0,2 | 0,0 – 1,4 | 0,103 |
| | total ampliada | 40 | 4 | 90,8 | 85,1 | 85,1 | | 2,2 | 0,7 – 6,7 | 0,165 |
| | irressecável | 2 | 1 | 100,0 | x | x | | 12,1 | 1,6 – 91,7 | 0,016 |

A=Esvaziamento recorrential

B= Esvaziamento lateral ou jùgulo-carotideo

C= Esvaziamento mediastinal

4.5 Escore Preditivo de Mortalidade

Constituíram-se os três escores finais somente os modelos que apresentaram todas as variáveis como fatores independentes para o óbito. Assim, nomeamos os escores preditivos de risco (EPR) para mortalidade nesta população, sendo o EPR 1 para o modelo que avalia a mortalidade global e EPR 2 e 3 para a análise da sobrevida específica por câncer.

- **Escore Preditor de Risco 1 (EPR1)**

Os fatores idade, metástase à distância ao diagnóstico e tamanho do tumor (em cm) apresentaram-se como preditores independentes da mortalidade nesta população.

Assim, evidenciou-se que a idade maior ou igual a 45 anos conferiu um risco relativo de 10,4 (IC95%=3,0-35,3) vezes maior risco de óbito do que a população mais jovem ($p < 0,001$). A presença de metástase à distância aumentou em 6,2 (IC95%=2,8-13,7) vezes as chances de óbito quando comparado a sua ausência ($p < 0,001$).

O tamanho do tumor foi categorizado, sendo que aqueles com diâmetro máximo maior ou igual a 4cm tiveram maior risco proporcional de óbito quando comparados as lesões menores ($p = 0,041$).

Assim, os pacientes foram alocados nos seguintes grupos de risco: baixo risco para pacientes com idade inferior a 45 anos, ausência de metástase à distancia e tumores menores que 4 cm; risco intermediário para pacientes com idade inferior a 45 anos, presença de metástase à distância e tumores maiores ou iguais a 4 cm ou

pacientes com idade maior ou igual a 45 anos, ausência de metástase à distância e tumores menores que 4 cm; alto risco para pacientes com idade maior ou igual a 45 anos, presença de metástase à distância e tumores maiores ou iguais a 4 cm.

Tabela 13 - Análise Múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, com o modelo estatístico para a população estudada - pelo Escore Preditor de Risco 1 (EPR1) - de acordo com a sobrevida global. 2013.

| <i>Variável</i> | <i>categoria</i> | <i>HR</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------------|------------------|-----------|---------------|----------|
| idade | < 45 anos | 1 | | |
| | >= 45 anos | 10,4 | 3,0-35,3 | <0,001 |
| Metástase à distância ao diagnóstico | não | 1 | | |
| | sim | 6,2 | 2,8-13,7 | <0,001 |
| Tamanho do tumor | <4cm | 1 | | |
| | >= a 4 cm | 2,2 | 1,0-4,9 | 0,041 |

Pela análise de Kaplan-Meier, evidenciamos que os 3 grupos de risco apresentam sobrevidas globais em 15 anos de 98,3%, 88,3% e 58,4% para os grupos de baixo, médio e alto risco pelo modelo EPR 1 ($p < 0,001$). Apesar de apresentar boa distinção entre os grupos de risco, o desfecho comparado é a mortalidade global, estando incluídos óbitos por causas diversas.

Tabela 14 - Análise de Sobrevida para os pacientes amostrados, segundo o Escore Preditor de Risco 1 (EPR1)

| <i>Variável</i> | <i>Categoria</i> | <i>casos</i> | <i>óbitos</i> | <i>Sobrevida Global</i> | | | <i>p</i> |
|--------------------------------------|----------------------|--------------|---------------|-------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | | | | <i>5 anos</i> | <i>10 anos</i> | <i>15 anos</i> | |
| Grupos de Risco segundo EPR 1 | baixo | 215 | 3 | 99,0 | 98,3 | 98,3 | <0,001 |
| | intermediário | 156 | 15 | 92,9 | 88,3 | 88,3 | |
| | alto | 58 | 19 | 66,9 | 58,4 | 58,4 | |

• **Escore Preditor de Risco 2 (EPR2)**

No EPR2, notamos novamente a idade e a metástase à distância ao diagnóstico como fatores prognósticos independentes nesta casuística com riscos relativos de 6,8 ($p=0,003$) e 12,8 ($p<0,001$), respectivamente. O sexo feminino foi um fator protetor (risco relativo = 0,3; $p=0,016$).

Assim, os pacientes foram alocados nos seguintes grupos de risco: baixo risco para pacientes com idade inferior a 45 anos, ausência de metástase à distância e gênero feminino; risco intermediário para pacientes com idade maior ou igual a 45 anos, ausência de metástase à distância e gênero feminino ou masculino; alto risco para pacientes com idade maior ou igual a 45 anos, presença de metástase à distância e gênero feminino ou masculino.

Tabela 15 - Análise Múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, com o modelo estatístico para a população estudada - pelo Escore Preditor de Risco 2 (EPR2) - de acordo com a sobrevida específica para câncer. 2013.

| Variável | Categoria | casos | óbitos | Sobrevida Global | | | p |
|-------------------------------|---------------|-------|--------|------------------|---------|---------|--------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | |
| Grupos de Risco segundo EPR 2 | baixo | 272 | 2 | 99,6 | 99,1 | 99,1 | <0,001 |
| | intermediário | 233 | 19 | 92,8 | 90,8 | 88,7 | |
| | alto | 22 | 10 | 54,1 | 36,0 | 36,0 | |

Tabela 16 - Análise de Sobrevida para os pacientes amostrados, segundo o Escore Preditor de Risco 2 (EPR2).

| Variável | Categoria | HR | IC 95% | p |
|--------------------------------------|------------|------|----------|--------|
| idade | < 45 anos | 1 | | |
| | >= 45 anos | 6,8 | 1,9-24,1 | 0,003 |
| Metástase à distância ao diagnóstico | não | 1 | | |
| | sim | 12,8 | 5,3-31,0 | <0,001 |
| sexo | masculino | 1 | | |
| | feminino | 0,3 | 0,1-0,8 | 0,016 |

- **Escore Preditor de Risco 3 (EPR3)**

Neste escore (EPR3) incluiu-se uma quarta variável além das já estudadas no escore anterior: tamanho do tumor. Evidenciou-se que a inclusão desta nova variável - com risco relativo de 3,7 ($p=0,010$) - não acarretaria prejuízo para as demais variáveis incluídas no EPR2.

Então, os pacientes foram alocados nos seguintes grupos de risco: baixo risco para pacientes com idade inferior a 45 anos, ausência de metástase à distância, tumor menor que 4cm e gênero feminino; risco intermediário para pacientes com idade inferior a 45 anos, presença de metástase à distância, tumor maior ou igual a 4cm e gênero feminino ou pacientes com idade maior ou igual a 45 anos, ausência de metástase à distância, tumor menor que 4cm e gênero masculino; alto risco para pacientes com idade maior ou igual a 45 anos, presença de metástase à distância, tumor maior ou igual a 4cm e gênero feminino ou masculino.

Tabela 17 - Análise Múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox, com o modelo estatístico para a população estudada - pelo Escore Preditor de Risco 3 (EPR3) - de acordo com a sobrevida global. 2013.

| <i>Variável</i> | <i>Categoria</i> | <i>HR</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p</i> |
|--------------------------------------|------------------|-----------|---------------|----------|
| idade | < 45 anos | 1 | | |
| | >= 45 anos | 6,8 | 1,4-33,3 | 0,018 |
| Metástase à distância ao diagnóstico | não | 1 | | |
| | sim | 10,2 | 3,6-28,9 | <0,001 |
| sexo | masculino | 1 | | |
| | feminino | 0,3 | 0,1-0,9 | 0,037 |
| Tamanho do tumor | <4cm | 1 | | |
| | >= a 4 cm | 3,7 | 1,4-10,1 | 0,010 |

Tabela 18 - Análise de Sobrevida para os pacientes amostrados, segundo o Escore Preditor de Risco 3 (EPR3).

| <i>Variável</i> | <i>Categoria</i> | <i>casos</i> | <i>óbitos</i> | <i>Sobrevida Global</i> | | | <i>p</i> |
|--------------------------------------|----------------------|--------------|---------------|-------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | | | | <i>5 anos</i> | <i>10 anos</i> | <i>15 anos</i> | |
| Grupos de Risco segundo EPR 3 | baixo | 179 | 2 | 99,4 | 98,6 | 98,6 | <0,001 |
| | intermediário | 156 | 6 | 97,1 | 96,3 | 96,3 | |
| | alto | 58 | 16 | 71,1 | 62,0 | 62,0 | |

4.6 Sistemas prognósticos descritos e a sua aplicação nos pacientes desta amostra

Conforme descrito anteriormente, vários estudos internacionais idealizaram sistemas prognósticos para carcinomas de tireóide, carcinomas bem diferenciados de tireóide e carcinomas papilíferos.

Realizou-se as análises para cada sistema de estadiamento/escore prognóstico e evidenciou-se que os estadiamentos abaixo apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os diferentes grupos de risco desta amostra – tanto para a sobrevida global como para a específica por câncer. Exceção ocorreu para os sistemas Murcia e Noguchi para homens que não tiveram a mesma capacidade diferenciar os indivíduos de risco nesta amostra ($p > 0,05$).

