



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RAQUEL NOVAS CABRERA

**MUDANÇA DE CONDUTA NO CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE:  
O PAPEL DA LINFOCINTILOGRAFIA COM SPECT/CT E DA BIÓPSIA  
RADIOGUIADA DO LINFONODO SENTINELA**

CAMPINAS  
2016

RAQUEL NOVAS CABRERA

MUDANÇA DE CONDUTA NO CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE:  
O PAPEL DA LINFOCINTILOGRAFIA COM SPECT/CT E DA BIÓPSIA  
RADIOGUIADA DO LINFONODO SENTINELA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de doutora em Ciências Médicas, área de concentração Otorrinolaringologia.

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ELBA CRISTINA SÁ DE CAMARGO  
ETCHEBEHERE

COORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA  
RAQUEL NOVAS CABRERA, E ORIENTADA PELA  
PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ELBA CRISTINA SÁ DE CAMARGO ETCHEBEHERE

CAMPINAS

2016

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C112m Cabrera, Raquel Novas, 1984-  
Mudança de conduta no carcinoma papilífero de tireoide : o papel da  
linfocintilografia com SPECT/CT e da biópsia radioguiada do linfonodo  
sentinela / Raquel Novas Cabrera. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere.  
Coorientador: Carlos Takahiro Chone.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de  
Ciências Médicas.

1. Biópsia de linfonodo sentinela. 2. Carcinoma papilífero de tireoide. 3.  
Tomografia computadorizada de emissão de fóton único. 4. Linfocintigrafia. I.  
Etchebehere, Elba Cristina Sá de Camargo. II. Chone, Carlos Takahiro, 1968-.  
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.  
Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Management change in papillary thyroid cancer : the role of  
SPECT/CT lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy

**Palavras-chave em inglês:**

Sentinel lymph node biopsy  
Papillary thyroid carcinoma  
Tomography, Emission-computed, Single-photon  
Lymphoscintigraphy

**Área de concentração:** Otorrinolaringologia

**Titulação:** Doutora em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere [Orientador]  
Lígia Vera Montali da Assumpção  
Reinaldo Jordão Gusmão  
Fábio Roberto Pinto  
Marcelo Tatit Sapienza

**Data de defesa:** 26-02-2016

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

**RAQUEL NOVAS CABRERA**

---

**ORIENTADOR: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ELBA CRISTINA SÁ DE CAMARGO ETCHEBEHERE**

**COORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ELBA CRISTINA SÁ DE CAMARGO ETCHEBEHERE**

**2. PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. LÍGIA VERA MONTALI DA ASSUMPCÃO**

**3. PROF. DR. REINALDO JORDÃO GUSMÃO**

**4. PROF. DR. FÁBIO ROBERTO PINTO**

**5. PROF. DR. MARCELO TATIT SAPIENZA**

---

Programa de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 26/02/2016**

## DEDICATÓRIA

*Dedico esta pesquisa a*

*José Cabrera e Neusa, um casal simples, trabalhador e de valores inestimáveis. Nunca mediram esforços para que seus filhos pudessem estudar, mesmo que isso parecesse inalcançável. MEUS PAIS vocês são meus maiores exemplos de respeito, amor e compaixão ao ser humano. Tudo o que sou, devo a vocês.*

*Ricardo e Rafael, meus irmãos e melhores amigos. Vocês fazem parte de todos os ciclos da minha vida e são a certeza de que não estarei sozinha.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, minha orientadora, e ao Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone, meu co-orientador, pelos quais tenho grande respeito e admiração, pois, mesmo extremamente atarefados, sempre estiveram disponíveis para solucionar todas as minhas dúvidas e foram os maiores incentivadores para que esse trabalho fosse realizado.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Denise Engelbrech Wittmann, por ter selecionado todos os pacientes que participaram deste trabalho e por estar sempre disponível para me ajudar.

A todos os funcionários do Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP, pelo profissionalismo, organização e, particularmente, por permitirem que um novo protocolo fosse implantado numa rotina já tão sobrecarregada.

Ao Clesnan Rodrigues-Oliveira, responsável por toda análise estatística deste estudo, por ter sido tão acolhedor e paciente nos momentos de maiores dúvidas.

As secretárias Cristina Maria Alves dos Santos e Erika Oliveira Silva por todo auxílio, disponibilidade e cuidado.

À secretária de Pós Graduação Marcinha, pela paciência, ajuda e atenção.

Ao meu noivo, Diego José Leão de Oliveira, por todo carinho e torcida durante cada etapa, mas principalmente pela paciência e compreensão pela distância e tempo em que eu estava ausente.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a capacidade da biópsia radioguiada do linfonodo sentinela (BLS<sub>R</sub>) de detectar metástases ocultas do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) e correlacionar a presença dessas metástases com as características clínicas e patológicas.

**Método:** Quarenta e dois pacientes com diagnóstico de CPT e sem evidências clínicas e ultrassonográficas de comprometimento linfonodal cervical (34 mulheres, idade média de 47 anos) foram prospectivamente estudados. Os pacientes foram submetidos à linfocintilografia pré-operatória, após injeção peritumoral de fitato-<sup>99m</sup>Tc (7,4 MBq) guiada por ultrassonografia. Foram adquiridas imagens da região cervical através de uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único acoplada à tomografia computadorizada (SPECT/CT), 15 minutos após a injeção do radiotraçador. Em seguida, o paciente foi conduzido ao centro cirúrgico para realização da BLS<sub>R</sub> (após cerca de 2 horas da linfocintilografia com SPECT/CT). Todos os linfonodos sentinelas identificados foram removidos, juntamente com pelo menos um linfonodo não sentinela do mesmo nível cervical. O carcinoma papilífero de tireoide, linfonodos sentinelas e linfonodos não sentinelas foram submetidos à análise histopatológica e imuno-histoquímica.

**Resultados:** 23 pacientes apresentavam tumores T1, 8 pacientes, tumores T2 e 6 pacientes, tumores T3. Foram identificados linfonodos sentinelas em 92% dos pacientes, dentre esses, 46% apresentaram metástases linfonodais. Em 3 pacientes (8%), o linfonodo sentinela foi falso negativo. Cinco pacientes apresentaram drenagem do linfonodo sentinela contralateral ao tumor primário, mas nenhum foi positivo para metástase. Houve uma associação significativa entre a presença de metástase linfonodal e os estadios tumorais T1, T2 e T3 ( $p = 0,018$ ), bem como para os pacientes com estadios T1 e T2 apenas ( $p = 0,041$ ). Os pacientes com linfonodos metastáticos foram submetidos à RIT com doses maiores de iodo-<sup>131</sup>I.

**Conclusões:** A linfocintilografia com SPECT/CT e BLS<sub>R</sub> é capaz de detectar metástases cervicais ocultas em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide.

Houve mudança de conduta 46% dos pacientes, e 18% das metástases ocorreram no compartimento lateral.

**Palavras-chave:** Biópsia do Linfonodo Sentinela. Neoplasia da Glândula Tireoide. Tomografia Computadorizada de Emissão. Adenocarcinoma papilar. Cintilografia.

## ABSTRACT

**Background:** The aims of this study were to investigate the efficacy of lymph node (LN) metastasis detection with radioguided sentinel lymph node biopsy (SLNB) in papillary thyroid carcinoma (PTC) and to correlate the presence of LN metastasis with clinical and pathological features.

**Methods:** Forty-two PTC patients with clinical exam and ultrasound (US) negative for nodal metastasis were prospectively enrolled. Patients underwent preoperative lymphoscintigraphy after a peritumoral injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloid (7.4 MBq) under ultrasound guidance. Cervical images were acquired with a single-photon emission computed tomography and computed tomography scanner (SPECT/CT) 15 minutes after radiotracer injection. Patients were submitted to intraoperative sentinel lymph node (SLN) procedure using a hand-held gamma probe approximately 2 hours after lymphoscintigraphy. All SLNs identified were removed along with non-SLNs from the same compartment. PTC, SLNs and non-SLNs were submitted for histopathology and immunohistochemistry analysis.

**Results:** 23 patients were T1, 8 were T2 and 6 were T3. SLN was identified in 92% of the patients; among these, 46% had metastatic LNs. SLN was false-negative in 3 patients. Five patients presented SLNs drainage contra-lateral to the primary tumor although none were metastatic. There was a significant association between LN metastasis and tumor size for patients T1, T2 and T3 ( $p = 0.018$ ), as well for patients T1 and T2 only ( $p = 0.041$ ). Patients with LN metastasis were submitted to higher radioiodine ablation doses.

**Conclusions:** SLNB detects occult cervical LN metastasis in patients with PTC. Management was changed in 46% of the cases and 18% of the metastasis occurred in lateral compartments.

**Key Words:** Sentinel Lymph Node Biopsy. Thyroid Neoplasms. Papillary Adenocarcinomas. Emission Computed Tomography. Radionuclide Imaging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Modelo esquemático do linfonodo sentinela .....   | 16 |
| <b>Figura 2</b> - Níveis e subníveis anatômicos cervicais .....   | 21 |
| <b>Figura 3</b> - Sequência temporal dos procedimentos realizados desde a injeção peritumoral de fitato- <sup>99m</sup> Tc guiada pelo US até a cirurgia .....  | 22 |
| <b>Figura 4</b> - Imagem planar da região cervical anterior .....   | 23 |
| <b>Figura 5</b> - Imagens cintilográficas de SPECT (A), tomografia computadorizada (B) e fundidas de SPECT/CT (C) da região cervical .....  | 24 |
| <b>Figura 6</b> - Marcação na pele dos pacientes com caneta dermatográfica dos linfonodos sentinelas drenados e dos locais das injeções .....   | 25 |
| <b>Figura 7</b> - Sonda de raios gama (Europrobe3® System CE, Eurorad, Eckbolsheim, France) .....   | 26 |
| <b>Figura 8</b> - Aspecto histológico do carcinoma papilífero de tireoide através da coloração de Hematoxilina e Eosina .....   | 27 |
| <b>Figura 9</b> - Aspecto histológico do linfonodo sentinela metastático de carcinoma papilífero de tireoide através da coloração de Hematoxilina e Eosina .....  | 28 |
| <b>Figura 10</b> - Aspecto histológico do linfonodo sentinela metastático de carcinoma papilífero de tireoide através da análise imuno-histoquímica de anticorpo anticitoqueratina AE1/AE3 .....          | 29 |
| <b>Figura 11</b> - Imagens cintilográficas de SPECT (A), tomografia computadorizada (B) e fundidas de SPECT/CT (C) da região cervical de uma paciente com linfonodo sentinela (nível V) metastático ..... | 32 |
| <b>Figura 12</b> - Gráfico da probabilidade de apresentar metástase linfonodal em relação ao tamanho tumoral e idade .....  | 33 |
| <b>Figura 13</b> - Gráfico da probabilidade de apresentar metástase linfonodal em relação ao tamanho tumoral .....  | 36 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> - Características dos 37 pacientes e do tumor primário<br>(T1, T2 e T3) ..... | 34 |
| <b>Tabela 2</b> - Características dos 31 pacientes e do tumor primário (T1 e T2) .....        | 35 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATA - Associação Americana de Tireoide

BLS - Biópsia do Linfonodo Sentinela

BLS<sub>R</sub> - Biópsia Radioguiada do Linfonodo Sentinela

CPT - Carcinoma Papilífero de Tireoide

H&E - Hematoxilina e Eosina

IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

LATS - Sociedade Latino-Americana de Tireoide

LNS - Linfonodo Não Sentinela

LS - Linfonodo Sentinela

LSs - Linfonodos Sentinelas

OR - Odds Ratio

PCI - Pesquisa de Corpo Inteiro

RIT - Radioiodoterapia

SPECT - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

SPECT/CT - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único e Tomografia Computadorizada

TNM - Classificação mundial de estadiamento de tumor

TSH - Hormônio Tireoestimulante

US - Ultrassonografia

## SUMÁRIO

|                          |    |
|--------------------------|----|
| INTRODUÇÃO .....         | 14 |
| OBJETIVOS .....          | 18 |
| MATERIAL E MÉTODOS ..... | 19 |
| RESULTADOS .....         | 31 |
| DISCUSSÃO .....          | 37 |
| CONCLUSÃO .....          | 43 |
| REFERÊNCIAS .....        | 44 |
| APÊNDICE .....           | 50 |
| ANEXOS .....             | 53 |

## INTRODUÇÃO

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) é o mais comum dentre os cânceres diferenciados da tireoide e dissemina-se preferencialmente por via linfática para os linfonodos cervicais. Apesar da presença de metástase linfonodal no CPT ter incidência de 20% a 90% (média de 60%)<sup>1</sup>, a dissecação linfonodal cervical eletiva é indicada em apenas alguns casos.

Segundo as diretrizes da Associação Americana de Tireoide (ATA), a dissecação linfonodal terapêutica do compartimento central (nível VI) - associada à tireoidectomia total - deve ser realizada somente em pacientes com linfonodos cervicais do nível VI clinicamente envolvidos (grau de recomendação forte e nível de evidência moderado). Enquanto a dissecação linfonodal profilática do compartimento central (ipsilateral ou bilateral) deve ser considerada em pacientes com: CPT avançados (T3 e T4)<sup>2</sup> (**Anexo 1**), sem comprometimento linfonodal clínico (cN0) do nível VI; comprometimento clínico dos linfonodos do compartimento lateral (cN1b); ou em pacientes cuja informação será utilizada para planejamento de terapias futuras (grau de recomendação fraco e nível de evidência baixo). Por outro lado, a tireoidectomia sem a realização da dissecação linfonodal profilática do compartimento central, é apropriada para pacientes com tumores T1 e T2, não invasivos, sem comprometimento linfonodal clínico (cN0) e para a maioria dos tumores foliculares (grau de recomendação forte e nível de evidência moderado)<sup>3</sup>.

Além do mais, as diretrizes da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (LATS) sugerem de rotina o esvaziamento cervical do nível VI apenas naqueles pacientes com tumores T3 ou T4<sup>4</sup>.

Infelizmente, muitos pacientes têm doença linfonodal subclínica ao diagnóstico do CPT e, por isso mesmo, seguindo as principais diretrizes, são submetidos à procedimentos cirúrgicos incapazes de detectar a doença linfonodal. O não diagnóstico precoce da doença linfonodal metastática está associado ao aumento na taxa de recorrência locorregional, à presença de metástases à distância<sup>5,6</sup> e ao aumento na taxa de mortalidade<sup>7</sup>. Ademais, há uma maior dificuldade de reabordagem cirúrgica dos pacientes que desenvolvem recorrência regional no compartimento central, devido à alteração da anatomia cervical e à presença de tecido cicatricial pós-cirúrgico. Por isso, está associada a um maior risco de hipoparatiroidismo e lesão não intencional do nervo

laríngeo recorrente, comparado com a tireoidectomia isolada ou com o esvaziamento linfonodal cervical<sup>8-10</sup>. Por isso, os pacientes que desenvolvem metástases linfonodais locorregionais são encaminhados para a radioiodoterapia (RIT). Nestes casos, a RIT é normalmente realizada com doses de iodeto de sódio-131I maiores que doses utilizadas de rotina para remanescentes tireoidianos, com o intuito de que haja a ablação não apenas dos tecidos tireoidianos remanescentes no leito cirúrgico, mas também dos possíveis linfonodos metastáticos<sup>11</sup>.

Atualmente, o estadiamento linfonodal no CPT é realizado através do exame clínico (palpação da região cervical), da ultrassonografia cervical e da dissecação cervical linfonodal. Entretanto, o exame clínico pode apresentar taxas de falso negativo de até 30%<sup>12-14</sup> devido à incapacidade de detecção de metástases linfonodais ocultas, isto é, linfonodos menores (denominados “ocultos”) que podem estar comprometidos com doença microscópica.

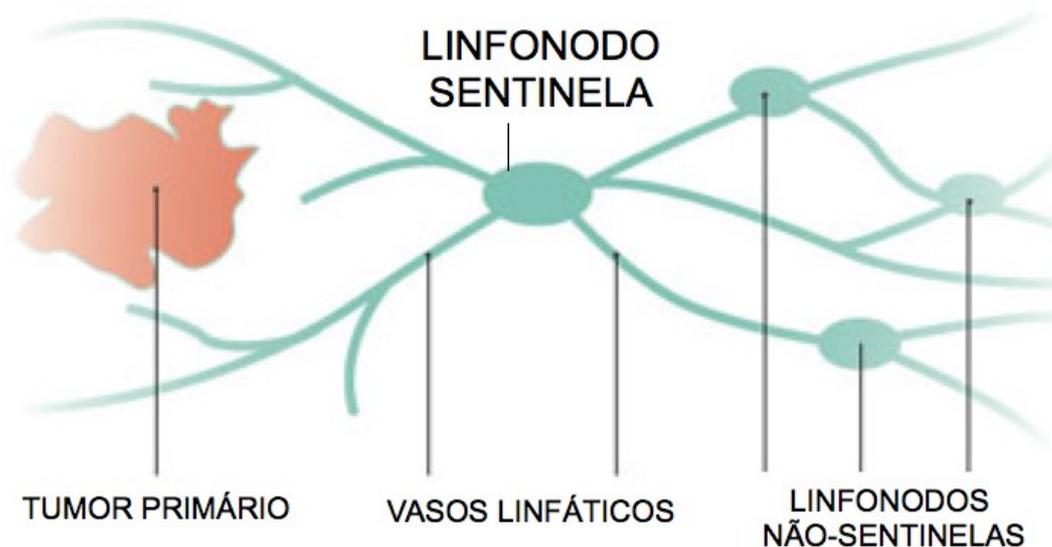
A ultrassonografia (US) tem uma acurácia elevada para detectar metástase linfonodal cervical do câncer de tireoide<sup>15,16</sup> e é então rotineiramente utilizada para avaliação pré-cirúrgica<sup>17</sup>. Apesar de a US apresentar uma elevada especificidade para detecção de metástase linfonodal cervical (95–97%), a variação da sensibilidade é ampla (52–84%) e tal fato está principalmente associado com a presença de metástases linfonodais ocultas e também por ser um exame observador-dependente<sup>18,19</sup>. Apesar destas vantagens, ainda assim a US pré-operatória identifica apenas metade dos linfonodos comprometidos que são encontrados no intraoperatório, devido à presença da sobreposição do tecido tireoidiano com as metástases linfonodais ocultas<sup>20</sup>.

Por outro lado, a US pode ser realizada durante o ato operatório e pode aumentar a detecção de linfonodos em cerca de 20%-30%, alterando potencialmente a conduta cirúrgica<sup>21,22</sup> em 20% dos casos<sup>18,19,23</sup>.

A fim de detectar maior número de linfonodos metastáticos, a dissecação do compartimento central pode ser realizada mas está associada a uma morbidade significativa (hipocalcemia e lesão no nervo laríngeo recorrente) e ao aumento do tempo cirúrgico e anestésico. Entretanto, a sua omissão, mesmo que para tumores menores, aumenta a chance de recorrência locorregional<sup>24-26</sup>.

O linfonodo sentinela (LS) é definido como o primeiro linfonodo a receber drenagem do tumor primário (**Figura 1**). O método de pesquisa de biópsia de linfonodo sentinela (BLS) já é rotina no estadiamento nodal em pacientes com melanoma maligno<sup>27,28</sup>, câncer de mama<sup>29,30</sup> e carcinoma espinocelular de boca e orofaringe<sup>31,32</sup>.

A BLS é uma alternativa de dissecação linfonodal seletiva em pacientes com CPT e sem evidência de metástase linfonodal locorregional, pelo exame clínico e de imagem (US). Este procedimento tem sido realizado em alguns estudos com o uso do azul patente<sup>33,34</sup> ou de radiotraçadores através da linfocintilografia dinâmica ou com a tomografia por emissão de fóton único e tomografia computadorizada (SPECT/CT)<sup>35-38</sup>.



**Figura 1** - Modelo esquemático do linfonodo sentinela.

Garcia-Burillo A et al.<sup>39</sup> usaram a linfocintilografia com SPECT/CT para avaliar o impacto da identificação intraoperatória do LS. Os autores concluíram que este método facilita o procedimento cirúrgico no CPT, quando comparado com os métodos ultrassonográfico e de estadiamento clínico, e que é capaz de detectar metástase linfonodal oculta alterando o estadiamento de um número significativo de pacientes inicialmente classificados como N0 (12,5% *versus* 46%).

Um estudo recente definiu a taxa linfonodal como o número de linfonodos positivos dividido pelo número total de linfonodos e notou que esta taxa linfonodal é um fator preditor independente de sobrevida livre de doença em pacientes com CPT. Além disso, os autores também alertaram que os pacientes com metástases em pelo menos um de três linfonodos apresentam um risco 3-vezes maior de necessitarem uma

reabordagem cirúrgica nos primeiros 5 anos após a cirurgia inicial em comparação com os pacientes sem metástases linfonodais<sup>40</sup>.

Pelo exposto acima, é importante avaliar qual a proporção de mudança de manejo clínico em pacientes submetidos à linfocintilografia com SPECT/CT associada à BLS<sub>R</sub> para detecção de metástases linfonodais ocultas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primário**

Este estudo teve como objetivo principal investigar a capacidade da linfocintilografia com SPECT/CT, associada à BLS<sub>R</sub>, de detectar metástase linfonodal oculta no CPT.

### **Objetivos secundários**

Os objetivos secundários foram correlacionar a presença de metástase linfonodal oculta com as características clínicas e patológicas do tumor primário; e avaliar a percentagem de mudança de conduta através dessa nova técnica.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Dados dos pacientes

Este estudo prospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (N<sup>o</sup>0980.0.146.000-10) (**Anexo 2 e Anexo 3**). Participaram do estudo 42 pacientes, com diagnóstico de CPT, que foram encaminhados pelo ambulatório da disciplina de endocrinologia ao ambulatório de Otorrinolaringologia/Cabeça e pescoço, ambos da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento esclarecido (**Apêndice 1**), entre junho de 2010 e novembro de 2013.

O diagnóstico inicial do CPT foi realizado através da punção aspirativa com agulha fina, com posterior classificação dos achados pelo Sistema Bethesda para Laudos Citopatológicos de Tireoide<sup>41</sup> (**Anexo 4**).

O risco de malignidade de um nódulo tireoidiano sem suspeita de metástase linfonodal pelo exame clínico e ultrassonográfico, classificado como Bethesda V, varia entre 66 e 75%, enquanto esse risco aumenta para 97-99% em nódulos classificados como Bethesda VI<sup>41</sup>.

Dessa forma, foram incluídos no estudo todos os pacientes com nódulos tireoidianos classificados como Bethesda V e VI.

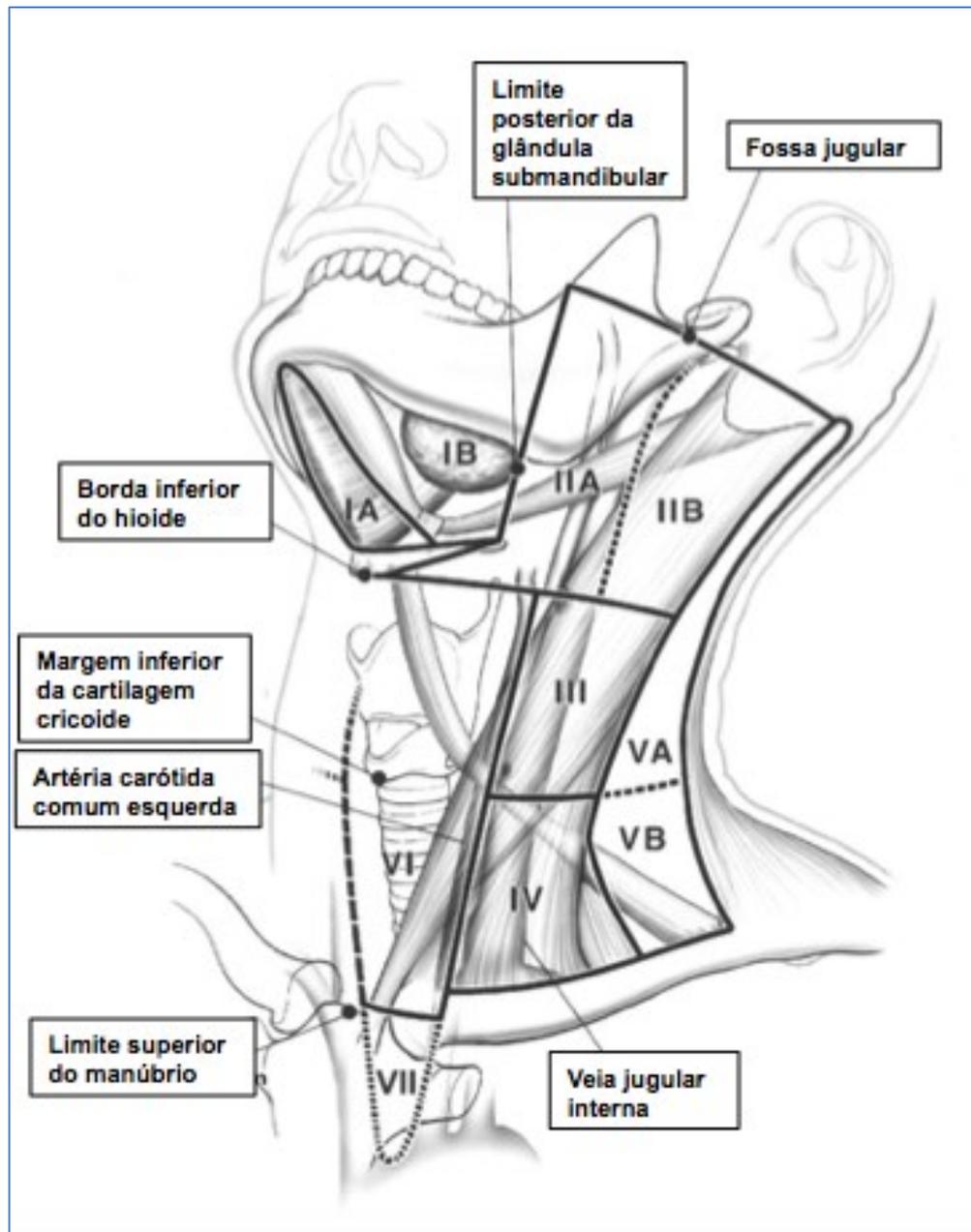
Pacientes com idade inferior a 18 anos, antecedente de cirurgia e radioterapia cervical prévia, linfadenopatia cervical e diagnóstico de gravidez, foram excluídos do estudo.

### Ultrassonografia para estadiamento cervical antes da cirurgia

Todos os pacientes foram submetidos à ultrassonografia da região cervical antes da tireoidectomia, ambos os compartimentos foram investigados (central e lateral), para analisar a presença ou não de comprometimento linfonodal.

O US foi realizado e revisto por radiologistas especializados em cabeça e pescoço, que registraram a quantidade, o aspecto, as características das bordas, a ecogenicidade e o nível anatômico (**Figura 2**)<sup>42</sup>, dos linfonodos cervicais. Os critérios

utilizados para classificar um linfonodo como metastático pela ultrassonografia foram linfonodos com mudança na forma (de oval para arredondado), hiperecogenicidade em relação aos músculos adjacentes, necrose cística intranodal, calcificações e ausência do hilo ecogênico<sup>43</sup>.