Tabela 19 - Alocação dos pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida global.

| Escore | Nº Pacientes | Nº Óbitos | Sobrevida Global | | | p |
|-----------------|-----------------|--------------|------------------|---------|---------|--------|
| | | | 5 Anos | 10 Anos | 15 Anos | |
| <i>EORTC*</i> | | | | | | |
| I | 338 | 4 | 99,3 | 98,3 | 98,3 | <0,001 |
| II | 127 | 8 | 95,6 | 94,5 | 94,5 | |
| III | 63 | 16 | 78,2 | 61,5 | 61,5 | |
| IV | 20 | 8 | 53,9 | 53,9 | xxx | |
| V | 6 | 5 | 33,3 | 16,7 | xxx | |
| <i>AMES*</i> | | | | | | |
| baixo | 349 | 13 | 97,5 | 95,3 | 95,3 | <0,001 |
| alto | 59 | 20 | 65,0 | 60,3 | 60,3 | |
| <i>OSU*</i> | | | | | | |
| I | 74 | 1 | 98,6 | 98,6 | 98,6 | <0,001 |
| II | 274 | 15 | 96,3 | 93,2 | 93,2 | |
| III | 85 | 6 | 92,1 | 92,1 | 92,1 | |
| IV | 36 | 18 | 51,2 | 46,1 | 46,1 | |
| <i>GAMES*</i> | | | | | | |
| baixo | 264 | 3 | 99,2 | 98,2 | 98,2 | <0,001 |
| intermediário | 159 | 12 | 93,8 | 90,1 | 90,1 | |
| alto | 86 | 20 | 79,9 | 72,6 | 72,6 | |
| <i>MUNSTER*</i> | | | | | | |
| baixo | 323 | 12 | 97,6 | 95,2 | 95,2 | <0,001 |
| alto | 103 | 24 | 76,6 | 74,5 | 74,5 | |
| <i>TNM*</i> | | | | | | |
| I | 390 | 8 | 98,6 | 97,6 | 97,6 | <0,001 |
| II | 31 | 5 | 86,0 | 80,9 | 80,9 | |
| III | 35 | 6 | 86,6 | 66,6 | xxx | |
| IV | 56 | 21 | 63,9 | 58,1 | 58,1 | |

Tabela 20 - Alocação dos pacientes com papilífero da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida global.

| Escore | Nº Pacientes | Nº Óbitos | Sobrevida Global | | | p |
|---|-----------------|--------------|------------------|---------|---------|--------|
| | | | 5 Anos | 10 Anos | 15 Anos | |
| <i>CLINICAL CLASS</i> [#] | | | | | | |
| I | 317 | 8 | 98,6 | 95,5 | 95,5 | <0,001 |
| II | 66 | 6 | 91,4 | 89,2 | 98,2 | |
| III | 64 | 5 | 91,5 | 91,5 | 91,5 | |
| IV | 16 | 9 | 42,2 | 42,2 | xxx | |
| <i>MACIS</i> [#] | | | | | | |
| I | 273 | 8 | 97,5 | 95,6 | 95,6 | <0,001 |
| II | 9 | 3 | 58,3 | 58,3 | 58,3 | |
| III | 5 | 0 | 100 | 100 | xxx | |
| IV | 7 | 5 | xxx | xxx | xxx | |
| <i>MURCIA</i> [#] | | | | | | |
| baixo | 273 | 14 | 95,6 | 93,1 | 93,1 | 0,401 |
| médio | 44 | 2 | 95,4 | 95,4 | 95,4 | |
| alto | 18 | 2 | 85,7 | 85,7 | 85,7 | |
| <i>CIH</i> [#] | | | | | | |
| baixo | 423 | 16 | 96,9 | 94,8 | 94,8 | <0,001 |
| alto | 39 | 12 | 67,7 | 63,8 | 63,8 | |
| <i>NOGUCHI (masculino)</i> [#] | | | | | | |
| excelente | 65 | 6 | 90,2 | 90,2 | 90,2 | 0,744 |
| intermediário | 14 | 2 | 85,7 | 85,7 | xxx | |
| pobre | 5 | 1 | 100 | 66,7 | xxx | |
| <i>NOGUCHI (feminino)</i> [#] | | | | | | |
| excelente | 305 | 4 | 99,3 | 98,1 | 98,1 | <0,001 |
| intermediário | 45 | 9 | 83,1 | 74,6 | 74,6 | |
| pobre | 27 | 5 | 74,3 | 74,3 | 74,3 | |
| <i>UAB-MDA</i> [#] | | | | | | |
| baixo | 335 | 6 | 98,7 | 97,6 | 97,6 | <0,001 |
| intermediário | 117 | 14 | 89,3 | 82,3 | 82,3 | |
| alto | 10 | 8 | 30,0 | 20,0 | xxx | |

Tabela 21 - Alocação dos pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida específica.

| Escore | Nº Pacientes | Nº Óbitos | Sobrevida Específica | | | p |
|-----------------|-----------------|--------------|----------------------|---------|---------|--------|
| | | | 5 Anos | 10 Anos | 15 Anos | |
| <i>EORTC*</i> | | | | | | |
| I | 338 | 3 | 99,3 | 98,9 | 98,9 | <0,001 |
| II | 127 | 5 | 98,2 | 97,0 | 97,0 | |
| III | 63 | 4 | 91,3 | 91,3 | 91,3 | |
| IV | 20 | 7 | 58,1 | 58,1 | xxx | |
| V | 6 | 4 | 50,0 | 25,0 | xxx | |
| <i>AMES*</i> | | | | | | |
| baixo | 349 | 5 | 99,1 | 98,6 | 98,6 | <0,001 |
| alto | 59 | 15 | 71,8 | 66,7 | 66,7 | |
| <i>OSU*</i> | | | | | | |
| I | 74 | 1 | 98,6 | 98,6 | 98,6 | <0,001 |
| II | 274 | 6 | 98,7 | 97,6 | 97,6 | |
| III | 85 | 4 | 94,4 | 94,4 | 94,4 | |
| IV | 36 | 13 | 62,5 | 56,2 | 56,2 | |
| <i>GAMES*</i> | | | | | | |
| baixo | 264 | 1 | 99,6 | 99,6 | 99,6 | <0,001 |
| intermediário | 159 | 5 | 97,2 | 96,3 | 96,3 | |
| alto | 86 | 14 | 84,3 | 81,3 | 81,3 | |
| <i>MUNSTER*</i> | | | | | | |
| baixo | 323 | 4 | 99,3 | 98,8 | 98,8 | <0,001 |
| alto | 103 | 17 | 82,9 | 80,6 | 80,6 | |
| <i>TNM*</i> | | | | | | |
| I | 390 | 4 | 99,4 | 99,1 | 99,1 | <0,001 |
| II | 31 | 1 | 96,0 | 96,0 | 96,0 | |
| III | 35 | 4 | 89,1 | 82,3 | xxx | |
| IV | 56 | 14 | 73,8 | 69,7 | 69,7 | |

Tabela 22 - Alocação dos pacientes com carcinoma papilífero da tireóide, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000, segundo os estadiamentos abaixo, em relação à sobrevida específica.

| Escore | Nº Pacientes | Nº Óbitos | Sobrevida Específica | | | p |
|--|-----------------|--------------|----------------------|---------|---------|--------|
| | | | 5 Anos | 10 Anos | 15 Anos | |
| <i>CLINICAL CLASS[#]</i> | | | | | | |
| I | 317 | 1 | 100 | 99,5 | 99,5 | <0,001 |
| II | 66 | 4 | 94,7 | 92,4 | 92,4 | |
| III | 64 | 3 | 94,6 | 94,6 | 94,6 | |
| IV | 16 | 5 | 61,2 | 61,2 | xxx | |
| <i>MACIS[#]</i> | | | | | | |
| I | 273 | 3 | 99,2 | 98,6 | 98,6 | <0,001 |
| II | 9 | 2 | 66,7 | 66,7 | 66,7 | |
| III | 5 | 0 | 100 | 100 | xxx | |
| IV | 7 | 3 | xxx | xxx | xxx | |
| <i>MURCIA[#]</i> | | | | | | |
| baixo | 273 | 6 | 98,0 | 97,4 | 97,4 | 0,576 |
| medio | 44 | 1 | 97,6 | 97,6 | 97,6 | |
| alto | 18 | 1 | 92,3 | 92,3 | 92,3 | |
| <i>CIH[#]</i> | | | | | | |
| baixo | 423 | 5 | 98,9 | 98,6 | 98,6 | <0,001 |
| alto | 39 | 8 | 77,8 | 73,2 | 73,2 | |
| <i>NOGUCHI (masculino)[#]</i> | | | | | | |
| excelente | 65 | 3 | 94,8 | 94,8 | 94,8 | 0,339 |
| intermediário | 14 | 2 | 85,7 | 85,7 | xxx | |
| pobre | 5 | 0 | 100 | 100 | xxx | |
| <i>NOGUCHI (feminino)[#]</i> | | | | | | |
| excelente | 305 | 2 | 99,6 | 99,2 | 99,2 | <0,001 |
| intermediário | 45 | 3 | 95,0 | 90,7 | 90,7 | |
| pobre | 27 | 2 | 86,1 | 86,1 | 86,1 | |
| <i>UAB-MDA[#]</i> | | | | | | |
| baixo | 335 | 3 | 99,3 | 98,9 | 98,9 | <0,001 |
| intermediário | 117 | 5 | 95,9 | 94,3 | 94,3 | |
| alto | 10 | 5 | 33,3 | 33,3 | xxx | |

4.7 Proporção da Variação Explicada (PVE) com a utilização dos escores criados por esta amostra (EPR1, EPR2 E EPR3)

Inicialmente, foi realizado o cálculo para os sistemas que foram desenvolvidos com base em análise de pacientes portadores de carcinomas bem diferenciados de tireóide em relação à sobrevida global. Assim, os modelos do EORTC (29,2%), OSU (21,4%) e TNM (18,7%) apresentaram a melhor adequação em prognosticar estes pacientes, superando – inclusive o modelo proposto.

Tabela 23 - Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos para carcinoma bem diferenciado da tireóide (DTC), segundo modelo para sobrevida global.

| Escore | n | PVE (%) | Classificação |
|--------------|------------|-------------|---------------|
| EORTC | 551 | 29,2 | 1 |
| OSU | 466 | 21,4 | 2 |
| TNM | 509 | 18,7 | 3 |
| AMES | 406 | 18,0 | 4 |
| EPR 1 | 405 | 15,0 | 5 |
| GAMES | 506 | 10,1 | 6 |
| MUNSTER | 423 | 9,0 | 7 |

Avaliou-se os portadores de carcinoma papilífero de tireóide, em relação a sobrevida global, evidenciou-se que os sistemas MACIS (39,1%), UAB&MDA (36,6%) e Clinical Class (21,3%) apresentaram melhor classificação no método do PVE.

Quando avaliada a sobrevida específica por câncer, nos pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide, observou-se que os sistemas EORTC (30,0%), OSU (20,8%) e o EPR 2 (20,0%) tiveram melhores pontuações.

Estudou-se, ainda, a sobrevida específica por câncer exclusivamente para carcinomas papilíferos de tireóide, tivemos os sistemas UAB&MDA (34,5%), MACIS (31,9%) e CLINICAL CLASS (17,8%) com maiores escores.

Tabela 24 - Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos para carcinoma bem diferenciado da tireóide (DTC), segundo modelo para sobrevida específica.

| Escore | n | PVE (%) | Classificação |
|--------------|------------|-------------|---------------|
| EORTC | 526 | 30,0 | 1 |
| OSU | 443 | 20,8 | 2 |
| EPR 2 | 467 | 20,0 | 3 |
| AMES | 386 | 18,7 | 4 |
| EPR 3 | 351 | 17,0 | 5 |
| TNM | 485 | 15,0 | 6 |
| GAMES | 484 | 9,4 | 7 |
| MUNSTER | 403 | 9,3 | 8 |

Tabela 25 - Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos para carcinoma de tireóide papilífero (PTC), segundo modelo para sobrevida específica.

| Escore | n | PVE (%) | Classificação |
|---------------------|------------|-------------|---------------|
| UAB&MDA | 437 | 34,5 | 1 |
| MACIS | 227 | 31,9 | 2 |
| CLINICAL CLASS | 438 | 17,8 | 3 |
| EPR 2 | 383 | 17,4 | 4 |
| CIH | 437 | 12,6 | 5 |
| NOGUCHI (feminino) | 352 | 5,1 | 6 |
| EPR 3 | 284 | 4,7 | 7 |
| NOGUCHI (masculino) | 81 | 2,6 | 8 |
| MURCIA | 317 | 0,4 | 9 |

4.8 Proporção da Variação Explicada (PVE) com uso somente dos escores previamente publicados

Quando analisados somente os 13 sistemas de estadiamento/escores prognósticos previamente publicados, nota-se que todos foram capazes de estratificar o prognóstico exceto pelos modelos de Murcia e Noguchi (Tabelas 25 e 26).