**Figura 2** - Imagem ilustrativa da região cervical (oblíqua anterior esquerda), demonstrando os diferentes níveis e subníveis anatômicos cervicais<sup>42</sup>.

### Injeção do radiotraçador guiada por ultrassonografia antes da linfocintilografia

Todos os pacientes foram submetidos à injeção peritumoral com 7.4 MBq (0.2 mCi) de fitato-<sup>99m</sup>Tc (fitato-<sup>99m</sup>Tc; IPEN, São Paulo, BRASIL) em 1ml de solução fisiológica, usando uma agulha de calibre 23 guiada através da ultrassonografia (Xairo, Toshiba®), realizada por um radiologista experiente do Departamento de Radiologia do HC-UNICAMP

Nos casos de lesões unifocais, apenas uma injeção foi realizada na periferia do nódulo e nos multifocais foram realizadas no máximo duas injeções, sendo uma em cada lobo tireoidiano e adjacente ao maior nódulo suspeito para carcinoma papilífero de tireoide (Bethesda classe V) ou classificado como maligno (Bethesda classe VI), independente do número de nódulos em cada lobo. O limite de uma injeção em cada lobo tireoidiano nos casos de doença multifocal foi para evitar a radioatividade excessiva no leito tireoidiano, a qual poderia prejudicar na detecção dos LSs (linfonodos sentinelas) adjacentes.

Depois da injeção, foi realizada uma pressão sobre o local durante 10 minutos para evitar formação de hematoma. Todo o procedimento de injeção peritumoral do radiofármaco guiada pela US durou aproximadamente 20 a 30 minutos (**Figura 3**).

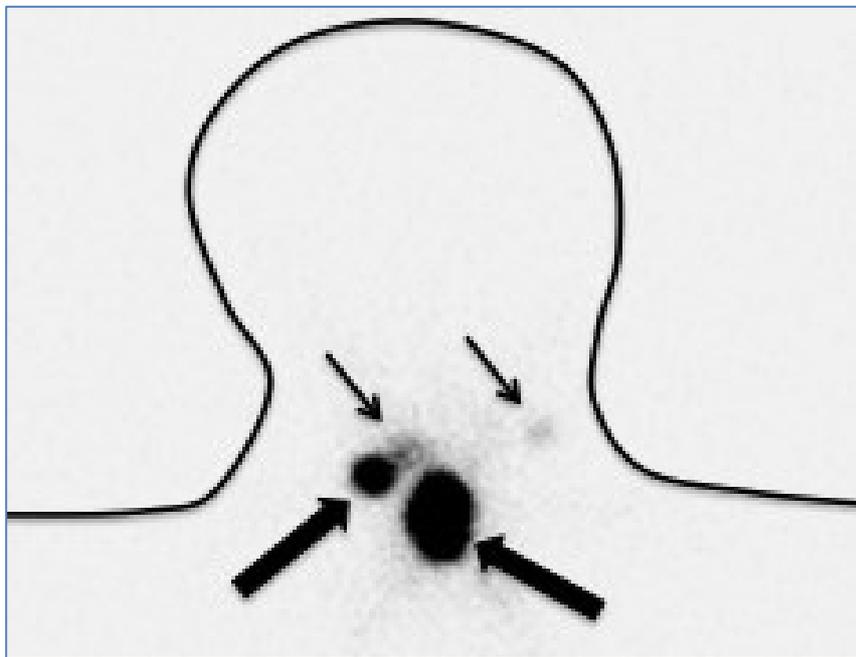


**Figura 3** - Esquema representativo dos procedimentos realizados, desde a injeção peritumoral de fitato-<sup>99m</sup>Tc guiada pelo US até a cirurgia (tireoidectomia e BLS<sub>R</sub>), e suas respectivas durações temporais.

## Linfocintilografia com SPECT/CT

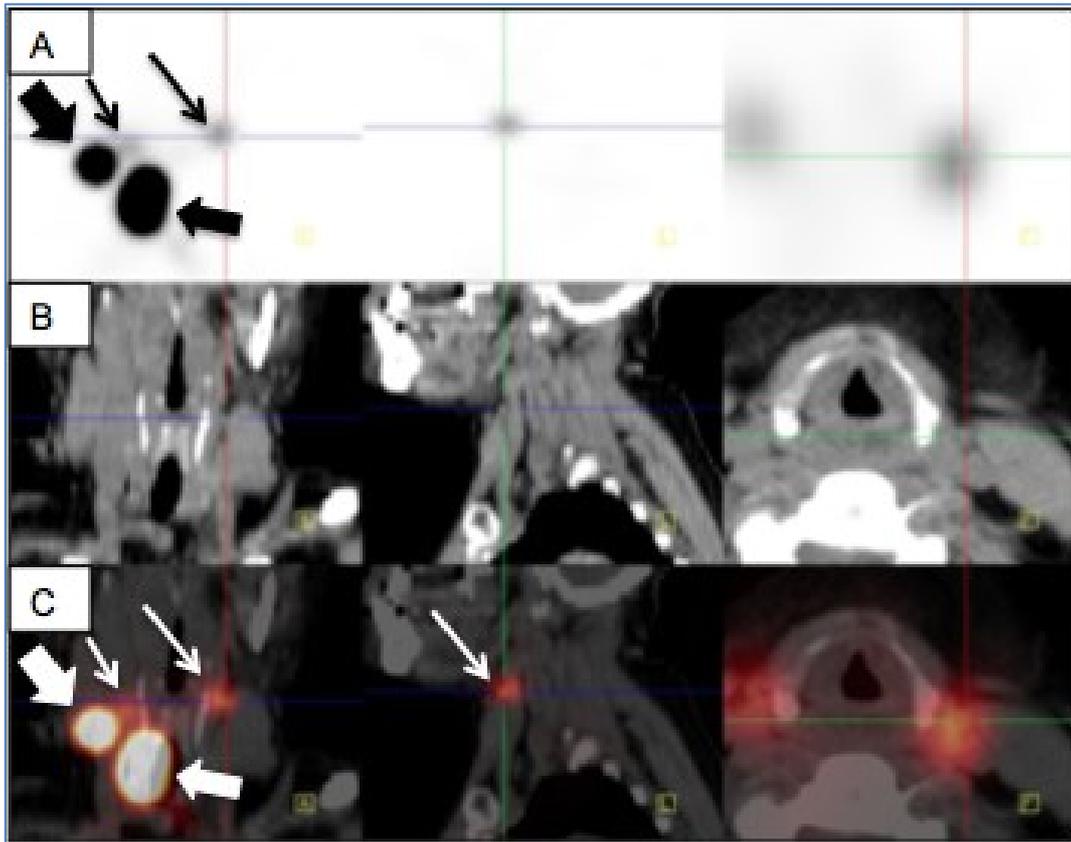
Todos os pacientes foram submetidos à linfocintilografia depois da injeção peritumoral de fitato-<sup>99m</sup>Tc e antes da tireoidectomia total, no serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia do HC-UNICAMP.

Imagens planares da região cervical anterior (**Figura 4**), laterais e oblíquas (de 300 segundos cada, e com matriz de 256 x 256), e imagem de SPECT/CT da mesma região, foram adquiridas de todos os pacientes, 15 minutos depois da injeção peritumoral de fitato-<sup>99m</sup>Tc, usando uma gama-câmara de duas cabeças com SPECT/CT (Symbia, SIEMENS HEALTH CARE ®), acoplada a um colimador de baixa energia e alta resolução.



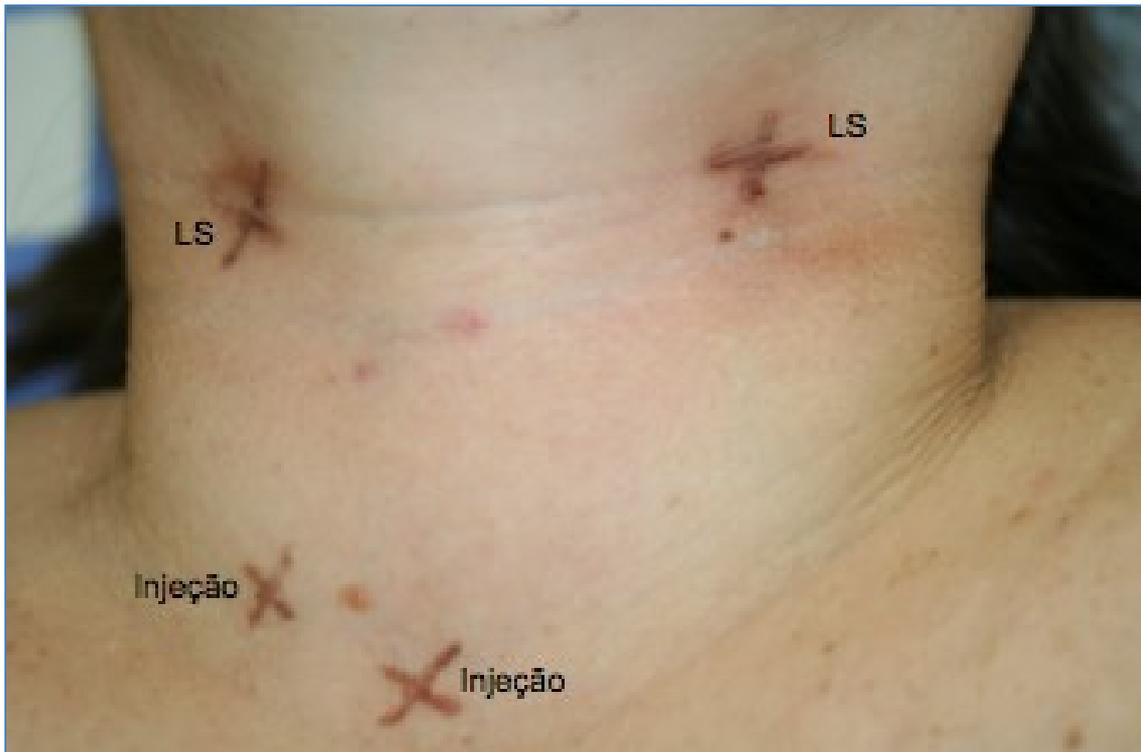
**Figura 4** - Imagem planar da região cervical anterior. Observam-se quatro áreas focais de acúmulo do radiofármaco. Duas áreas correspondem aos LSs drenados (setas finas) e as outras duas áreas aos locais das injeções (setas espessas).

Os LSs detectados pelas imagens do SPECT/CT, foram registrados de acordo com o seus níveis, tamanho e profundidade (**Figura 5**).



**Figura 5** - As imagens cintilográficas de SPECT (**A**) mostram quatro áreas focais de captação que correspondem aos locais das injeções peritumorais (setas espessas) e aos LSs (setas finas). (**B**) Imagem de tomografia computadorizada e (**C**) fundidas de SPECT/CT mostram os LSs no nível III à direita e no nível II à esquerda.

Posteriormente, foram realizadas marcas com caneta dermatográfica na pele dos pacientes, nas projeções dos LSs e dos locais das injeções detectados pelas referidas imagens (**Figura 6**).



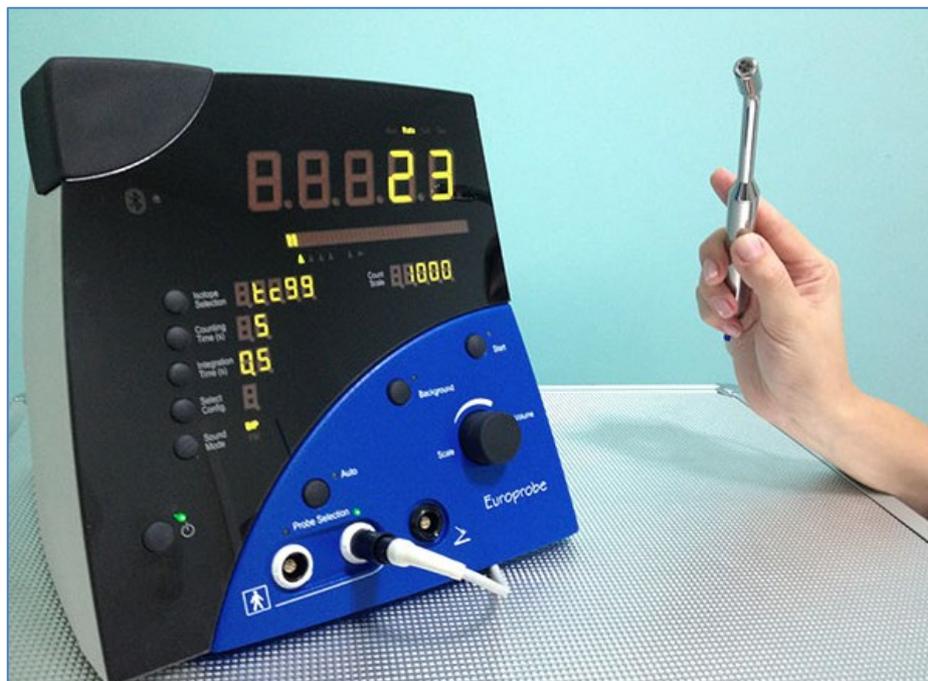
**Figura 6** - Marcação com caneta dermatográfica dos LSs drenados e dos locais das injeções, visto pela imagem planar da região cervical anterior.

### **Biópsia radioguiada do linfonodo sentinela (BLS<sub>R</sub>)**

O procedimento cirúrgico iniciou-se cerca de duas horas após a injeção do radiofármaco e foi conduzido por uma equipe experiente da otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A localização intraoperatória do linfonodo sentinela foi realizada com sonda de raios gama (Europrobe3® System CE, Eurorad, Eckbolsheim, France) (**Figura 7**) envolta por uma capa cirúrgica estéril. A sonda de raios gama utilizada tem 11 mm de diâmetro externo, tempo de variação de contagem de 10 segundos, colimação linear, detector de cintilação de CdTe, eficiência de 99% da blindagem lateral para o tecnécio 99 metaestável, alcance de energia de 20-170 keV e 99% de eficiência de detecção do tecnécio 99 metaestável. Antes da incisão cirúrgica, a sonda foi utilizada para realizar uma varredura desde o local da injeção até as regiões jugulares lateralmente para certificar-se das áreas de captações marcadas na pele do paciente. A tireoidectomia total foi realizada

após uma cervicotomia padrão e depois da identificação dos nervos laríngicos recorrentes e das glândulas paratireoides.

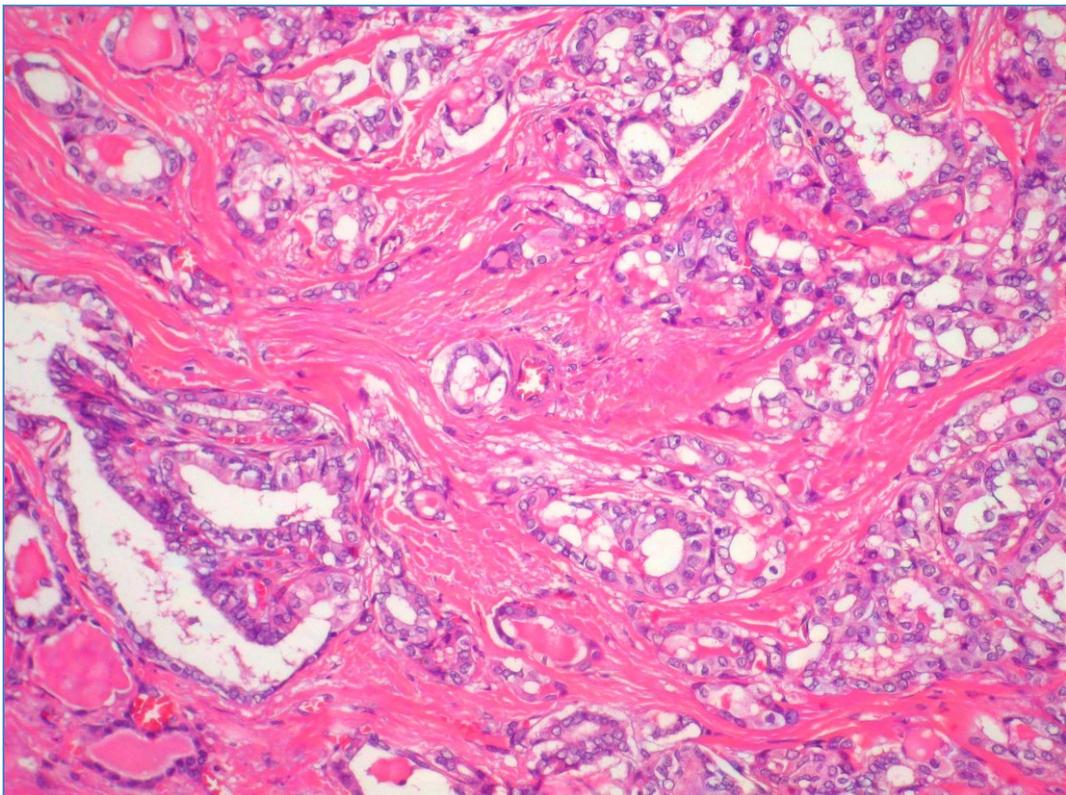
A detecção do LS foi conduzida depois da tireoidectomia total, para evitar a interferência da radioatividade do tumor primário. O compartimento central foi varrido bilateralmente com a sonda de raios gama para identificação das áreas de captação. Todos os linfonodos captantes (independente da contagem), do compartimento central, foram removidos, bem como um linfonodo não captante como amostra do mesmo compartimento. Uma varredura intraoperatória do compartimento lateral também foi realizada, especialmente em pacientes que apresentaram captação em linfonodos sentinelas localizados neste compartimento. Foram anotados o número e a localização dos linfonodos biopsiados. É importante ressaltar que para cada LS biopsiado foi também removido pelo menos um linfonodo não sentinela (LNS) do mesmo compartimento.



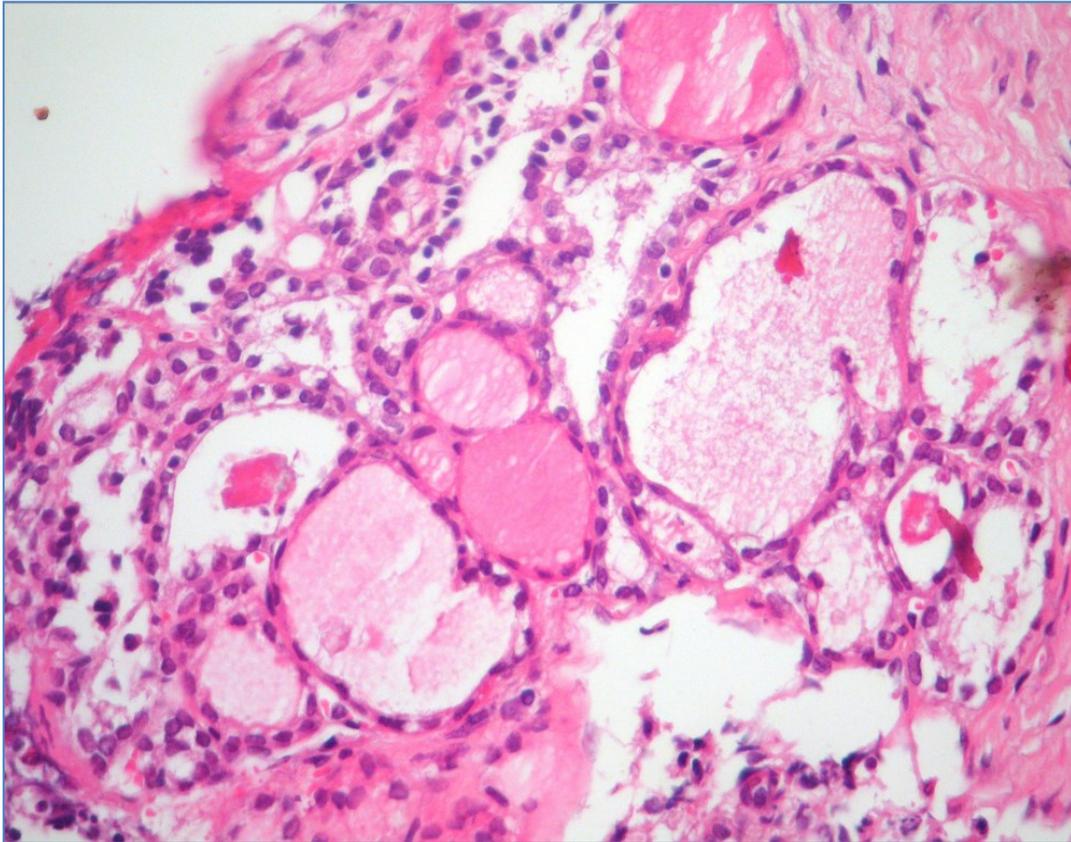
**Figura 7** - Sonda de raios gama (Europrobe3® System CE, Eurorad, Eckbolsheim, France), com 11 mm de diâmetro externo, tempo de variação de contagem de 10 segundos, colimação linear, detector de cintilação de CdTe, eficiência de 99% da blindagem lateral para o tecnécio 99 metaestável, alcance de energia de 20-170 keV e 99% de eficiência de detecção do tecnécio 99 metaestável.

## **Análise patológica do tumor e dos linfonodos**

Todas as amostras foram analisadas por um patologista experiente em oncologia de cabeça e pescoço do Departamento de Anatomia Patológica do HC-UNICAMP. Todas as espécimes extirpadas (tireoide, linfonodos sentinela e não sentinela) foram incluídas em blocos de parafina e submetidos à cortes seriados de 5 $\mu$  e posteriormente à coloração de hematoxilina e eosina (H&E) (**Figura 8 e Figura 9**).



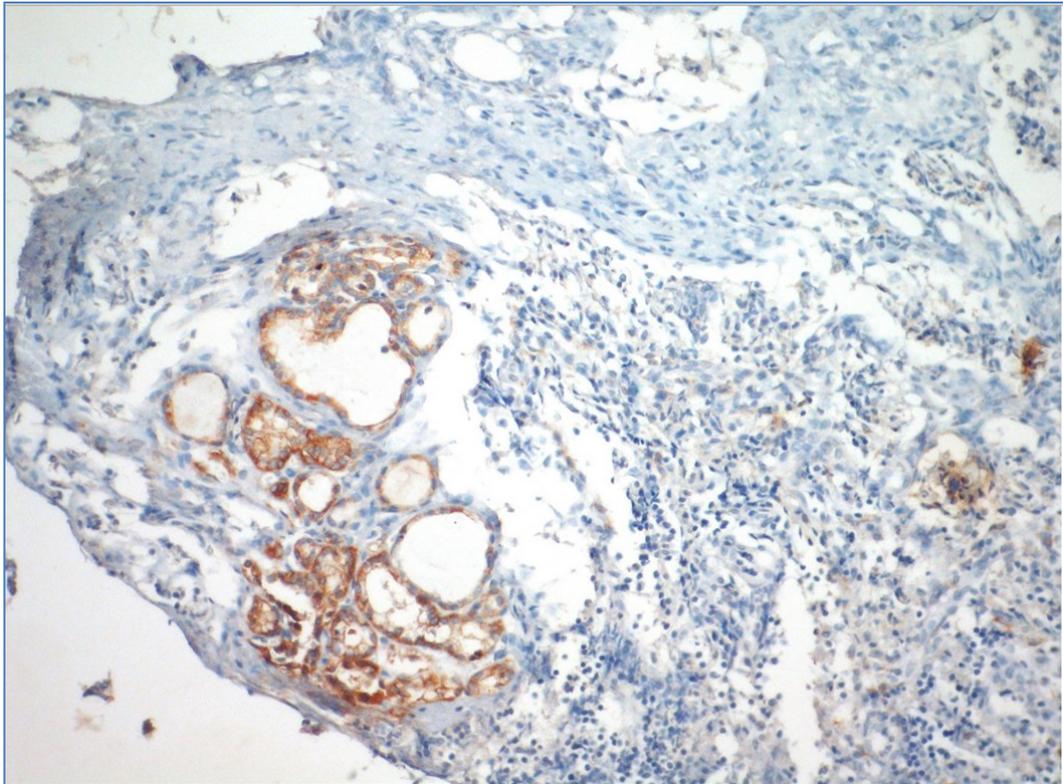
**Figura 8.** Carcinoma papilífero de tireoide, demonstrando intensa reação desmoplásica, composta por folículos irregulares e de tamanhos variados, com núcleos de contornos irregulares, fendas, pseudoinclusões e de aspecto claro. (Coloração H&E; aumento = 400X)



**Figura 9** - Linfonodo sentinela metastático de carcinoma papilífero de tireoide, demonstrando folículos tireoidianos revestidos por células nucleares com atipias nucleares. (Coloração H&E; aumento = 400X)

Os linfonodos que foram negativos para metástases pela coloração de H&E foram submetidos à análise imuno-histoquímica com anticorpo anticitoqueratina (AE1/AE3) (**Figura 10**) e tireoglobulina.

Os tumores foram classificados segundo o estágio TNM da Comissão Mista Americana de Cancer<sup>2</sup> (**Anexo1**).



**Figura 10** - Linfonodo sentinela metastático de carcinoma papilífero de tireoide, demonstrando imunomarcação positiva para o anticorpo monoclonal anticitoqueratina AE1/AE3. (CK AE1/AE3; aumento = 400X)

### **Seguimento Clínico (Radioiodoterapia)**

Todos os pacientes realizaram a pesquisa de corpo inteiro com iodeto de sódio-<sup>131</sup>I (PCI), depois da tireoidectomia total e da BLS<sub>R</sub>, e foram submetidos à radioiodoterapia (RIT) quando necessário. A RIT pós-cirúrgica foi administrada nos pacientes com captação no leito tireoidiano e/ou com captação em linfonodo cervical metastático ou com metástase à distância. Os pacientes com captação somente no leito tireoidiano receberam 3700 MBq (100 mCi) de iodeto de sódio-<sup>131</sup>I. Entretanto, os pacientes com linfonodos cervicais apresentando metástases receberam 5550 MBq (150 mCi) de iodeto de sódio-<sup>131</sup>I.

A primeira dose de RIT foi realizada de 2 a 3 meses após a tireoidectomia. Antes da RIT, foi solicitado para que os pacientes suspendessem a levotiroxina por 4

semanas e, por 2 semanas, realizassem um preparo com dieta pobre em iodo. Apenas os pacientes com hormônio tireoestimulante acima de 30 mUI/L foram submetidos à RIT. Depois da RIT, os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses através de exame clínico, ultrassonográfico e dosagem sérica de tiroglobulina e anticorpo anti-tireoglobulina, além de anualmente realizarem a PCI.

### **Análise estatística**

O carcinoma papilífero de tireoide foi agrupado em dois tipos para análise: tipo agressivo (variante sólida, células altas e oxifílicas) e tipo não agressivo (forma clássica e variante folicular). Além do mais, foram analisadas correlações entre a presença de metástase linfonodal e as características do paciente (idade e sexo), nível da tiroglobulina estimulada e as características do tumor (tamanho, lesões multifocais, invasão angiolinfática, extensão extratireoidiana, comprometimento de margens cirúrgicas e variante histológica). Um resultado foi considerado falso negativo quando a linfocintilografia pré-operatória não apresentou drenagem para o LS, mas a análise histológica do LNS era positiva para metástase de CPT.