O método do PVE para carcinomas bem diferenciados da tireóide demonstrou que os modelos EORTC (28,2%), OSU (19,9%) AMES (17,5%) e TNM (15,1%) foram os que melhor descreveram o desfecho dos pacientes da amostra.

Para os carcinomas papilíferos, os sistemas prognósticos diferiram em relação aos anteriores. Assim, para carcinomas papilíferos da tireóide demonstrou-se que os modelos Ankara (42,5%), MACIS (29,8%) UAB&MDA (23,5%) e CLINICAL CLASS (19,9%) foram os que melhor predisseram o desfecho dos pacientes da amostra (Tabela 26).

Quando avaliados outros estudos sobre PVE em carcinoma bem diferenciado da tireóide, evidenciou-se que os escores TNM e AMES foram os únicos que permaneceram constantes entre os melhores sistemas de prognóstico (Tabela 27).

Tabela 26 - Alocação dos pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireóide, Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos, segundo modelo para sobrevida específica, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000. 2013.

| Sistema Prognóstico | Categorias | nº de pacientes | nº de eventos | Sobrevida Câncer Específica | | | Valor <i>p</i> | PVE (%) | PVE classificação |
|---------------------|-------------|-----------------|---------------|-----------------------------|---------|---------|----------------|---------|-------------------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | |
| EORTC | | | | | | | | | |
| | I | 339 | 3 | 100 | 100 | 100 | <0,001 | 28,2 | 1 |
| | II | 126 | 5 | 100 | 97,0 | 97,0 | | | |
| | III | 63 | 4 | 91,3 | 91,3 | 91,3 | | | |
| | IV | 20 | 7 | 58,7 | 58,7 | 58,7 | | | |
| | V | 6 | 4 | 50,0 | 25,0 | --- | | | |
| OSU | | | | | | | | | |
| | I | 74 | 1 | 98,6 | 98,6 | 98,6 | <0,001 | 19,9 | 2 |
| | II | 274 | 6 | 98,7 | 97,6 | 97,6 | | | |
| | III | 85 | 4 | 94,3 | 94,3 | 94,3 | | | |
| | IV | 36 | 13 | 62,4 | 56,2 | 56,2 | | | |
| AMES | | | | | | | | | |
| | Baixo risco | 348 | 5 | 99,1 | 98,6 | 98,6 | <0,001 | 17,5 | 3 |
| | Alto risco | 60 | 15 | 72,7 | 67,8 | 67,8 | | | |

Cont./ Tabela 26

| Sistema Prognóstico | Categorias | nº de pacientes | nº de eventos | Sobrevida Câncer Específica | | | Valor <i>p</i> | PVE (%) | PVE classificação |
|---------------------|---------------------|-----------------|---------------|-----------------------------|---------|---------|----------------|---------|-------------------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | |
| TNM | | | | | | | | | |
| | I | 391 | 4 | 99,5 | 99,1 | 99,1 | <0,001 | 15,1 | 4 |
| | II | 29 | 1 | 95,7 | 95,7 | 95,7 | | | |
| | III | 31 | 3 | 92,0 | 84,3 | xxx | | | |
| | IV | 61 | 15 | 73,6 | 69,7 | 69,7 | | | |
| GAMES | | | | | | | | | |
| | Baixo risco | 263 | 1 | 99,6 | 99,6 | 99,6 | <0,001 | 9,1 | 5 |
| | Risco intermediário | 160 | 5 | 97,2 | 96,3 | 96,3 | | | |
| | Alto risco | 86 | 14 | 84,3 | 81,3 | 81,3 | | | |
| Münster | | | | | | | | | |
| | Baixo risco | 323 | 4 | 99,3 | 98,9 | 98,9 | <0,001 | 9,1 | 5 |
| | Alto risco | 103 | 17 | 82,7 | 80,5 | 80,5 | | | |

Tabela 27 - Alocação dos pacientes com carcinoma papilífero da tireóide, Proporção de variação explicada (PVE) e classificação dos Sistemas de Prognósticos, segundo modelo para sobrevida específica, atendidos no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos entre 1980 a 2000. 2013.

| Sistema Prognóstico | Categorias | n° de pacientes | n° de eventos | Sobrevida Câncer Específica | | | Valor de <i>p</i> | PVE (%) | PVE classificação |
|-----------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------------------|---------|---------|-------------------|---------|-------------------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | |
| UAB & MDA | | | | | | | | | |
| | Baixo | 375 | 3 | 99,4 | 99,0 | 99,0 | <0,001 | 23,5 | 3 |
| | Intermediário | 151 | 9 | 94,5 | 93,3 | 93,3 | | | |
| | Alto | 29 | 12 | 57,0 | 48,8 | 48,8 | | | |
| MACIS | | | | | | | | | |
| | I | 272 | 3 | 99,2 | 98,6 | 98,6 | <0,001 | 29,8 | 2 |
| | II | 10 | 2 | 71,4 | 71,4 | 71,4 | | | |
| | III** | 5 | 0 | 100,0 | 100,0 | xxx | | | |
| | IV*** | 7 | 3 | xxx | xxx | xxx | | | |
| Clinical class | | | | | | | | | |
| | I | 317 | 1 | 99,5 | 99,5 | 99,5 | <0,001 | 19,9 | 4 |
| | II | 66 | 4 | 94,7 | 92,5 | 92,5 | | | |
| | III | 66 | 3 | 94,7 | 94,7 | 94,7 | | | |
| | IV | 14 | 5 | 55,6 | 55,6 | --- | | | |
| CIH | | | | | | | | | |
| | Baixo | 422 | 5 | 98,9 | 98,6 | 98,6 | <0,001 | 11,3 | 5 |
| | Alto | 40 | 8 | 78,7 | 74,3 | 74,3 | | | |

Cont./ Tabela 27

| Sistema Prognóstico | Categorias | n° de pacientes | n° de eventos | Sobrevida Câncer Específica | | | Valor de <i>p</i> | PVE (%) | PVE classificação |
|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------------------|---------|---------|-------------------|---------|-------------------|
| | | | | 5 anos | 10 anos | 15 anos | | | |
| Ankara (pré-tratamento) | | | | | | | | | |
| | Muito baixo* | 48 | 0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | <0,001 | 42,5 | 1 |
| | Baixo | 138 | 1 | 99,2 | 99,2 | 99,2 | | | |
| | Alto | 32 | 2 | 91,5 | 91,5 | 91,5 | | | |
| | Muito alto | 8 | 5 | 31,3 | xxx | Xxx | | | |
| Noguchi@ | | | | | | | | | |
| | Excelente | 371 | 11 | 98,5 | 98,1 | 98,1 | 0,06 | # | # |
| | Intermediário | 59 | 11 | 92,6 | 89,5 | 89,5 | | | |
| | Baixo | 29 | 5 | 93,8 | 93,8 | 93,8 | | | |
| Murcia@ | | | | | | | | | |
| | Baixo | 273 | 14 | 98,0 | 97,4 | 97,4 | 0,584 | # | # |
| | Médio | 44 | 3 | 97,6 | 97,6 | 97,6 | | | |
| | Alto | 18 | 1 | 92,3 | 92,3 | 92,3 | | | |

* Sem eventos: 100% sobrevida.

** Sem eventos até 123 meses de seguimento.

*** sem pacientes não-censurados até 60 meses de seguimento

@ $p > 0.05$

sistema não entrou na análise de PVE.

Tabela 28 - Classificação dos sistemas de estadiamento/escores prognósticos para carcinoma bem diferenciado da tireóide de acordo com a sobrevida câncer-específica. 2013.

| Estudo | Continente do estudo | Tipo Histológico | n | Sistema Estadiamento | PVE (%) | Classificação |
|------------------------|---------------------------|------------------|-----|----------------------|---------|---------------|
| Presente estudo | América do Sul (Brasil) | CBDT | 526 | EORTC | 28,2 | 1 |
| | | | 443 | OSU | 19,9 | 2 |
| | | | 386 | AMES | 17,5 | 3 |
| | | | 485 | TNM | 15,1 | 4 |
| Passler ²⁹ | Europa (Áustria) | CBDT | 292 | MACIS | 16,9 | 1 |
| | | | 440 | EORTC | 16,3 | 2 |
| | | | 440 | TNM | 14,0 | 3 |
| | | | 440 | AMES | 13,2 | 4 |
| Yildirim ¹⁸ | Oriente Médio (Turquia) | CBDT | -- | ANKARA | 23,4 | 1 |
| | | | -- | TNM | 21,6 | 2 |
| | | | -- | AMES | 21,6 | 2 |
| | | | -- | MACIS | 21,3 | 3 |
| Brierley ⁴¹ | América do Norte (Canadá) | CBDT | -- | AGES | 31,5 | 1 |
| | | | -- | TNM | 28,3 | 2 |
| | | | -- | AMES | 28,1 | 3 |
| | | | -- | EORTC | 28,0 | 4 |

DTC = Carcinoma bem diferenciado da tireóide

Gráfico 2 - Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico EORTC. 2013.

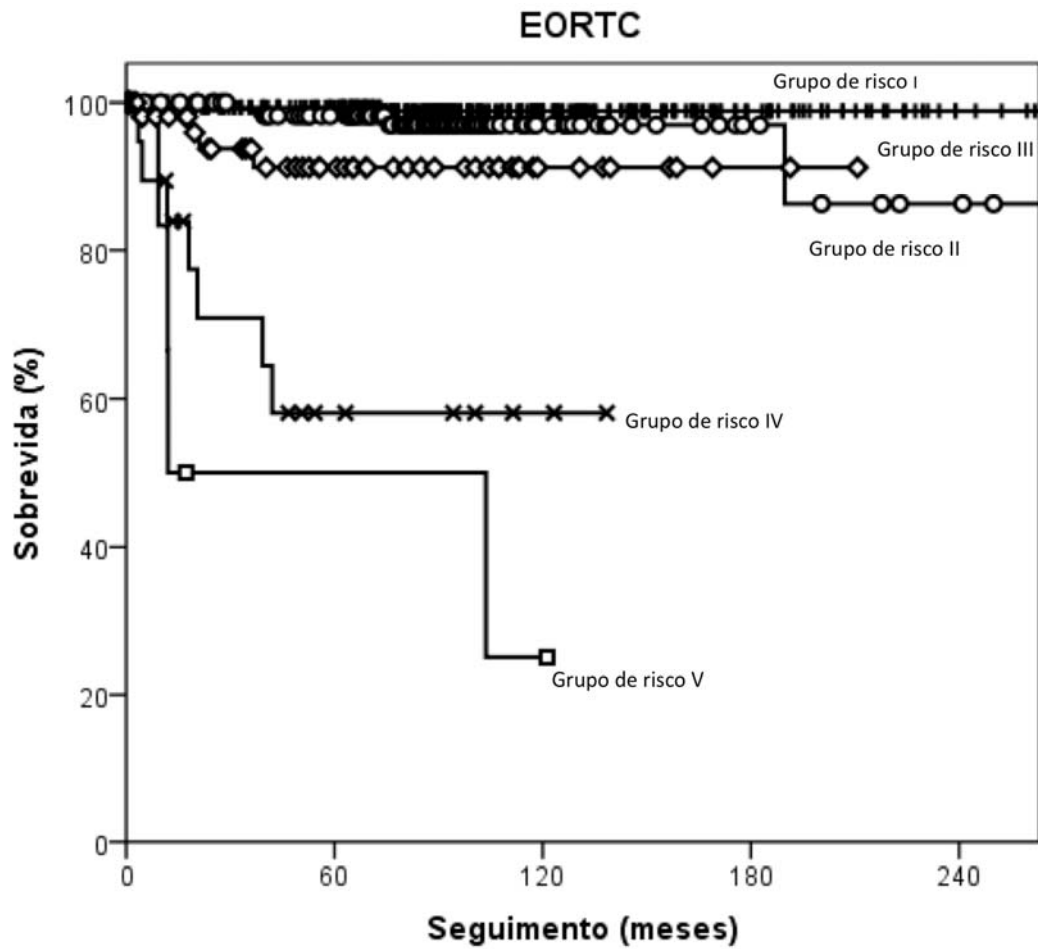


Gráfico 3 - Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico OSU. 2013.

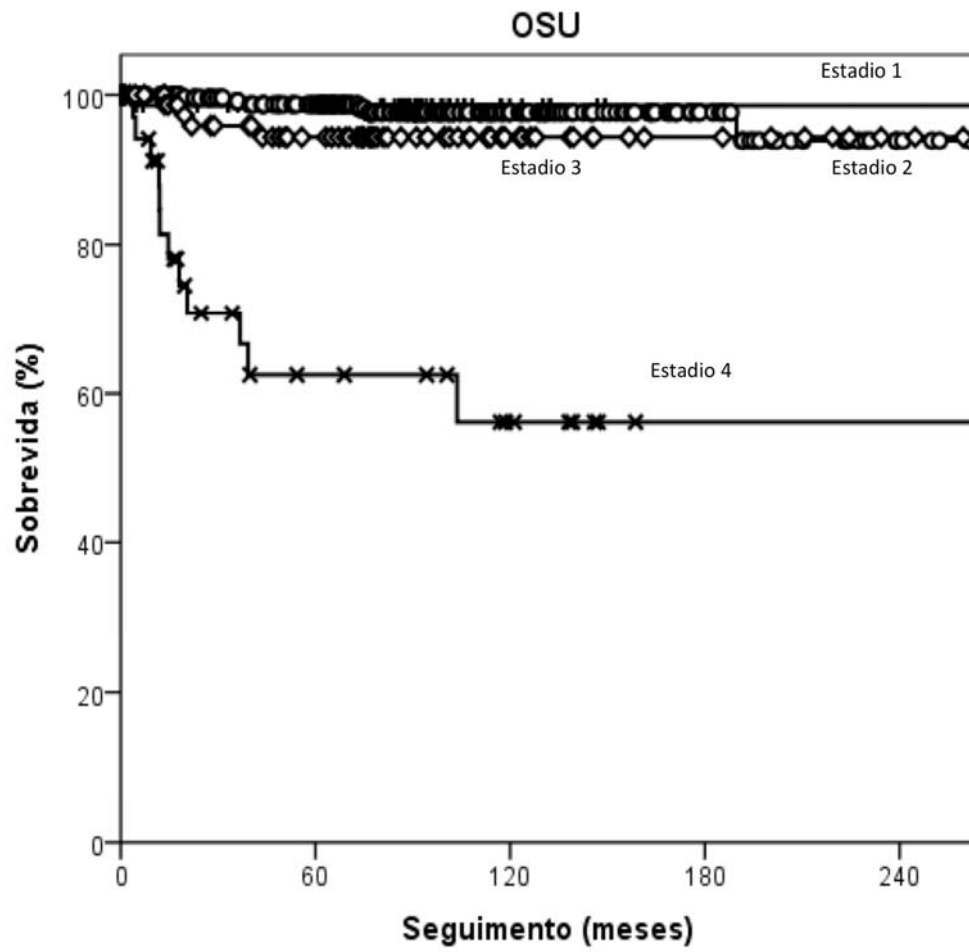


Gráfico 4 - Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico AMES. 2013.

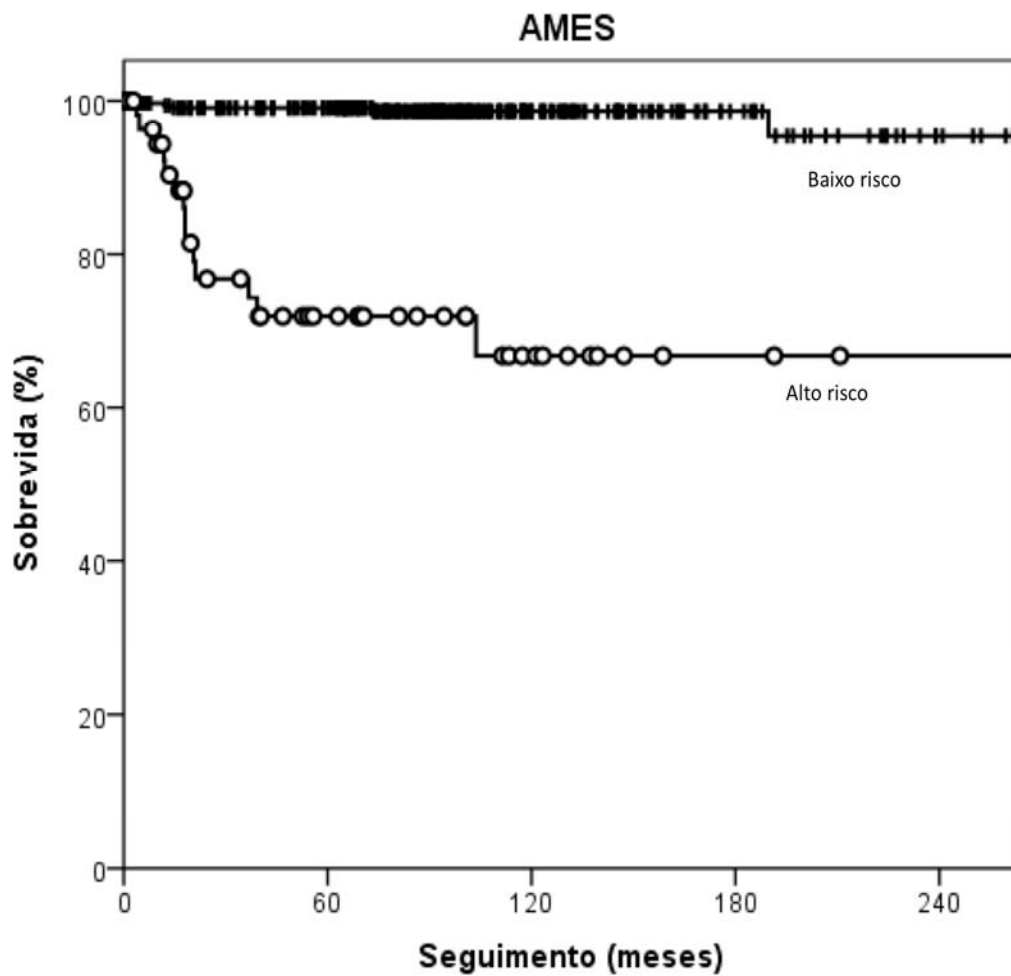
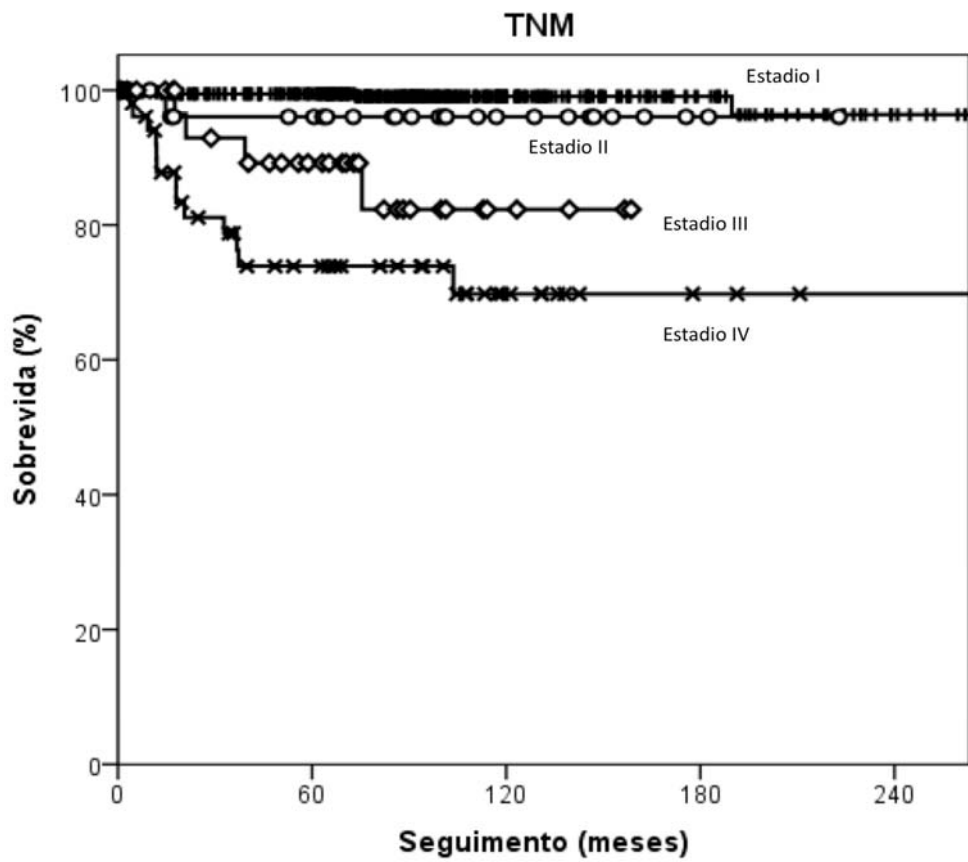


Gráfico 5 - Curva de Sobrevida segundo a análise de Kaplan-Meier para os pacientes da amostra pelo sistema prognóstico TNM, 2013.



DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A avaliação dos modelos prognósticos em carcinomas bem diferenciados de tireóide é foco de pesquisa em oncologia, visto serem neoplasias indolentes e com eventos que ocorrem após vários anos. Porém, existe um subgrupo de pacientes que evolui de forma diferente: com recidivas mais frequentes, metástase à distância e óbito.

O estadiamento de pacientes portadores de neoplasia é importante ferramenta na descrição da extensão da doença e no auxílio às decisões clínicas de tratamento⁴¹. Como a extensão do acometimento está diretamente relacionada ao prognóstico, os sistemas de estadiamento podem ser utilizados para prever o desfecho clínico destes pacientes.

O objetivo de tais estudos é estratificar grupos de portadores desta afecção, para conhecer o prognóstico. Um subgrupo de pacientes - cujo tratamento empregado ainda leva a resultados pobres – pode ser o foco de novas pesquisas para terapêuticas alternativas às usuais. Ainda, podem auxiliar como linguagem de comunicação entre instituições de tratamento e classificar pacientes para estudos clínicos²².

Estudos acerca da análise dos fatores prognósticos em pacientes portadores de carcinoma de tireóide tiveram início há 30 anos utilizando métodos estatísticos de análise multivariada¹⁵. Vários outros estudos semelhantes surgiram, evidenciando diferentes achados a cada estudo. Em carcinoma da tireóide, não existe um consenso definitivo a respeito do melhor sistema de estadiamento. Assim, existem inúmeras classificações propostas^{15,22}.

Alguns estudos sugeriram fatores como idade e tipo histológico, outros mencionaram invasão local. Ainda, outros investigadores referiram a presença ou

não de ressecção completa da lesão como variável prognóstica independente em sua população. Cada estudo têm mostrado novas variáveis que afetam o prognóstico, porém a influência destes fatores não têm sido uniforme nos diferentes estudos. Os fatores constantes, na maioria das publicações, foram a idade e a metástase à distância. O mesmo ocorreu neste estudo, onde em todos os modelos criados, a idade e a metástase à distância foram os fatores prognósticos independentes mais relevantes¹⁸.

Os estudos multivariados são importantes nestes pacientes, pois muitas variáveis estão correlacionadas (covariantes) e, por conseguinte, somente com este tipo de análise pode-se observar a ação de cada variável quando em associação com as outras, ajustando sua influência individual naquele desfecho¹⁶.

A aplicação dos resultados de estudos multivariados publicados em outras populações pode levar a resultados incorretos como afirmado anteriormente³⁹. Assim, iniciou-se a busca por métodos que avaliassem a adequação do modelo estudado à amostra populacional.

A avaliação da qualidade dos sistemas de estadiamentos envolve: comparação das taxas de mortalidade de cada grupo, avaliação do grau de separação entre as curvas de sobrevida, uso da soma dos desvios observados para avaliar a distinção entre as curvas e a utilização do método do PVE⁴¹.

Pesquisas em países europeus, asiáticos e na América do Norte tentam demonstrar quais são os fatores prognósticos em suas respectivas populações. Na América do Sul, inexistem dados sobre as variáveis prognósticas desta população e da validação destes estudos na população local.

Sugerido anteriormente, que áreas de bócio endêmico ou com reposição de iodeto na população pudessem favorecer incidências maiores de carcinoma folicular da tireóide, implicando em maiores taxas de recorrência e mortalidade. Assim, em

nosso meio residia a dúvida sobre o papel do bócio endêmico gerar neoplasias mais agressivas e possivelmente outras variáveis advindas deste fato.

Segundo Rossi *et al.*³¹ e Lisboa, nosso país se encontra numa zona de transição, ou seja, existem áreas que apresentam taxa significativa de bócio endêmico – como na cidade de Passo Fundo, RS (10,9%) – e outras áreas com taxas aceitáveis da mesma patologia (1,4%). Porém, como o padrão de variação regional do DTC, observado por autores nacionais, não está relacionado com as variações da disponibilidade de iodo em nosso país, torna-se difícil explicar estas variações com base na ingestão de iodo^{2,31-32}.

Frente à possibilidade de encontrar novas variáveis prognósticas em uma população supostamente diferente, foi realizada a pesquisa das variáveis prognósticas independentes nesta população.

Após a criação de escores preditivos para esta população e avaliação dos mesmos frente aos demais estudados, evidenciou-se que: 1) as variáveis são idênticas as previamente citadas em estudos anteriores; e 2) os escores preditivos EPR 1, 2 e 3 não se mostraram melhores que os previamente publicados. O uso do PVE nos modelos apresentados possibilitou incluir todos os sistemas descritos em uma análise, identificando qual o sistema que proporciona a melhor informação de prognóstico nesta população¹⁸. A classificação pelo método do PVE dos modelos desenvolvidos para sobrevida câncer-específica em DTC, demonstrou que os escores EORTC (30,0%), OSU (20,8%), EPR 2 (20,0%), AMES (18,7%), EPR 3 (17,0%) e TNM (15,0%) apresentaram a melhor pontuação. Quando utilizados os modelos previamente descritos, evidenciou-se que para carcinomas bem diferenciados da tireóide - os modelos EORTC (28,2%), OSU (19,9%) AMES (17,5%) e TNM (15,1%) foram os que melhor descreveram o desfecho dos pacientes da amostra.

Evidenciou-se, então, que a utilização de sistemas de estadiamento/escores prognósticos previamente publicados estavam validados para uso nesta população e que não havia necessidade de criação de novos sistemas frente às dezenas de modelos já publicados.

Frente a este novo paradigma - que vai contra a questão formulada inicialmente – optou-se pela busca de um sistema que pudesse ter boa capacidade preditiva, praticidade clínica e facilidade de implementação em serviços de endocrinologia/cirurgia de cabeça e pescoço.

Alguns sistemas propostos são ponderados, ou seja, utilizam cálculos que atribuem um peso a cada variável. Alguns destes cálculos demandam o uso de calculadoras científicas (i.e.exponencial). Fato este que dificulta a avaliação e reprodução em ambiente clínico rotineiro. Evidenciamos o uso do cálculo de exponencial (*exp*) no método de Ankara e uso de equação de 2^o. Grau nos modelos EORTC, MACIS e Murcia. Ainda, a utilização de grau de diferenciação – como proposto pelo modelo da EORTC - não é uniformemente utilizada no laudo anatomopatológico dos carcinomas bem diferenciados da tireóide. Também, no sistema OSU, existe a variável “mais de 3 focos intra-tireoidianos do tumor” que nem sempre é investigada e laudada pelo patologista na rotina clínica.

A análise das curvas de sobrevida dos sistemas melhor classificados pelo método do PVE evidenciou a diferenciação em 2 grupos distintos de risco nas classificações AMES (baixo e alto risco) e OSU (em que os grupos I, II e III seguem emparelhados; e o grupo IV, de evolução pobre). Ainda, nos escores TNM e EORTC, nota-se separação das curvas em 3 grandes grupos de risco. Para o TNM, os estádios I e II apresentam curvas muito próximas – representando casos de bom prognóstico. Os estádios TNM III e IV demonstram curvas distintas, denotando casos de evolução intermediária e pobre, respectivamente. O mesmo ocorre para pacientes

alocados nas categorias EORTC I, II e III - que cursam com bom prognóstico; e, os subgrupos IV e V que apresentam sobrevidas intermediária e ruim (Figuras 2 a 5).

Assim, excluindo-se os métodos ponderados e os escores com fatores não-usuais a prática clínica, a avaliação pelo método do PVE demonstrou que os sistemas TNM e AMES foram constantes entre os sistemas que melhor predisseram as amostras de pacientes com carcinoma bem diferenciado de tireóide. As amostras utilizadas nestes estudos eram compostas de diferentes grupos étnicos e diferentes taxas de bócio endêmico (Tabela 27).

O sistema TNM já foi considerado um modelo prognóstico limitado, que avalia apenas a extensão da doença e idade. Porém, contempla as mesmas variáveis utilizadas no sistema AMES (idade, metástase, extensão extratireoidiana e tamanho do tumor). No modelo OSU, partilha das variáveis tamanho do tumor, extensão extratireoidiana, metástase à distância (difere pelas variáveis: “mais de 3 focos intratireoidianos do tumor” e ausência da variável idade). Ainda, comparando o sistema TNM ao da EORTC, evidenciamos que este último inclui o gênero masculino, o grau de diferenciação do carcinoma bem diferenciado da tireóide e a presença de 2 ou mais metástases à distância além dos fatores já utilizados no TNM.

Algumas publicações demonstraram que o sistema TNM apresentou resultados semelhantes aos modelos AMES, AGES, EORTC e MACIS na capacidade de predizer o desfecho dos pacientes portadores desta neoplasia⁴¹⁻⁴³.

O método TNM é simples, categórico, não necessita de métodos matemáticos e nem de estudos anátomopatológicos diversos dos atuais para sua confecção. Outra vantagem, reside no fato deste sistema já ser preconizado pela mundialmente estabelecida AJCC/UICC.

Neste estudo, foi validado o sistema TNM nesta amostra da população de pacientes brasileiros portadores de carcinoma bem diferenciado da tireóide.

Evidenciou-se, também, que este modelo esteve presente entre os melhores sistemas preditores, nas publicações prévias, de populações européias, asiáticas e norte-americanas. Isto sugere que esta classificação possa ser mais amplamente utilizada para descrever extensão da doença e estudos de prognóstico desta patologia.

Acreditamos que o uso de um sistema de estadiamento único mundialmente facilitaria a troca de informações e a comparação de resultados. Ainda, o uso de modelo prático e categórico auxilia a condução clínica de pacientes portadores desta neoplasia. A possibilidade de estadiar tal paciente e inferir o prognóstico em ambiente clínico inicial facilita a prática clínica. O modelo TNM, isoladamente, pode ser utilizado com este objetivo.

Instituições que necessitem de descrição de prognóstico mais individualizada podem, alternativamente, desenvolver seus modelos baseadas na análise dos vários fatores prognósticos possíveis mais relevantes em sua amostra.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os principais fatores prognósticos relacionados aos carcinomas bem diferenciados da tireóide tratados no Hospital A.C. Camargo e Hospital do Câncer de Barretos, entre 1980 a 2000, foram: idade, sexo, tamanho do tumor e presença de metástase à distância.

Os modelos EORTC, OSU, AMES e TNM foram os mais fidedignos em diferenciar os grupos de risco nesta amostra de pacientes portadores de carcinomas bem diferenciados da tireóide.