Foram realizadas análises univariáveis utilizando os testes U de Mann-Whitney, Teste t de Student, Teste exato de Fisher e Teste do Qui-quadrado para associações entre a presença de metástases linfonodais ocultas e as características clínicas do paciente e patológicas da lesão primária. Foram realizadas duas análises, uma com todos os pacientes, independente da classificação do tamanho tumoral e outra análise isolada com apenas os pacientes com tamanho tumoral T1 e T2, isto é, excluindo os pacientes T3. Análises multivariáveis foram realizadas através da regressão logística binária para todas as variáveis com o valor de  $p < 0,05$ , detectadas através das análises univariáveis. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS, versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTADOS

Quarenta e dois pacientes foram prospectivamente registrados no estudo. Cinco pacientes com achados histopatológicos finais benignos (nódulo folicular adenomatoso ou nódulo hiperplásico) ou equívocos (anátomo patológico incerto para malignidade) foram excluídos.

Assim sendo, após a exclusão, trinta e sete pacientes foram estudados (6 homens e 31 mulheres), com idade média de 47 anos (variação de 22 a 83 anos) **(Tabela 1)**.

A linfocintilografia com SPECT/CT identificou pelo menos um LS em 34 de 37 pacientes (92%). Dentre esses 34 pacientes, 12 (35%) pacientes tiveram apenas um LS removido, 13 pacientes (38%) tiveram dois LS removidos e nove (27%) pacientes tiveram três ou mais LSs removidos. Isso totalizou 72 LS removidos. Dentre os 3/37 pacientes (com SPECT/CT negativo e portanto sem drenagem para LS) não foram encontrados LS radioativos, no intraoperatório também e, no entanto, foi realizada biópsia de linfonodos do nível VI como amostra.

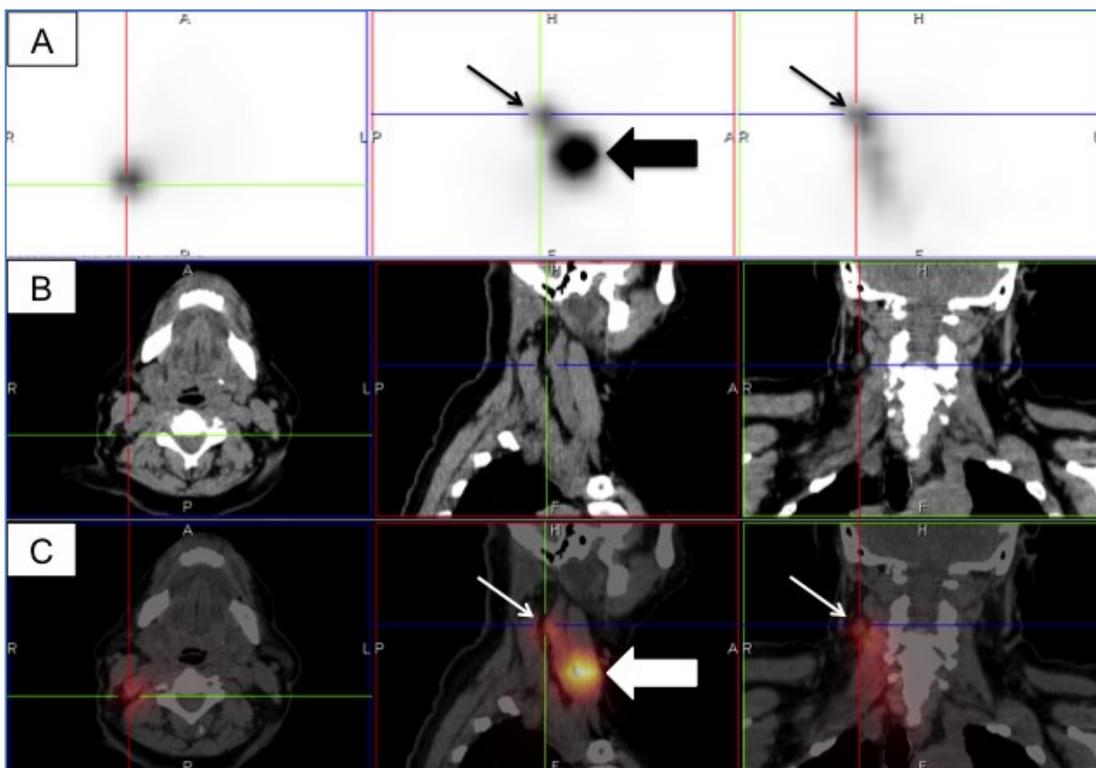
Durante a cirurgia, um total de 72 linfonodos sentinelas foram removidos (média de 1,9). Dentre esses 72 linfonodos sentinelas, 18% estavam localizados no nível II, 15,3% no nível III, 9,7% no nível IV, 5,6% no nível V, 50% no nível VI e 1,4% no nível VII.

A análise histopatológica revelou metástase em 17 **(Apêndice 2)** dos 37 pacientes estudados. Foram encontradas metástases em pelo menos um LS em 14 (37,8%) pacientes e em linfonodos não sentinelas (falsos negativos) em 3 (8%) pacientes, sendo esses com tamanho tumoral classificados como T1b, T2 e o outro T3. Dois dos três casos falsos negativos apresentaram tumor com extensão extratireoidiana e margens cirúrgicas positivas. Metástases linfonodais (LS e LNS) foram detectadas em 17/37 pacientes (46%).

A histologia do tumor primário dos LSs metastáticos demonstrou as seguintes características: 23,5% de variante agressiva (n = 4), 35% com margens cirúrgicas positivas (n = 6), 29% com extensão extratireoidiana (n = 5) e 29% com invasão angiolinfática (n = 5).

Curiosamente, metástases no compartimento lateral do pescoço ocorreram em 18% (3/17) dos pacientes, todas ipsilateral ao tumor primário. Um paciente com

tumor T3 apresentou metástase no compartimento lateral e era multifocal, com 3,5 cm, variante agressiva, extensão extratireoidiana, margens cirúrgicas comprometidas e invasão angiolinfática e apresentou metástase para LS no nível V (**Figura 11**). Porém, metástases no compartimento lateral também foram identificadas em pacientes com tumor T2. Um era multifocal com 1,8 cm e margens cirúrgicas comprometidas e metástases para LSs nos níveis III e VI. O outro com um tumor de 2,2 cm, variante agressiva e com invasão angiolinfática. Metástase para LS foi observada no nível IV.

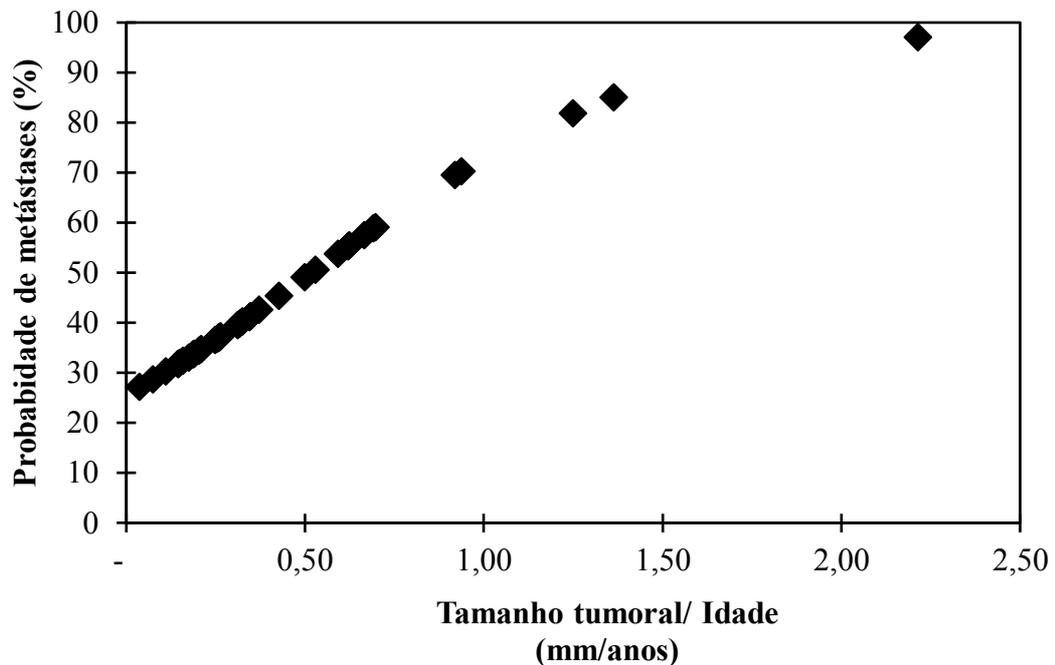


**Figura 11** - Paciente do sexo feminino com 59 anos e nódulo de 3,2 cm pela ultrassonografia, Bethesda VI, no lobo tireoidiano direito, foi submetida à tireoidectomia total e a BLS<sub>R</sub>. A linfocintilografia foi realizada através de uma injeção peritumoral de fitato-<sup>99m</sup>Tc guiada por ultrassonografia. As imagens cintilográficas de SPECT (**A**) mostram duas áreas focais de captação que correspondem ao local de injeção peritumoral (seta espessa) e ao LS no nível V à direita (seta fina). (**B**) Imagem de tomografia computadorizada e (**C**) fundidas de SPECT/CT mostram LS no nível V de 0,5 x 0,3 cm (seta fina). A análise histopatológica apresentou carcinoma papilífero diferenciado de tireoide, variante agressiva (células altas) com margens cirúrgicas

comprometidas, extensão extratireoidiana, invasão angiolinfática e lesões multifocais (3,5 cm no lobo direito e 1,5 cm no lobo esquerdo). Apenas o LS no nível V foi positivo para metástase e o linfonodo não sentinela foi negativo para metástase.

Durante o acompanhamento, após a tireoidectomia, 8% dos pacientes (3/37) não foram submetidos à RIT pois a PCI foi negativa (sem captação no leito tireoidiano, linfonodos cervicais ou outros sítios distantes) e a tireoglobulina estimulada não detectável. Em dezessete pacientes com captação em leito tireoidiano e sem metástase cervical linfonodal, a RIT foi realizada com dose padrão de iodeto-<sup>131</sup>I de 3700 mBq (100 mCi). Entretanto, nos outros 17 pacientes (46%) que apresentaram metástase linfonodal oculta, depois da BLS<sub>R</sub>, para realizar a RIT, foi administrada dose maior de iodeto-<sup>131</sup>I, isto é, de 5550 MBq (150 mCi).

O risco de metástase linfonodal foi 7 vezes maior quando avaliada a razão entre o tamanho do tumor primário e a idade do paciente (OR = 7,79; p = 0,034) (**Figura 12**).



**Figura 12** - O modelo de regressão logística mostra a probabilidade de apresentar metástase linfonodal em relação ao tamanho tumoral e idade.

Ademais, houve uma associação significativa entre a presença de metástase linfonodal e o tamanho tumoral na avaliação de todos os pacientes com tumores T1, T2 e T3) (**Tabela 1**). A probabilidade de apresentar metástase linfonodal aumentou 6% para cada aumento de 1 mm no tamanho tumoral.

**Tabela 1.** Características dos 37 pacientes e do tumor primário (T1, T2 e T3).

| Variáveis                     | Metástases linfonodais             |                                    | Total<br>n (%) | p-valor                  |                    |
|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|
|                               | Negativa<br>Média (DP)<br>ou N (%) | Positiva<br>Média (DP)<br>ou N (%) |                |                          |                    |
| Pacientes                     | 20 (54)                            | 17 (46)                            | 37 (100)       | N/A                      |                    |
| Idade (anos)                  | 49,3 (13,0)                        | 44,1 (15,7)                        | N/A            | 0,282*                   |                    |
| Tg estimulada inicial (ng/mL) | 6,9 (25,0)                         | 2,9 (3,92)                         | N/A            | 0,393 <sup>§</sup>       |                    |
| Tamanho Tumoral (mm)          | 14,7 (11,2)                        | 23,9 (15,8)                        | N/A            | <b>0,018<sup>§</sup></b> |                    |
| Sexo                          | F                                  | 18 (90,0)                          | 13 (76,4)      | 31 (83,8)                | 0,383 <sup>£</sup> |
|                               | M                                  | 2 (10,0)                           | 4 (23,6)       | 6 (16,2)                 |                    |
| Focalidade                    | Unifocal                           | 11 (55,0)                          | 9 (52,9)       | 20 (54,0)                | 0,900 <sup>¶</sup> |
|                               | Multifocal                         | 9 (45,0)                           | 8 (47,1)       | 17 (46,0)                |                    |
| Agressividade tumoral         | N                                  | 15 (75,0)                          | 12 (70,6)      | 27 (73,0)                | 1,00 <sup>£</sup>  |
|                               | S                                  | 5 (25,0)                           | 5 (29,4)       | 10 (27,0)                |                    |
| Invasão angiolinfática        | N                                  | 17 (85,0)                          | 12 (70,6)      | 29 (78,4)                | 0,428 <sup>£</sup> |
|                               | S                                  | 3 (15,0)                           | 5 (29,4)       | 8 (21,6)                 |                    |
| Extensão extratireoidiana     | N                                  | 17 (85,0)                          | 12 (70,6)      | 29 (78,4)                | 0,428 <sup>£</sup> |
|                               | S                                  | 3 (15,0)                           | 5 (29,4)       | 8 (21,6)                 |                    |
| Margens Cirúrgicas            | Negativa                           | 16 (80,0)                          | 11 (64,7)      | 17 (46,0)                | 0,459 <sup>£</sup> |
|                               | Positiva                           | 4 (20,0)                           | 6 (35,3)       | 10 (27,0)                |                    |
| Bethesda                      | V                                  | 11 (55,0)                          | 7(41,2)        | 18 (48,6)                | 0,401 <sup>¶</sup> |
|                               | VI                                 | 9 (45,0)                           | 10 (58,8)      | 19 (51,4)                |                    |