ANEXOS

7 Anexos

Anexo I - Protocolo – Câncer de tireóide bem diferenciado (HOSPITAIS DO CÂNCER – A.C. CAMARGO e PIO XII)

| | |
|-----|--|
| 1. | <u>IDENTIFICAÇÃO</u> RGH |
| 2. | Data de admissão |
| 3. | Iniciais |
| 4. | Idade em anos completos |
| 5. | Sexo (1) masculino (2) feminino |
| 6. | Raça: (1) branca (2) negra (3) amarela (4) outra _____ (9) ignorado |
| 7. | Peso em -Kg |
| 8. | Tempo de História em meses |
| 9. | <u>HISTÓRIA</u> Sintomas (0) assintomático (1) nódulo tireóide/ aumento de volume região tireoidiana (2)disfagia (3) disfonia (4) dispnéia (5) adenopatia cervical (6) dor cervical (7) sintomas relacionados a metástase à distância (8) outras _____ (9) ignorado |
| 10. | Exposição prévia a irradiação (0) não (1) acidental (2) terapêutica (9) sem informação _____ |
| 11. | História familiar de Câncer de tireóide (0) não (1) pais (2) irmãos (3) outros familiares (9) sem informação _____ |
| 12. | Se positivo para história familiar , tipo de câncer: (0) não (1) papilífero (2)medular (3) outro _____ (9)ignorado |
| 13. | Se positivo , CID dos Cânceres |
| 14. | Tireoidectomia prévia (0) não (1)nodulectomia (2) lobectomia/lobectomia com istmectomia (3) tireoidectomia subtotal/quase total (4) tireoidectomia total (5) tireoidectomia ampliada _____ |
| 15. | <u>EXAMES PARA DIAGNÓSTICO</u> Ultra-som (0) não realizado (1) nódulo cístico (2) nódulo misto (3) nódulo sólido (9) sem informação |
| 16. | Ultra-som número de nódulos (0) não realizado |

| | |
|-----|--|
| 17. | Diâmetro do maior nódulo em mm (9999 se sem informação) |
| 18. | PAAF (0) não realizado (1) bócio (2) tireoidite (3) adenoma (4) outro benigno (5) lesão folicular (6) carcinoma [ca] papilífero (7) ca medular (8) ca indiferenciado (9) outro ca _____ (10) sem informação (11) material insuficiente |
| 19. | TSH (999) sem informação |
| 20. | T4 livre (999) sem informação |
| 21. | T4 total (999) sem informação |
| 22. | <u>TRATAMENTOS PRÉVIOS</u> Tireoidectomia prévia: (0) não (1) nodulectomia (2) lobectomia/lobectomia com istmectomia (3) tireoidectomia subtotal/quase total (4) tireoidectomia total (5) tireoidectomia ampliada _____ |
| 23. | Cirurgia prévia para linfonodos (0) não (1) adenectomia (2) esvaziamento recorrential (3) esvaziamento cervical ipsilateral (4) esvaziamento cervical radical modificado bilateral (5) esvaziamento cervical radical ipsilateral e radical modificado contralateral |
| 24. | Iodo radioativo prévio (0) não (1) sim |
| 25. | Iodo radioativo prévio dose em mCi |
| 26. | Radioterapia prévia (0) não (1) sim |
| 27. | Radioterapia prévia dose em cGy |
| 28. | Supressão hormonal prévia (0) não (1) sim (2) não se aplica (9) sem informação |
| 29. | <u>ESTADIAMENTO CLÍNICO</u> Local do nódulo (0) oculto (1) lobo esquerdo (2) lobo direito (3) istmo (4) difuso (6) sem informação |
| 30. | Linfonodos (0) negativo (1) ipsilaterais (níveis _____) (2) contralaterais (níveis _____) (9) sem informação |
| 31. | Diâmetro maior linfonodo _____ mm |
| 32. | Local linfonodos palpáveis ipsilaterais (0) não (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V |
| 33. | Local linfonodos palpáveis contralaterais (0) não (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V |
| 34. | Metástase à distância (0) não (10) pulmão (2) osso (3) SNC (4) fígado (5) outra _____ |
| 35. | Estadiamento T : (0) T0 (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 (5) Tx |
| 36. | Estadiamento N : (0) N0 (1) N1a (2) N1b (8) não se aplica (9) Nx |
| 37. | Estadiamento M : (0) M0 (1) M1 (8) não se aplica (9) Mx |
| 38. | ASA (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V (9) sem informação |
| 39. | <u>Cirurgia</u> Data da cirurgia: ____ / ____ / ____ |

| | |
|------|---|
| 40. | Tireoidectomia: (1) Tireoidectomia prévia (2) istmectomia (3) lobectomia/lobectomia/istmectomia (4) subtotal/quasetotal (5) total (6) totalização (7) total ampliada |
| 41. | Ampliação da tireoidectomia (0) não (1) m. pré-tireoidiano (2) ECM (3) pele (4) traquéia (5) laringe (6) n. laríngeo recorrente (6) esôfago (8) vasos (9) totalização (10) outros _____ |
| 42. | Shaving (0) não (1) m. pré-tireoidiano (2) ECM (3) pele (4) traquéia (5) laringe (6) n. laríngeo recorrente (6) esôfago (8) vasos (9) outros _____ (10) sem informação |
| 43. | Tipo de Ressecção ampliada (0) não realizada (1) shaving (2) ressecção radical (3) ressecção com resíduo macroscópico (4) somente biópsia |
| 44. | Esvaziamento recorrential (0) não (1) unilateral (2) bilateral (9) não informado |
| 45. | Esvaziamento mediastino superior (0) não (1) sim (9) não informado |
| 46. | Esvaziamento cervical ipsilateral (0) não (1) adenectomia (2) júbulo-carotídeo (3) funcional (4) radical modificado (5) radical clássico (6) ampliado |
| 47. | Preservação ipsilateral (0) não esvaziado (1) ECM (2) n. acessório (3) v. jugular interna (4) esvaziamento sem preservação (9) sem informação |
| 48. | Esvaziamento cervical contralateral (0) não (1) adenectomia (2) júbulo-carotídeo (3) funcional (4) radical modificado (5) radical clássico (6) ampliado |
| 49. | Preservação contralateral (0) não esvaziado (1) ECM (2) n. acessório (3) v. jugular interna (4) esvaziamento sem preservação (9) sem informação |
| 50. | Patologia Local do tumor no AP : (0) nódulo oculto (1) lobo esquerdo (2) lobo direito (3) istmo (4) bilateral (5) difuso (9) sem informação |
| 51. | Extensão ExtraTireoidiana no AP: (0) não (1) m. Pré-tireoidiano (2) ECM (3) pele (4) traquéia (5) laringe (6) n. laríngeo recorrente (7) esôfago (8) vasos (9) outros _____ (10) sem informação |
| 52. | AP do Hospital (0) NR (1) bócio/tireoidite/outra doença benigna (2) adenoma (3) carcinoma SOE (4)ca papilífero clássico (5) variante folicular do ca papilífero (6) variante de células altas de ca papilífero (7) variante esclerosante difusa do ca papilífero (8) ca folicular (9) ca céls. Hürthle (10) ca insular (11) metástase (12) outro _____ |
| 53. | Grau de diferenciação (1) bem diferenciado (2) moderadamente diferenciado (3) pouco diferenciado (4) não se aplica (9) sem informação |
| 54a. | Número do AP |
| 54b. | Tamanho do tumor em cm. |

| | |
|------|--|
| 54c. | Margens cirúrgicas (0) livres (1) coincidentes (2) comprometidas (9) sem informação |
| 54d. | Cápsula tumoral (0) encapsulado (1) não-encapsulado (2) micro-invasão (3) invasão maciça (4) pseudoencapsulado (9) sem informação |
| 54e. | Disseminação extracapsular do linfonodo (0) não (1) sim (2) não se aplica (9) sem informação |
| 55. | Multicentricidade (0) não (1) sim (2) não se aplica (9) sem informação |
| 56. | Infiltração Perineural (0) não (1) sim (2) não se aplica (9) sem informação |
| 57. | Embolização vascular (0) não (1) sim (2) não se aplica (9) sem informação |
| 58. | Números linfonodos dissecados (999) se não esvaziados |
| 59. | Número de linfonodos positivos (999) se não esvaziados |
| 60. | Local dos linfonodos positivos ipsilaterais (0) não (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V (6) VI (7) VII |
| 61. | Local dos linfonodos positivos contralaterais (0) não (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) V (6) VI (7) VII |
| 62. | Tratamento adjuvante Iodo radioativo dose _____ mci |
| 63. | Rxt Cervical _____ cGy (0) se não fez |
| 64. | Número de doses da Rxt _____ |
| 65. | Seguimento PCI (30-90 dias) (0) não realizado (1) negativo (2) positivo local (3) positivo em linfonodos regionais (4) positivo a distância _____ |
| 66. | Tireoglobulina no 30 ° PO (999 se não fez) |
| 67. | Data da primeira recorrência _____ / _____ / _____ |
| 68. | Uso de hormônio (0) não (1) sim (2) não referido |
| 69. | Dose: em mcg (tiroxina) |
| 70. | Supressão: (0) não (1) sim- clínico (2) sim- laboratorial (3) sem informação |
| 71. | Locais da recorrência (0) não (1) local (2) linfonodos cervicais ipsilaterais (3) linfonodos cervicais contralaterais (4) linfonodos recorrenciais (5) linfonodos mediastinais (6) pulmão (7) osso (8) SNC (9) fígado (10) partes moles (11) outras |
| 72. | tratamento da primeira recorrência |
| 73. | Data do tratamento da primeira recorrência _____ / _____ / _____ |
| 74. | Data da segunda recorrência _____ / _____ / _____ |
| 75. | Locais da segunda recorrência (0) não (1) local (2) linfonodos cervicais ipsilaterais (3) linfonodos cervicais contralaterais (4) linfonodos recorrenciais (5) |

| | |
|-----|--|
| | linfonodos mediastinais (6) pulmão (7) osso (8) SNC (9) fígado (10) partes moles (11) outras |
| 76. | Tratamento da segunda recorrência |
| 77. | Data do tratamento da segunda recorrência _____ / _____ / _____ |
| 78. | Segunda neoplasia primitiva CID |
| 79. | Data do diagnóstico da Segunda neoplasia _____ / _____ / _____ |
| 80. | Outras neoplasias primitivas CID |
| 81. | Seguimento Data da última informação objetiva _____ / _____ / _____ |
| 82. | Status na última informação: (1) vivo sem doença (2) vivo com doença (3) morto por câncer (4) morte pós-operatória (5) morte por outra causa (6) perda de seguimento |

Quadro Suplementar - Sistemas Prognósticos e seus respectivos fatores prognósticos.

| Sistema Prognóstico | Subtipo de câncer da tireóide | Número de pacientes (n) | Grupo de risco vs. sobrevida ou mortalidade | Fatores prognósticos utilizados para estratificar os pacientes | | |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|---|--|---|-----------------------|
| | | | | Fatores do paciente | Fatores do tumor | Fatores do tratamento |
| NTCTCS * | todos | 1607 de 14 instituições | Sobrevida em 5 anos: Estadio I = 99,8% Estadio II = 100% Estadio III = 91,9% Estadio IV = 48,9% | idade | Tamanho Histologia, Multifocalidade, Extensão extra-glandular, Diferenciação histológica, Metástase linfonodal, Metástase à distância | --- |
| Clinical Class * | Papilífero | 269 | Média de seguimento de 12 anos (taxa de sobrevida): Classe I = 99,2% Classe II = 96,6% Classe III = 86,2% Classe IV = 30% | --- | Doença limitada à glândula tireóide, Envolvimento de linfonodos, Invasão extratireoidiana, Metástase à distância | --- |
| EORTC # | todos | 507 de 23 instituições | Sobrevida em 5 anos: Grupo 1 = 95% Grupo 2 = 80% Grupo 3 = 51% Grupo 4 = 33% Grupo 5 = 5% | idade, gênero | Histologia, Invasão extratireoidiana, Número de sítios metastáticos | --- |
| AMES * | Bem diferenciados | 821 | Taxa de mortalidade geral: Baixo risco = 1,8% Alto risco = 46% | idade | Metástase à distância, Tamanho, Invasão Extratireoidiana | --- |

Cont./ Quadro Suplementar

| Sistema Prognóstico | Subtipo de câncer da tireóide | Número de pacientes (n) | Grupo de risco vs. sobrevida ou mortalidade | Fatores prognósticos utilizados para estratificar os pacientes | | |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------|--|--|---|-----------------------|
| | | | | Fatores do paciente | Fatores do tumor | Fatores do tratamento |
| MACIS # | Papilífero | 1779 | Mortalidade em 20 anos: Grupo I = 0,9% Grupo II = 11,3% Grupo III = 44,4% Grupo IV = 76,5% | idade | Metástase à distância, Tamanho, Invasão Extratireoidiana | resseção incompleta |
| OSU * | Bem diferenciados | 1322 | Mortalidade em 30 anos: Estadio I = 0% Estadio II = 6% Estadio III = 14% Estadio IV = 65% | --- | Multifocalidade (mais de 3 focos tumorais intra-tireoidianos), Metástase linfonodal, Metástase à distância, Tamanho, Invasão Extratireoidiana | --- |
| Noguchi * | Papilífero | 2000 mulheres | Sobrevida em 10 anos: Excelente = 99,3% Intermediária = 96,4% Pobre = 88,8% | idade | tamanho metástase linfonodal macroscópica | --- |
| | | 192 homens | Sobrevida em 10 anos: Excelente = 98,4% Intermediária = 90,1% Pobre = 74,4% | idade | metástase linfonodal macroscópica | --- |
| GAMES * | Bem diferenciados | 1038 | Sobrevida em 20 anos: Baixo risco = 99% Médio risco = 85% Alto risco = 57% | idade | Histologia, Metástase à distância Tamanho | --- |
| Münster * | Bem diferenciados | 500 | Sobrevida em 10 anos: Baixo risco = 97% Alto risco = 83% | idade | Metástase à distância, Tamanho, Invasão Extratireoidiana | --- |

Cont./ Quadro Suplementar

| Sistema Prognóstico | Subtipo de câncer da tireóide | Número de pacientes (n) | Grupo de risco vs. sobrevida ou mortalidade | Fatores prognósticos utilizados para estratificar os pacientes | | |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|---|--|--|---|
| | | | | Fatores do paciente | Fatores do tumor | Fatores do tratamento |
| UAB&MDA * | Bem diferenciados | 208 | Sobrevida em 5 anos: Baixo risco = 100% Médio risco = 90% Alto risco = 40% | idade | Metástase à distância | --- |
| Murcia # | Papilífero | 200 | Sobrevida em 5 anos: Baixo risco = 100% Médio risco = 82,9% Alto risco = 33,5% | idade | Tamanho, Invasão Extratireoidiana Variante histológica do carcinoma papilífero | --- |
| CIH * | Papilífero | 604 | Sobrevida em 10 anos: Baixo risco = 99% Alto risco = 69% | idade | Metástase à distância, Invasão Extratireoidiana metástase linfonodal macroscópica (>3 cm) | --- |
| Ankara (pré-tratamento) # | Bem diferenciados | 347 | Sobrevida em 10 anos: Muito baixo risco = 100% Baixo risco = 88% Alto risco = 30% Muito alto risco = 5% | idade | Metástase à distância, Tamanho, Angioinvasão | --- |
| Ankara (pós-tratamento) # | Bem diferenciados | 347 | --- | idade | Metástase à distância, Tamanho, Angioinvasão | Radioiodoterapia adjuvante, Extensão da cirurgia tireoidiana |

Anexo II - Tabela EORTC – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação EORTC e uma comparação com os dados originais relatado por Byar *et al.*¹⁵

| Grupo de Risco | Dados Originais | | Presente Estudo | | | |
|----------------|-------------------------------------|-------------------|------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| | (Byar <i>et al.</i> ¹⁵) | | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | Nº (%) DTC | 5 Anos SCE (%) | Nº (%) DTC | 5 Anos (%) | Nº (%) DTC | 5 Anos (%) |
| 1 | 173 (34.2) | 95 | 302 (65.5) | 99.3 | 302 (65.5) | 99.3 |
| 2 | 102 (20.1) | 80 | 103 (22.3) | 95.6 | 103 (22.3) | 98.2 |
| 3 | 96 (18.9) | 51 | 46 (10.0) | 78.2 | 46 (10.0) | 91.3 |
| 4 | 68 (13.4) | 33 | 7 (1.5) | 53.9 | 7 (1.5) | 58.1 |
| 5 | 68 (13.4) | 5 | 3 (0.7) | 33.3 | 3 (0.7) | 50.0 |

* Compreendem todos os tipos histológicos

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida específica por câncer.

Tabela AMES – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em dois grupos de risco pela classificação AMES e uma comparação com os dados originais relatado por Cady *et al.*¹²

| Grupo de Risco | Dados Originais | | Presente Estudo | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| | (Cady <i>et al.</i> ¹²) | | Global | | Específica por Câncer | |
| | Nº (%) DTC* | Mortalidade [†] (%) | Nº (%) DTC | Mortalidade ^{††} (%) | Nº (%) DTC | Mortalidade ^{††} (%) |
| Baixo | 279 (89) | 1.8 | 349 (85.5) | 3.7 | 349 (85.5) | 1.4 |
| Alto | 33 (11) | 46.0 | 59 (14.5) | 32.2 | 59 (14.5) | 25.4 |

* incluídos apenas pacientes de 1961 a 1980.

† mediana de 13 anos de seguimento.

†† acompanhados por 19 anos.

DTC indica carcinoma diferenciado de tireóide; PTC, carcinoma papilar de tireóide.

Tabela MACIS – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação MACIS e uma comparação com os dados originais relatado por Hay *et al.*⁸

| Grupo de Risco | Dados Originais (Hay <i>et al.</i> ⁸) | | Presente Estudo | | | |
|----------------|--|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | Nº (%) PTC | 20 Anos Mortalidade (%) | Global | | Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) PTC | 20 Anos Mortalidade (%) | Nº (%) PTC | 20 Anos Mortalidade (%) |
| I | 1492 (83.9) | 0.9 | 273 (93.0) | 3.0 | 273 (93.0) | 1.1 |
| II | 148 (8.3) | 11.3 | 9 (3.0) | 33.3* | 9 (3.0) | 22.2 |
| III | 59 (3.3) | 44.4 | 5 (1.7) | 100.0** | 5 (1.7) | 100.0 |
| IV | 80 (4.5) | 76.5 | 7 (2.3) | 71.4*** | 7 (2.3) | 42.8 |

PTC indica carcinoma papilar de tireoide.
 * acompanhados por 18 anos.
 ** acompanhados por 10 anos e 10 meses.
 *** acompanhados por 3 anos e 8 meses.

Tabela Clinical Class – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em quatro grupos de risco pela classificação Clinical Class e uma comparação com os dados originais relatado por DeGroot *et al.*²⁶

| Classe | Dados Originais (DeGroot <i>et al.</i> ²⁶) | | Presente Estudo | | | |
|--------|---|----------------|------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | Nº PTC (%) | 10 anos SCE | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | | | Nº PTC (%) | 10 anos | Nº PTC (%) | 10 anos |
| I | 128 (48.1) | 100 | 317 (68.5) | 95.5 | 317 (68.5) | 99.5 |
| II | 89 (33.5) | 100 | 66 (14.3) | 89.2 | 66 (14.3) | 92.4 |
| III | 29 (10.9) | 87 | 64 (13.8) | 91.5 | 64 (13.8) | 94.6 |
| IV | 20 (7.5) | 35 | 16 (3.4) | 42.2 | 16 (3.4) | 61.2 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida específica por câncer.

Tabela OSU – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação OSU e uma comparação com os dados originais relatado por Mazzaferri e Jhiang.

| Grupo de Risco | Dados Originais (Mazzaferri e Jhiang, 1994) | | Presente Estudo | | | |
|----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | Nº (%) DTC | Mortalidade (%) | Global | | Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) DTC | Mortalidade (%) | Nº (%) DTC | Mortalidade (%) |
| I | 170 (13) | 0 | 74 (15.8) | 1.4 | 74 (15.8) | 1.3 |
| II | 948 (70) | 6 | 274 (58.4) | 5.5 | 274 (58.4) | 2.2 |
| III | 204 (15) | 14 | 85 (18.1) | 7.1 | 85 (18.1) | 4.7 |
| IV | 33 (2) | 65 | 36 (7.7) | 50 | 36 (7.7) | 36.1 |

DTC indica carcinoma diferenciado de tireóide; PTC, carcinoma papilar de tireoide.

Tabela Noguchi MASC – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em diferentes grupos de risco em pacientes do sexo masculino pela classificação Noguchi e uma comparação com os dados originais relatado por Noguchi *et al.*

| Grupo de Risco | Dados Originais (Noguchi et al, 1940) | | Presente Estudo | | | |
|----------------|--|----------------|------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| | PTC (%) | 10 anos SCE | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) PTC | 10 Anos (%) | Nº (%) PTC | 10 Anos (%) |
| Excelente | 65.6 | 98.4 | 65 (77.4) | 90.2 | 65 (77.4) | 94.8 |
| Intermediário | 17.2 | 90.1 | 14 (16.7) | 85.7 | 14 (16.7) | 85.7 |
| Pobre | 17.2 | 74.4 | 5 (5.9) | 66.7 | 5 (5.9) | 100.0 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida específica por câncer.

Tabela Noguchi FEM – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em diferentes grupos de risco em pacientes do sexo feminino pela classificação Noguchi e uma comparação com os dados originais relatado por Noguchi *et al.*

| Grupo de Risco | Dados Originais | | Presente Estudo | | | |
|----------------|-----------------------|-------------|------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| | (Noguchi et al, 1940) | | Sobrevida Global | | Sobrevida Especifica por Câncer | |
| | PTC (%) | 10 anos SCE | Nº (%) PTC | 10 Anos (%) | Nº (%) PTC | 10 Anos (%) |
| Excelente | 69.6 | 99.3 | 305 (80.9) | 98.1 | 305 (80.9) | 99.2 |
| Intermediário | 18.6 | 96.4 | 45 (11.9) | 74.6 | 45 (11.9) | 90.7 |
| Pobre | 11.9 | 88.8 | 27 (7.2) | 74.3 | 27 (7.2) | 86.2 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida especifica por câncer.