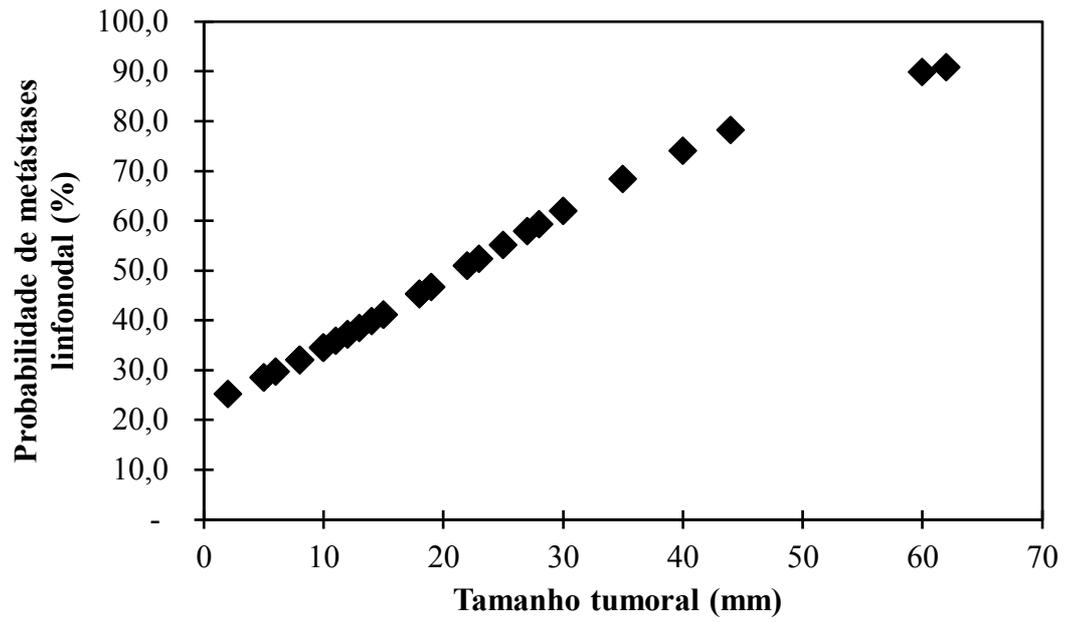
Tg = tireoglobulina; F = feminino; M = masculino; N = não; S = sim; \* = Teste t de Student; <sup>§</sup> = Teste U de Mann-Whitney; <sup>£</sup> = Teste exato de Fisher; <sup>¶</sup> = Teste do Qui-quadrado; DP = Desvio padrão; N = Número; N/A = Não aplicável

O mesmo ocorreu quando avaliamos apenas os pacientes com tumores menores (T1 e T2) ( $p = 0,041$ ) (**Tabela 2**). O tamanho do tumor primário permaneceu um preditor independente significativo da chance de apresentar metástases linfonodais (OR = 1,58;  $p = 0,037$ ) (**Figura 13**).

**Tabela 2.** Características dos 31 pacientes e do tumor primário (T1 e T2).

| Variáveis                     | Metástases linfonodais |                        | Total<br>n (%) | p-valor       |        |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|---------------|--------|
|                               | Negativa               | Positiva               |                |               |        |
|                               | Média (DP)<br>ou N (%) | Média (DP)<br>ou N (%) |                |               |        |
| Pacientes                     | 19 (61,3)              | 12 (38,7)              | 31 (100)       | N/A           |        |
| Idade (anos)                  | 48,5 (12,9)            | 45,7 (14,7)            | N/A            | 0,48*         |        |
| Tg estimulada inicial (ng/mL) | 7,6(26,4)              | 2,6 (3,9)              | N/A            | 0,55§         |        |
| Tamanho Tumoral (mm)          | 14,8 (11,5)            | 17,5 (6,0)             | N/A            | <b>0,041*</b> |        |
| Sexo                          | F                      | 17 (89,5)              | 8 (66,7)       | 25 (80,5)     | 0,173£ |
|                               | M                      | 2 (10,5)               | 4 (33,3)       | 6 (19,5)      |        |
| Focalidade                    | Unifocal               | 10 (52,6)              | 7 (58,3)       | 19 (61,3)     | 0,756¶ |
|                               | Multifocal             | 9 (47,4)               | 5 (41,7)       | 14 (38,7)     |        |
| Agressividade tumoral         | N                      | 15 (79,0)              | 10 (83,3)      | 25 (80,5)     | 1,00£  |
|                               | S                      | 4 (21,0)               | 2 (16,7)       | 6 (19,5)      |        |
| Invasão angiolinfática        | N                      | 16 (84,2)              | 10 (83,3)      | 26 (83,8)     | 0,995£ |
|                               | S                      | 3 (15,8)               | 2 (16,7)       | 5 (16,2)      |        |
| Extensão extratireoidiana     | N                      | 17 (89,5)              | 11 (91,7)      | 28 (90,3)     | 1,00£  |
|                               | S                      | 2 (10,5)               | 1 (8,3)        | 3 (9,7)       |        |
| Margens Cirúrgicas            | Negativa               | 16 (80,0)              | 8 (64,71)      | 24 (77,4)     | 0,383£ |
|                               | Positiva               | 3 (20,0)               | 4 (35,29)      | 7 (22,6)      |        |
| Bethesda                      | V                      | 10 (52,6)              | 6 (50,0)       | 16 (51,6)     | 0,401¶ |
|                               | VI                     | 9 (47,4)               | 6 (50,0)       | 15 (48,4)     |        |

Tg = tireoglobulina; F = feminino; M = masculino; N = não; S = sim; \* = Teste t de Student; § = Teste U de Mann-Whitney; £ = Teste exato de Fisher; ¶ = Teste do Qui-quadrado; DP = Desvio padrão; N = Número; N/A = Não aplicável



**Figura 13** - O modelo de regressão logística mostra a probabilidade de apresentar metástase linfonodal em relação ao tamanho tumoral.

## DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a correlacionar a presença de metástase no LS, em pacientes com CPT, com as características clínicas e patológicas.

A presença de 46% de metástase linfonodal na população estudada está de acordo com os achados descritos em um estudo de metanálise, o qual constatou que em uma população de 843 pacientes, a BLS pode potencialmente evitar a dissecação cervical em 57% dos pacientes já que detectaram metástase linfonodal 43% dos pacientes<sup>44</sup>.

Além do mais, encontramos 35% das metástases linfonodais no compartimento central, semelhante aos valores encontrados na literatura (33% e 47%)<sup>11,45</sup> em pacientes com CPT, linfonodos clinicamente negativos e que são submetidos à dissecação linfonodal profilática do compartimento central.

Nossos resultados sugerem que metástases ocultas são indetectáveis ou subestimadas no estadio inicial devido à baixa taxa de detecção da US e à falta de uma dissecação linfonodal intraoperatória apropriada, especialmente nos compartimentos laterais. Por isso, metástases linfonodais cervicais no CPT podem ser mais frequentes do que o esperado. Como esses são tumores de crescimento lento, tem a possibilidade de um subestadiamento incorreto no diagnóstico inicial. Entretanto, a presença de recorrência locorregional nesses pacientes podem na verdade ser a ocorrência de micrometástases e não recorrência.

Além do mais, estudos anteriores demonstraram 15%<sup>44</sup> de ocorrência de metástases somente no compartimento lateral do pescoço; em nosso, encontramos 18% de metástases no compartimento lateral e, no entanto, esses pacientes seriam subestadiados caso fossem submetidos ao procedimento cirúrgico padrão. Pacientes com linfonodos positivos no compartimento lateral tem apresentado taxas de recorrência significativamente mais altas do que os pacientes que apresentam metástases no compartimento central (60% *versus* 30%;  $p = 0,007$ ). Assim, bem como, a sobrevida livre de doença e a média de tempo de recorrência também tem demonstrado ser significativamente menor (30 meses *versus* 52 meses;  $p = 0,035$  e 7 meses *versus* 44 meses;  $p = 0,004$ , respectivamente)<sup>46</sup>.

A dissecação linfonodal do compartimento cervical central não foi realizada em nenhum dos pacientes incluídos no estudo, já que não é considerada uma conduta

obrigatória em pacientes com as características anátomo-patológicas que foram encontradas em nossa série, pelos principais guidelines, isto é, Associação Americana de Tireoide<sup>3</sup> e a Sociedade Latino-Americana de Tireoide<sup>4</sup>.

Em nosso estudo, devido à detecção de metástases linfonodais, houve mudança de conduta em 46% dos pacientes. Apesar de a dissecação linfonodal profilática do compartimento cervical central no tratamento do CPT ser controversa, muitos cirurgiões a realizam rotineiramente. A presença de metástases linfonodais está associada a uma dose pós-operatória mais elevada de iodeto de sódio-<sup>131</sup>I (RIT) para reduzir a recorrência em pacientes submetidos à dissecação linfonodal do compartimento cervical central<sup>34</sup>. Estudos anteriores demonstraram que a dose da RIT pós-operatória de remanescentes no leito tireoidiano pode ser de 1,11 a 3,7 GBq (30–100 mCi), dependendo da medida de captação do iodo e da quantidade de tecido funcionante presente. Por outro lado, atividades de 5,55–7,4 GBq (150–200 mCi) são administradas para o tratamento de CPT com metástases linfonodais cervical ou mediastinal e atividades de 7,4 GBq (200 mCi) ou mais são administradas para metástases à distância<sup>47</sup>.

Vale lembrar que a mudança de conduta clínica dos nossos pacientes se deu baseado nas diretrizes do LATS<sup>4</sup>. Segundo tais diretrizes, todos os nossos pacientes que após a BLS<sub>R</sub> apresentaram LS metastáticos foram re-classificados como N1<sup>2</sup> (**Anexo 1**). Assim sendo, passaram a pertencer ao grupo de alto risco da estratificação clínica e patológica; tais pacientes, diferente dos de baixo risco, devem manter seus níveis séricos de hormônio tireoestimulante (TSH) inferior a 0,1mU/L (em vigência da terapia supressora de TSH) por pelo menos três a cinco anos. Se esses pacientes fossem classificados como de baixo risco (ou seja, não se sabendo que apresentavam metástases ocultas) o nível sérico do TSH teria sido mantido entre 0,4 e 1,0mU/L e teriam maior chance de desenvolver recorrência linfonodal.

É essencial entender que metástases linfonodais são de fato microscópicas e por isso linfonodos sentinelas metastáticos usualmente apresentam tamanho normal, com interpretação quase sempre falso negativa na US e na técnica de palpação intraoperatória. Adicionalmente, a BLS se tornou a ferramenta investigatória mais acurada para o estadiamento apropriado de vários tipos de câncer, principalmente com o uso da linfocintilografia com SPECT/CT antes da cirurgia, o qual em nosso estudo permitiu um melhor planejamento da incisão cirúrgica, devido à identificação prévia dos linfonodos captantes, especialmente no compartimento lateral. A linfocintilografia com

SPECT/CT e a BLS<sub>R</sub> é um procedimento viável e fácil de realizar, apesar de apresentar um custo mais alto, um tempo de realização maior e de não estar disponível em muitos centros. E talvez por essas razões, estudos com a técnica de BLS<sub>R</sub> não tenha sido extensivamente publicada em comparação com a técnica de BLS com azul patente em pacientes com CPT.

Em nosso estudo o radiotraçador foi injetado no pré-operatório (não no intraoperatório como na técnica com azul patente). Essa estratégia elimina o risco potencial de rompimento dos ductos linfáticos durante a dissecação cirúrgica inicial, como normalmente ocorre na técnica de biópsia do linfonodo sentinela utilizando-se azul patente. Adicionalmente, a BLS<sub>R</sub> tem a vantagem de detectar linfonodos sentinelas (potencialmente metastáticos) fora do compartimento central, proporcionando uma seleção apropriada dos pacientes que se beneficiariam da dissecação linfonodal cervical completa e/ou da otimização da dose da RIT.

Em nossa série, dentre os 46% dos pacientes com linfonodos metastáticos (sentinela e não sentinela), 7 pacientes apresentavam tumores T1, 5 apresentavam tumores T2 e 5, tumores T3. Segundo as diretrizes da ATA e da LATS<sup>3,4</sup> nenhum dos nossos pacientes acima descritos (com tumores T1 e T2) teriam tido suas metástases linfonodais cervicais diagnosticadas já que dissecação linfonodal do compartimento central não é obrigatória e deve ser considerada apenas em pacientes com tumores T3 e T4 avançados e com comprometimento clínico dos linfonodos dos compartimentos laterais.

Ademais, 3 dos 17 pacientes com metástase para linfonodo cervical, independente do estadiamento T, não seriam diagnosticados como metastáticos (N1) com a realização da dissecação linfonodal do compartimento cervical central, visto que apresentaram linfonodos comprometidos no compartimento cervical lateral (níveis III, IV e V), onde não é sugerido ser abordado por nenhum desses guidelines<sup>3,4</sup>.

A sensibilidade da exploração e palpação cirúrgica não tem sido citada como um preditor acurado de disseminação linfonodal no CPT. A dissecação profilática do compartimento central permanece um tópico controverso naqueles pacientes sem evidência de comprometimento linfonodal, pois alguns trabalhos antigos sugerem que tal procedimento não afete a sobrevida apesar de reduzir as taxas de recorrências<sup>48,49</sup>. Por outro lado, estudos mais recentes tem demonstrado que a dissecação compartimental linfonodal orientada reduz a recorrência locorregional e aumenta a sobrevida<sup>24-52</sup>. Além do mais, a dissecação linfonodal extensa aumenta a morbidade, hospitalização, custo, e

está associada com maiores taxas de complicações, incluindo hipoparatiroidismo permanente e paresia da corda vocal, quando comparada somente com a tireoidectomia total. Entretanto seria muito útil uma seleção mais acurada de pacientes que se beneficiariam de um procedimento mais extenso. A fim de realizar uma seleção mais acurada dos pacientes, a biópsia do LS é atualmente a melhor opção.

Foi encontrada uma associação significativa entre a presença de metástase linfonodal e o tamanho do tumor. Adicionalmente, ocorreu um aumento na probabilidade de metástase para LS em pacientes jovens e com tumores maiores. A incidência de metástases aumenta com o tamanho do tumor (38% de incidência de metástases em tumores < 1 cm *versus* aproximadamente 79% de incidência em tumores > 4 cm)<sup>53</sup>. Além do mais, tumores maiores (especialmente > 1 cm) tem maior probabilidade de apresentarem metástases ipsilateral e contralateral<sup>54, 55</sup>.

Um ponto fraco do nosso estudo foi a forma de determinação dos casos de falso negativos, pois o modelo ideal de se mensurar esses casos seria a realização do esvaziamento cervical em todos os pacientes. Entretanto, já que eticamente a dissecação cervical radical nesses pacientes não é um procedimento de rotina, foi realizada a remoção de uma amostra linfonodal do mesmo compartimento onde estava(m) localizado(s) o(s) LS(s). Apesar desse fato, a taxa de falso negativo encontrada em nosso estudo foi de 8%, a qual foi inferior à descrita previamente (16%)<sup>44</sup>.

Os três linfonodos não sentinelas metastáticos estavam localizados no nível cervical VI e todos os pacientes apresentavam tumores multifocais. Os casos falsos negativos podem ser decorrentes das seguintes razões: número de injeções realizadas; local da injeção; bloqueio dos canais linfáticos pelo tumor; e pela inabilidade de serem detectados pela linfocintilografia. Muitas injeções podem dificultar a localização do linfonodo, pois a radiação do local da injeção pode mascarar a captação do linfonodo. Entretanto, como a tireoide foi primeiramente removida, esta não foi a principal preocupação no nosso estudo. A injeção peritumoral pode causar o extravasamento do radiofármaco coloidal nos tecidos periféricos, dificultando a detecção do linfonodo no compartimento central. Por outro lado, injeções intratumorais (que não realizamos) podem aumentar a pressão dentro do tumor e por isso ocasionar o extravasamento do radiofármaco através da inserção da agulha e seringa, espalhando assim as células tumorais. O bloqueio tumoral pode permitir linfonodos falsos negativos por causa da incapacidade de captar o radiofármaco, devido à invasão tumoral. Finalmente, casos falsos negativos podem ser ocasionados pela inabilidade de serem detectados através

da linfocintilografia, pelo LS estarem próximos aos sítios de injeção, escondidos atrás do leito tireoidiano e no espaço paratraqueal. Entretanto, novamente, esses LSs foram facilmente detectados com a sonda de raios gama depois que a tireoidectomia total foi realizada.

Apesar da maioria das lesões neoplásicas originárias da glândula tireoide serem diagnosticadas baseadas em particularidades histológicas bem características, a distinção de lesões malignas de benignas pode ser mais difícil em tumores com arquitetura folicular e sem as características inequívocas de malignidade. Por isso, o uso de técnicas auxiliares, incluindo a imuno-histoquímica e análises moleculares, podem melhorar significativamente o diagnóstico desses tumores. Entretanto, um único marcador imuno-histoquímico usualmente não é suficiente para o diagnóstico em termos de sensibilidade e especificidade. Análises com dois ou mais anticorpos são geralmente mais efetivas e podem aumentar a acurácia diagnóstica nos aspirados com agulhas finas e nos tecidos fixados com parafina<sup>56</sup>. Em nosso, estudo todos os LSs, que foram negativos para metástase pela coloração de H&E, foram sistematicamente examinados através da imuno-histoquímica de anticorpo anticitoqueratina (AE1/AE3) e de tireoglobulina, as quais foram capazes de detectar 21,4% dos LSs metastáticos, o que está de acordo com o encontrado em um estudo recente que demonstrou que a análise imuno-histoquímica, quando realizada de rotina, pode detectar cerca de 17% a mais de pacientes com metástases<sup>57</sup>.

Um dos pontos interessantes deste estudo e as vantagens potencialmente ligadas à introdução na prática clínica da técnica de BLS<sub>R</sub> no CPT são: estudo prospectivo envolvendo apenas especialistas treinados naqueles campos específicos aos quais os pacientes foram submetidos; seleção criteriosa de pacientes que se beneficiariam da dissecação linfonodal orientada dos compartimentos, reduzindo, assim, cirurgia desnecessária e morbidade; um estadiamento linfonodal locorregional mais acurado; a ausência de associação significativa entre algumas características do tumor primário e a presença de metástase linfonodal cervical, como a extensão extratireoidiana e lesões multifocais, descritas em estudos anteriores<sup>55,57-61</sup>; e a imuno-histoquímica como uma importante ferramenta diagnóstica para aumentar a taxa de detecção de metástases linfonodais. Além dessas vantagens, mais pacientes com doença metastática puderam ser melhor selecionados para uma dose otimizada de RIT, evitou-se RIT nos pacientes de baixo risco e com LSs negativos e ainda modificou a terapia supressiva do TSH.

O uso do SPECT/CT permitiu imagens com melhor qualidade para diagnóstico com conseqüente melhora no planejamento cirúrgico e identificação de linfonodos fora do compartimento central.

A principal limitação da BLS<sub>R</sub>, por outro lado, é a possibilidade de serem encontradas metástases linfonodais em linfonodos não sentinelas. A taxa de recorrência será avaliada no futuro com o intuito de identificar a taxa de verdadeiro falso negativo da BLS<sub>R</sub>.

Nossos achados podem ajudar no futuro melhorar o estadiamento e o tratamento clínico e cirúrgico dos pacientes com CPT. Estudos prospectivos multicêntricos são necessários para corroborar esses achados.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a linfocintilografia com SPECT/CT e a BLS<sub>R</sub> é capaz de detectar metástases cervicais ocultas em 46% dos pacientes com CPT.

O tamanho do tumor primário pode auxiliar no planejamento da dissecação linfonodal cervical profilática, pois a probabilidade de apresentar metástase linfonodal aumentou 6% para cada 1 mm acrescentado no tamanho tumoral especialmente em tumores T1 e T2.

A linfocintilografia com SPECT/CT e a BLS<sub>R</sub> permitiram uma mudança de conduta em um número expressivo de pacientes. Houve aumento da dose de RIT em 46% dos pacientes devido aos achados de metástases linfonodais e modificação da terapia supressiva do TSH.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rotstein L. The role of lymphadenectomy in the management of papillary carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol*. 2009;99(4):186–8.
2. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, et al, eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2009.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
4. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(7):884-7. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, Horner TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1986;10(4):612–22.
5. Rossi RL, Candy B, Silverman ML, Wool MS, Honer TA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1986; 10(4):612-22.
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418–28.
7. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106(3):524-31.
8. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007; 31(5):895-904.
9. Moley JF, Lairmore TC, Doherty GM, Brunt LM, DeBenedetti MK. Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations. *Surgery*. 1999;126(4):673–7.
10. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1214 –6.

11. Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T III, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010;34(6):1187–91.
12. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(2):149-52.
13. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, Lewis-Jones HG, Scott J, Brown JS. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 1995;24(1 Pt 1):30-7.
14. McGuirt WF, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, Greven KM, Watson NE Jr, Geisinger KR et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope.* 1995;105(4 Pt 1):373-5.
15. Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Laméris JS, Harthoorn M, Verwoerd CD, Knegt P. Metastatic neck disease. Palpation vs ultrasound examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(6):689-90.
16. Haberal I, Çelik H, Göçmen H, Akmansu H, Yörük M, Özeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):197-201.
17. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2): 187-94.
18. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* 2003;134(6):946-54.
19. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg.* 2006;141(5):489-96.
20. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3590-4.
21. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL 3rd. Surgeon performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg.* 2004;70(7):576-580.

22. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998;29(1):4-10.
23. O'Connell K, Yen TW, Quiroz F, Evans DB, Wang TS. The utility of routine preoperative cervical ultrasonography in patients undergoing thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 2013;154(4):697-701.
24. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005;138(6):1095-100.
25. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–214.
26. Sanki A, Uren RF, Moncrieff M, Tran KL, Scolyer RA, Lin HY et al. Targeted high-resolution ultrasound is not an effective substitute for sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5614-9.
27. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 10;30(23):2912-8.
28. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8.
29. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2345-50.
30. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Otolaryngol.* 2008 Aug;128(8):920-4.
31. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10;28(8):1395-400.
32. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity,

- recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg.* 2007;245(4):604-10.
33. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel Lymphadenectomy in Thyroid Malignant Neoplasms. *Arch Surg.* 1998;133(3):288-92.
  34. Pelizzo MR, Merante Boschini I, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Paggetta C et al. Sentinel node mapping and biopsy in thyroid cancer: a surgical perspective. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(8):405-8.
  35. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kässmann H, Galvan G. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1399-401.
  36. Pasiaka JL. Sentinel lymph node biopsy in the management of thyroid disease. *Br J Surgery.* 2001;88(3):321-2.
  37. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Paggetta C, Casal Ide E, Mian C et al. Diagnosis, treatment, prognostic factors and long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(4):359-79.
  38. Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann DE, Matos P, Ferreira DM, Pereira PSG et al. Value of sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer: initial results of a prospective trial. *Eur Arch of Otorhinolaryngol.* 2015;242(4):971-9.
  39. Garcia-Burillo A, Roca Bielsa I, Gonzalez O, Zafon C, Sabate M, Castellvi J.. SPECT/CT sentinel lymph node identification in papillary thyroid cancer: lymphatic staging and surgical management improvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* .2013;40(11):1645-55.
  40. Vas Nunes JH, Clark JR, Gao K, Chua E, Campbell P, Niles N et al. Prognostic Implications of Lymph Node Yield and Lymph Node Ratio in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2013;23(7):811-6.
  41. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:658-65.
  42. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174(3):837-44.
  43. Rosário PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(10):1385-9.
  44. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg.* 2011;98(3):334-44.

45. Costa S, Giugliano G, Santoro L, Ywata De Carvalho A, Massaro MA, Gibelli B et al. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;29(2):61–9.
46. de Meer SG, Dauwan M, de Keizer B, Valk GD, Borel Rinkes IH, Vriens MR. Not the number but the location of lymph nodes matters for recurrence rate and disease-free survival in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2012;36(6):1262-7.
47. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med.* 2012;53(10): 1633-51.
48. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I Developing pattern of metastasis. *Cancer.* 1970;26(5):1053-60.
49. Hamming, JF, van de Velde CJ, Goslings BM, Fleuren GJ, Hermans J, Delemarre JF et al. Preoperative diagnosis and treatment of metastases to the regional lymph nodes in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Gynecol and Obstetr.* 1989;169(2)107-14.
50. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1991;162(4): 353-6.
51. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18(4): 559-67.
52. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg.* 2005;71(9):731-4.
53. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, Asahi S, Tomoda C, Takamura Y et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg.* 2006;30(10):1821-8.
54. Koo BS, Choi EC, Yoon YH, Kim DH, Kim EH, Lim YC. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249(5):840-4.
55. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8): 2245-50.

56. Fischer S, Asa SL. Application of Immunohistochemistry to Thyroid Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(3):359-72.
57. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, Van Herle AR, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *J Ultrasound Med.* 2005;24(10):1385-9.
58. Adhikari LJ, Sciallis AP, Reynolds J, Jenkins S, Smith C, Stan MN et al. Clinicopathologic predictors of thyroid bed recurrence of differentiated thyroid cancer using ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies. *Thyroid.* 2013;23(8):982-8.
59. Lee YS, Lim YS, Lee JC, Wang SG, Kim IJ, Lee BJ. Clinical implication of the number of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: preliminary report. *World J Surg.* 2010;34(11):2558-63.
60. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid.* 2009;19(7):707-16.
61. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery.* 2010;148(3):526-31.

## APÊNDICES

### Apêndice 1

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa : **VALOR DA BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM CARCINOMA PAPÍLIFERO DE TIREOIDE**

Pesquisadores Principais:

Dra. Raquel Novas Cabrera  
Profª. Dra. Elba C. S. C. Etchebehere  
Profª. Dr. Carlos Takahiro Chone

Paciente ou Responsável pelo paciente

Sr(a) \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

RG: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Data:    /    /

#### Justificativa e objetivos da pesquisa

Este estudo pretende avaliar se o exame chamado biópsia do linfonodo sentinela poderá ajudar no tratamento do câncer de tireoide.

#### Procedimentos que serão utilizados

Sei que se trata de uma pesquisa científica onde serão analisados os meus exames e meus dados clínicos que estão registrados no meu prontuário médico. Serei submetido(a) a injeção perto do meu tumor de tireoide para realizar um exame denominado pesquisa do linfonodo sentinela.

Para realizar a pesquisa serei colocado(a) em uma maca, em repouso e serão feitas três imagens do meu pescoço. Durante todo o estudo o pessoal médico e paramédico estará no mesmo ambiente e eu poderei ser removido(a) se for preciso. As imagens duram 5 minutos cada e podem ser repetidas se necessário.