Tabela GAMES – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação GAMES e uma comparação com os dados originais relatado por Shaha *et al.*

| Grupo de Risco | Dados Originais | | Presente Estudo | | | |
|----------------|----------------------|----------------|------------------|------------|---------------------------------|------------|
| | (Shaha et al, 1994) | | Sobrevida Global | | Sobrevida Especifica por Câncer | |
| | Nº (%) DTC | 5 Anos SCE (%) | Nº (%) DTC | 5 Anos (%) | Nº (%) DTC | 5 Anos (%) |
| Baixo | 403 (39) | 100 | 264 (51.9) | 99.2 | 264 (51.9) | 99.6 |
| Intermediário | 403 (39) | 96 | 159 (31.2) | 93.8 | 159 (31.2) | 97.2 |
| Alto | 232 (22) | 72 | 86 (16.9) | 79.9 | 86 (16.9) | 84.3 |

DTC indica carcinoma diferenciado de tireóide; PTC, carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida especifica por câncer.

Tabela Münster – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em dois grupos de risco pela classificação Münster e uma comparação com os dados originais relatado por Lerch *et al.*

| Grupo de Risco | Dados Originais (Lerch et al, 1997) | | Presente Estudo | | | |
|----------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | Nº (%) DTC* | Mortalidade* (%) | Global | | Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) DTC* | Mortalidade (%) | Nº (%) DTC* | Mortalidade (%) |
| Baixo | 331 (66.2) | 0 | 323 (75.8) | 3.7 | 323 (75.8) | 1.2 |
| Alto | 169 (33.8) | 11.2 | 103 (24.2) | 23.3 | 103 (24.2) | 16.5 |

* seguimento foi de 5 anos

DTC indica carcinoma diferenciado de tireóide; PTC, carcinoma papilar de tireóide.

Tabela UAB&MDA – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação UAB&MDA e uma comparação com os dados originais relatado por Beeken *et al.*

| Grupo de Risco | Dados Originais (Beeken et al, 2000) | | Presente Estudo | | | |
|----------------|---|-------------------|------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| | Nº (%) PTC | 5 Anos SCE (%) | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) DTC | 5 Anos (%) | Nº (%) DTC | 5 Anos (%) |
| Baixo | 128 (61.5) | 100 | 376 (67.8) | 98,8 | 376 (67.8) | 99,4 |
| Intermediário | 6.1 (29.3) | 90 | 151 (27.2) | 88,4 | 151 (27.2) | 94,4 |
| Alto | 19 (9.1) | 40 | 28 (5.0) | 44,7 | 28 (5.0) | 55 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida específica por câncer.

Tabela Murcia – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação Murcia e uma comparação com os dados originais relatado por Ortiz-Sebastian *et al.*

| Grupo de Risco | Dados Originais (Ortiz Sebastian et al, 2000) | | Presente Estudo | | | |
|----------------|---|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | Nº (%) | Mortalidade [‡] (%) | Global | | Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) | Mortalidade [‡] (%) | Nº (%) | Mortalidade [‡] (%) |
| PTC | | PTC | | PTC | | |
| Baixo | 148 (74.0) | 0.0 | 273 (81.5) | 5.1 | 273 (81.5) | 2.2 |
| Média | 35 (17.5) | 17.1 | 44 (13.1) | 4.5 | 44 (13.1) | 2.2 |
| Alto | 17 (8.5) | 76.5 | 18 (5.4) | 11.1 [#] | 18 (5.4) | 5.5 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide.
[‡] 25 anos de seguimento.
[#] 17.5 meses.

Tabela TNM – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em quatro combinações pela classificação TNM e uma comparação com os dados originais relatado por Greene *et al.*³⁸

| Estagio Combinado | Dados Originais (Greene et al. ³⁸) | | Presente Estudo | | | |
|-------------------|--|--------|------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | Nº (%) | 5 Anos | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | | | Nº (%) | 5 Anos | Nº (%) | 5 Anos |
| PTC | SCE (%) | PTC | (%) | PTC | (%) | |
| I | 4232 (64.2) | 100.0 | 343 (79.9) | 98.4 | 343 (79.9) | 99.4 |
| II | 1227 (18.6) | 100.0 | 23 (5.3) | 86.0 | 23 (5.3) | 94.4 |
| III | 930 (14.1) | 95.8 | 26 (6.0) | 91.3 | 26 (6.0) | 95.0 |
| IV | 201 (3.1) | 45.3 | 38 (8.8) | 64.3 | 38 (8.8) | 79.5 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida específica por câncer.

Tabela CIH – Distribuição do Carcinoma Papilífero de Tireóide em dois grupos de risco pela classificação CIH e uma comparação com os dados originais relatado por Sugitani *et al.*

| Classe | Dados Originais | | Presente Estudo | | | |
|--------|------------------------|---------|------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | (Sugitani et al, 2004) | | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | Nº (%) | 10 anos | Nº (%) | 10 anos | Nº (%) | 10 anos |
| | PTC | SCE (%) | PTC | (%) | PTC | (%) |
| Baixo | 498 (82.5) | 99 | 423 (91.6) | 94,8 | 423 (91.6) | 98,6 |
| Alto | 106 (17.5) | 69 | 39 (8.4) | 63,8 | 39 (8.4) | 73,2 |

PTC indica carcinoma papilar de tireóide; SCE, sobrevida específica por câncer.

Tabela Ankara – Distribuição do Carcinoma de Tireóide em diferentes grupos de risco pela classificação Ankara e uma comparação com os dados originais relatado por Yildirim.

| Grupo de Risco | Dados Originais | | Presente Estudo | | | |
|----------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | (Yildirim, 2005) | | Sobrevida Global | | Sobrevida Específica por Câncer | |
| | Nº (%) | Sobrevida em 10 Anos (%) | Nº (%) | Sobrevida em 10 Anos (%) | Nº (%) | Sobrevida em 10 Anos (%) |
| | DTC | | DTC | | DTC | |
| Muito baixo | 37 (10.7) | 100 | 48 (21.2) | 100.0 | 48 (21.2) | 100.0 |
| Baixo | 219 (63.1) | 88 | 138 (61.1) | 97.5 | 138 (61.1) | 99.2 |
| Alto | 64 (18.4) | 30 | 32 (14.2) | 85.1 | 32 (14.2) | 91.5 |
| Muito Alto | 27 (7.8) | 5 | 8 (3.5) | 31.3 | 8 (3.5) | 31.3 |

DTC indica carcinoma diferenciado de tireóide; PTC, carcinoma papilar de tireóide.

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- 1 Shaha AR. Controversies in management of thyroid nodule. *Laryngoscope*. 2000;110:183-93.
- 2 Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49:503-9.
- 3 Hundahl AS, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-48.
- 4 DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs*. Lyon (France): IARC; 2004.
- 5 Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher CDM, Fletcher CDM, editors. *Diagnostic histopathologic of tumors*. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.971-1098.
- 6 Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-1991. *Cancer*. 1997;79:564-73.
- 7 Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg*. 1992;164:671-6.
- 8 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050-8.
- 9 Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*. 1992;164:658-61.
- 10 Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:328-33.
- 11 Ward LS, Maciel RMB. *Câncer diferenciado da tireóide: fatores prognósticos* [online]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Endocrinologia

- e Metabologia; 2006. [citado 15 jan 2008]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/12-Cancetireoide.pdf.
- 12 Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104:947-53.
 - 13 Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004;135:139-48.
 - 14 Rodrigues A, Gonçalves MDC, Ferreira MAM, Velloso JG, Vieira OM. Tireoidectomia unilateral no carcinoma diferenciado da tireóide de baixo risco: uma cirurgia inadequada. *Rev Col Bras Cir*. 2001;28:181-7.
 - 15 Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15:1033-41.
 - 16 Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, Perez JS, Flores DP, Madrona AP, Romero PR, Tebar FJ. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg*. 2000;135:272-7.
 - 17 Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102:1088-95.
 - 18 Yildirim E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. *J Am Coll Surg*. 2005;200:378-92.
 - 19 Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:2067-75.
 - 20 Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998;83:1012-21.

- 21 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-28.
- 22 McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis and biology. *Laryngoscope.* 2006;116:1-11.
- 23 Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg.* 2007;245:366-78.
- 24 Shaha AR. Risk and prognostic factors in thyroid cancer. In: McCaffrey TV, editor. *Endocrine surgery of head and neck.* San Diego: Singular; 2002. p.135-40.
- 25 Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg.* 1994;18:552-8.
- 26 DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:414-24.
- 27 Stojadinovic A, Shoup M, Nissan A, Ghossein RA, Shah JP, Brennan MF, Shaha AR. Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection, and site and extent of recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:789-98.
- 28 Levin RJ. Thyroid follicular neoplasms. In: McCaffrey TV, editor. *Endocrine surgery of head and neck.* San Diego: Singular; 2002. p.147-60.
- 29 Passler C, Prager G, Scheuba C, Kaserer K, Zettinig G, Niederle B. Application of staging systems for differentiated thyroid carcinoma in an endemic goiter region with iodine substitution. *Ann Surg.* 2003;237:227-34.
- 30 Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, Altschuler N, Barragán D, Cevallos JL, Gonzales O, Jara JA, Medeiros-Neto G, Montes JA, Muzzo S, Pacheco VM, Cordero L. Iodine nutrition in Latin America. *Thyroid.* 2004;14:590-9.
- 31 Rossi AC, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Searching for iodine deficiency disorders in schoolchildren from Brazil: the Thyromobil Project. *Thyroid.* 2001;11:661-3.

- 32 Lisboa HRK. *Variação do volume da tireóide durante a puberdade*. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
- 33 Knobel M, Medeiros-Neto G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48:53-61.
- 34 Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992;112:1139-46.
- 35 Pasiaka JL, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Höög A, Lundell G, Wallin G, Bäckdahl M. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1992;112:1154-60.
- 36 Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 1994;116:1036-41.
- 37 Beenken S, Roye D, Weiss H, Sellers M, Urist M, Diethelm A, Goepfert H. Extent of surgery for intermediate risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 2000;179:51-6.
- 38 Greene FL, Page D, Fleming ID. *AJCC Cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. 6ª ed. New York: Springer-Verlag; 2002. Thyroid; 89-98.
- 39 Hannequin P, Liehn JC, Delisle MJ. Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer: pitfalls of applying the results of published results to another population. *Cancer*. 1986;15:1749-55.
- 40 Schemper M, Stare J. Explained variation in survival analysis. *Stat Med* 1996;15:1999-2012.
- 41 Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan BA. Comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 1997;79:2414-23.
- 42 D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*. 2004;14:453-8.
- 43 Verburg FA, Uwe M, Kruitwagen CLJJ, Luster M, Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2010;72:830-8.