Após, serei submetido a cirurgia de retirada da tireoide e dos linfonodos sentinelas.

#### Desconfortos e riscos esperados

Sei que a injeção na tireoide pode ser um pouco desconfortável e o exame de linfocintilografia pode ser um pouco demorado.

Benefícios :

Tenho a garantia de sigilo, confidencialidade e privacidade de quaisquer dados clínicos. Eu entendo que esta pesquisa pode trazer benefícios no tratamento dos pacientes com câncer de tireoide, que posso ou não obter vantagens com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e tratamento não serão modificados.

Sei que meu nome assim como meus dados clínicos não serão individualmente citados e que em nenhum momento meu diagnóstico ou tratamento serão prejudicados por tal estudo. Estou consciente da importância de minha participação da qual posso desistir em qualquer momento. Poderei cancelar minha decisão, retirar meu consentimento a qualquer momento sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.

Poderei obter esclarecimentos antes, durante e depois da realização da pesquisa sobre a mesma, contatando a pesquisadora responsável Profa. Dra. Elba Etchebehere ou a Dra. Raquel Novas Cabrera ou o Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone.

---

Assinatura do Paciente ou Responsável pelo Paciente

---

Profª Dra. Elba Etchebehere  
Serviço de Medicina Nuclear  
Hospital de Clínicas – UNICAMP  
Tel: (19) 3521-7801  
[elba@mn-d.com](mailto:elba@mn-d.com)

---

Dra. Raquel Novas Cabrera  
Serviço de Medicina Nuclear  
Hospital de Clínicas – UNICAMP  
Tel: (19) 3521-7801  
[raquelcabrera@yahoo.com.br](mailto:raquelcabrera@yahoo.com.br)

**Apêndice 2.** Características anatomopatológicas dos CPT de todos os pacientes que apresentaram linfonodos (sentinelas e não-sentinelas) metastáticos e a localização anatômica (nível cervical) desses linfonodos.

| Paciente | Metástase em... | Tamanho do Tumor (cm) | Uni ou Multi focal | Variante agressiva | Margens Cirúrgicas | Extensão Extra-tireoidiana | Invasão Angio-linfática | Nível    |
|----------|-----------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| 1        | LS              | 1,0                   | Multi              | Não                | +                  | -                          | -                       | VI       |
| 2        | LS              | 6,0                   | Uni                | Não                | -                  | +                          | +                       | VI       |
| 3        | LS              | 2,2                   | Uni                | Sim                | -                  | -                          | +                       | IV       |
| 4        | LS              | 6,2                   | Multi              | Sim                | +                  | +                          | +                       | VI       |
| 5        | LS              | 3,0                   | Uni                | Sim                | -                  | -                          | -                       | VI       |
| 6        | LS              | 2,5                   | Uni                | Não                | -                  | -                          | -                       | VI       |
| 7        | LS              | 3,5                   | Multi              | Sim                | +                  | +                          | +                       | V        |
| 8        | LS              | 1,2                   | Uni                | Não                | -                  | +                          | -                       | VI       |
| 9        | LS              | 1,8                   | Uni                | Não                | -                  | -                          | -                       | VI       |
| 10       | LS              | 1,8                   | Uni                | Não                | -                  | -                          | -                       | VI       |
| 11       | LS              | 1,8                   | Multi              | Não                | +                  | -                          | -                       | III e VI |
| 12       | LS              | 1,5                   | Uni                | Não                | -                  | -                          | -                       | VI       |
| 13       | LS              | 2,2                   | Multi              | Não                | +                  | -                          | -                       | VI       |
| 14       | LS              | 0,8                   | Uni                | Sim                | -                  | -                          | +                       | VI       |
| 15       | LNS             | 1,4                   | Multi              | Não                | +                  | -                          | -                       | VI       |
| 16       | LNS             | 1,0                   | Multi              | Não                | -                  | +                          | -                       | VI       |
| 17       | LNS             | 2,8                   | Uni                | Não                | -                  | -                          | -                       | VI       |

LS = linfonodo sentinela; LNS = linfonodo não sentinela; + = presente; - = ausente.

## ANEXOS

**Anexo 1.** 7ª edição AJCC/ Sistema de classificação para o carcinoma diferenciado de tireoide<sup>2</sup>.

| <b>Pacientes com idade inferior a 45 anos no diagnóstico</b> |                  |                                 |                        |
|--|------------------|---------------------------------|------------------------|
| Estadiamento   | Tamanho do tumor | Metástases linfonodos regionais | Metástases à distância |
| I  | Qualquer T       | Qualquer N                      | M0                     |
| II   | Qualquer T       | Qualquer N                      | M1                     |
| <b>Pacientes com idade ≥ 45 anos no diagnóstico</b>          |                  |                                 |                        |
| Estadiamento   | Tamanho do tumor | Metástases linfonodos regionais | Metástases à distância |
| I  | T1a              | N0                              | M0                     |
|  | T1b              | N0                              | M0                     |
| II   | T2               | N0                              | M0                     |
| III  | T1a              | N1a                             | M0                     |
|  | T1b              | N1a                             | M0                     |
|  | T2               | N1a                             | M0                     |
|  | T3               | N0                              | M0                     |
| IVa  | T3               | N1a                             | M0                     |
|  | T1a              | N1b                             | M0                     |
|  | T1b              | N1b                             | M0                     |
|  | T2               | N1b                             | M0                     |
|  | T3               | N1b                             | M0                     |
|  | T4               | N0                              | M0                     |
|  | T4a              | N1a                             | M0                     |
| IVb  | T4a              | N1b                             | M0                     |
|  | T4b              | Qualquer N                      | M0                     |
| IVc  | Qualquer T       | Qualquer N                      | M1                     |

### Definição

| <b>Tumor</b>                  |  |
|-------------------------------|--|
| <b>T0</b>                     | Sem evidência de tumor primário.   |
| <b>T1a</b>                    | Tumor ≤1 cm, sem extensão extratireoidiana.  |
| <b>T1b</b>                    | Tumor >1 cm mas ≤2 cm no maior diâmetro, sem extensão extratireoidiana.  |
| <b>T2</b>                     | Tumor >2 cm mas ≤4 cm no maior diâmetro, sem extensão extratireoidiana.  |
| <b>T3</b>                     | Tumor >4 cm no maior diâmetro limitado a tireoide ou qualquer tamanho tumoral com extensão extratireoidiana mínima (ex. Extensão para tecidos de partes moles peritireoidianos). |
| <b>T4a</b>                    | Tumor de qualquer tamanho com extensão além da cápsula tireoidiana em tecidos de partes moles, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente.                          |
| <b>T4b</b>                    | Tumor de qualquer tamanho invadindo a fáscia pré-vertebral e envolvendo a artéria carótida ou vasos mediastinais.  |
| <b>Linfonodos</b>             |  |
| <b>N0</b>                     | Ausência de metástase linfonodal.  |
| <b>N1a</b>                    | Metástases no nível VI (linfonodos pré-traqueal, paratraqueal e pré-laríngeos).  |
| <b>N1b</b>                    | Metástases para linfonodos cervicais unilateral, bilateral ou contralateral (níveis I, II, III, IV, ou V) ou linfonodos retrofaríngeos ou mediastinais superiores (nível VII).   |
| <b>Metástases à distância</b> |  |
| <b>M0</b>                     | Ausência de metástases à distância.  |
| <b>M1</b>                     | Metástases à distância.  |

## Anexo 2



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 10/01/11  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 1249/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
**CAAE:** 0980.0.146.000-10

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “VALOR DA BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM CARCINOMA PAPÍLIFERO DE TIREÓIDE”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere

**INSTITUIÇÃO:** Hospital das Clínicas/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 10/12/2010

### II - OBJETIVOS

Avaliar a capacidade de pesquisa e Biopsia de Linfonodo Sentinela (BLS) em detectar metástases ocultas de carcinoma papilífero de tireóide, (b) analisar a capacidade de BLS em melhorar o estadiamento clínico do ca papilífero de tireóide e (c) avaliar a morbidade pós cirúrgica dos pacientes operados com a técnica de BLS

### III - SUMÁRIO

Estudo clínico prospectivo, onde pacientes diagnosticados com nódulo de tireóide pela Disciplina de Endocrinologia serão encaminhados ao Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/ORL para avaliação. Os pacientes serão submetidos a exame linfocintilográfico para pesquisa de linfonodo sentinela, pelo Serviço de Medicina Nuclear- HC, através de injeções de radiofármaco guiados por Ultrassonografia. Serão incluídos pacientes com diagnóstico citológico de nódulo de tireóide compatível ou suspeito de carcinoma papilífero, sem evidência de linfonodomegalia cervical à palpação, e/ou por ultrassonografia. Os pacientes serão submetidos a linfocintilografia, e os linfonodos encontrados serão marcados com carneta dermatográfica. Também será realizada a localização intra operatória dos linfonodos sentinela, através de gamma probe, e os resultados comparados aos dados obtidos no exame cintilográfico. Os linfonodos sentinela serão avaliados por biopsia de congelação, e os fragmentos sequenciais separados para avaliação histológica convencional e/ou com imunohistoquímica.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto unicêntrico, multidisciplinar, para implementação de técnicas pré e intraoperatórias de monitoramento de linfonodos sentinela em pacientes com diagnóstico de ca papilífero de tireóide. O projeto é claro, com objetivos e metodologia bem definidos. Entretanto, no orçamento consta como não havendo custos. Todos os exames serão realizados como rotina hospitalar? Estes exames fazem parte da rotina? Não haverá ônus ao SUS ou comprometimento de exames de rotina de pacientes não incluídos no estudo? Também nos objetivos, consta que será analisada a capacidade de melhorar o estadiamento clínico. Qual o comparador para esta



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

avaliação de melhora? Banco de dados retrospectivo? Pacientes que serão operados sem a PLS? Qual a metodologia estatística para a análise dos resultados? Não consta do projeto em qual tempo será realizado o exame cintilográfico convencional (imediatamente pré operatório?).

**V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96 e suas complementares, manifesta-se por aguardar o atendimento às questões acima para emissão do seu parecer final.

SITUAÇÃO: projeto com pendências

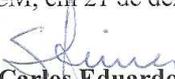
- ✓ **\* As pendências deverão ser respondidas preferencialmente no prazo de 10 dias, a partir da data de envio pelo CEP/FCM.**
- ✓ **A resposta deve ser encaminhada pelo Protocolo da FCM em envelope fechado e acompanhado por fora do Formulário de Encaminhamento de Outros Documentos, disponível no *site* do CEP.**
- ✓ **Projetos de Grupo II e III deverão vir em 01 via e de Grupo I em 02 vias.**

\* Quando após **60 dias** de ter recebido um parecer pendente, o pesquisador não se manifestar quanto aos quesitos apresentados pelo CEP em seu parecer o projeto será considerado retirado e posteriormente havendo interesse, deverá ser apresentado novo protocolo e reiniciado o processo de registro (Res. CNS 196/96).

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

**VI - DATA DA REUNIÃO**

XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de dezembro de 2010.

  
**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## Anexo 3



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)  
2º VIA

CEP, 03/10/11  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 1249/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
**CAAE:** 0980.0.146.000-10

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “VALOR DA BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM CARCINOMA PAPÍLIFERO DE TIREÓIDE”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere

**INSTITUIÇÃO:** Hospital das Clínicas/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 10/12/2010

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 28/01/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

### II - OBJETIVOS

Avaliar a capacidade de pesquisa e Biopsia de Linfonodo Sentinela (BLS) em detectar metástases ocultas de carcinoma papilífero de tireóide, (b) analisar a capacidade de BLS em melhorar o estadiamento clínico do ca papilífero de tireóide e (c) avaliar a morbidade pós cirúrgica dos pacientes operados com a técnica de BLS

### III - SUMÁRIO

Estudo clínico prospectivo, onde pacientes diagnosticados com nódulo de tireóide pela Disciplina de Endocrinologia serão encaminhados ao Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/ORL para avaliação. Os pacientes serão submetidos a exame linfocintilográfico para pesquisa de linfonodo sentinela, pelo Serviço de Medicina Nuclear- HC, através de injeções de radiofármaco guiados por Ultrassonografia. Serão incluídos pacientes com diagnóstico citológico de nódulo de tireóide compatível ou suspeito de carcinoma papilífero, sem evidência de linfonodomegalia cervical à palpação, e/ou por ultrassonografia. Os pacientes serão submetidos a linfocintilografia, e os linfonodos encontrados serão marcados com carneta dermatográfica. Também será realizada a localização intra operatória dos linfonodos sentinela, através de gamma probe, e os resultados comparados aos dados obtidos no exame cintilográfico. Os linfonodos sentinela serão avaliados por biopsia de congelação, e os fragmentos seqüenciais separados para avaliação histológica convencional e/ou com imunohistoquímica.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### V - PARECER DO CEP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

2º VIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

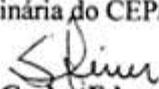
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de dezembro de 2010.

  
**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

**Anexo 4.** Classificação de Bethesda para exames citológicos da tireoide<sup>41</sup>.

| <b>Classe</b>     | <b>Significado</b>  | <b>Risco de malignidade (%)</b> |
|-------------------|---|---------------------------------|
| <b>Classe I</b>   | Amostra insatisfatória  | 1-4                             |
| <b>Classe II</b>  | Nódulo benigno  | 0-3                             |
| <b>Classe III</b> | Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado | 5-15                            |
| <b>Classe IV</b>  | Neoplasia folicular ou nódulo suspeito de neoplasia folicular                       | 15-30                           |
| <b>Classe V</b>   | Lesão suspeita de malignidade   | 60-75                           |
| <b>Classe VI</b>  | Nódulo maligno  | 97-99                           |