

Recidiva cervical no carcinoma papilífero da tireoide

Neck recurrence in papillary thyroid carcinoma

ROGÉRIO APARECIDO DEDIVITIS, TCBC-SP^{1,2} ; LEANDRO LUONGO DE MATOS²; ANDRÉ VICENTE GUIMARÃES^{1,2}; MARIO AUGUSTO FERRARI DE CASTRO¹; SILVIA PICADO PETRAROLHA¹.

R E S U M O

Introdução: o carcinoma papilífero da tireoide é um tumor com bom prognóstico. Entretanto, alguns pacientes tratados evoluem com recidiva cervical. **Objetivo:** avaliar os fatores de risco para recidiva cervical. **Métodos:** um estudo retrospectivo arrolou 89 pacientes (68 mulheres e 21 homens) diagnosticados com carcinoma papilífero, submetidos à tireoidectomia total. Em 21 pacientes, realizou esvaziamento cervical e, em 62, radioiodoterapia. Doze pacientes apresentaram recorrência linfonodal no período, com média de 3,6 anos. **Resultados:** dos 89 pacientes, 76,4% eram mulheres. A falha ocorreu em nove mulheres (13,23%) e três homens (14,28%). A média etária tanto dos pacientes recidivados como do grupo-controle foi de 44 anos. Dezoito pacientes (23,37%) no grupo-controle e oito (64,28%) dentre os que recidivaram tinham linfonodos positivos ao diagnóstico inicial. O tamanho tumoral foi significativamente maior no grupo de pacientes que apresentaram recidiva cervical (3,3 cm vs. 1,6cm - $p=0,008$, teste t de Student), o mesmo foi observado para a presença de linfonodos metastáticos quando da primeira cirurgia ($p=0,004$ - teste exato de Fisher). À análise multivariada, o tamanho tumoral foi fator de risco independente de recidiva (OR=2,4, IC95%:1,3-4,6 - $p=0,007$, regressão logística). **Conclusão:** para cada aumento de 1cm no maior diâmetro da lesão, há um aumento de 2,4 vezes no risco de recidiva linfonodal ao longo do acompanhamento.

Palavras chave: Glândula Tireoide. Esvaziamento Cervical. Câncer Papilífero da Tireoide.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum, sendo o carcinoma papilífero o tipo histológico mais frequente, com 85-95% dos casos. Habitualmente, são tumores de comportamento biológico indolente e as taxas de sobrevida em 10 anos são maiores que 90%¹.

Doença residual após a operação, em estádios iniciais, tem sido relatada entre 11% e 30%². Metástase linfonodal é observada entre 20% e 50% dos pacientes e o compartimento central do pescoço é o sítio mais acometido. Os linfonodos tipicamente envolvidos são dos níveis II, III, IV e VI^{3,4}.

A importância de doença linfonodal regional pode ter sido subestimada no passado, particularmente devido ao bom prognóstico desses tumores. A observação dessas metástases não influenciou as taxas de sobrevivência, não sendo consideradas fatores de risco, na maioria dos sistemas propostos^{2,5}. Entretanto,

por outro lado, estudos baseados em larga escala populacional têm mostrado que as metástases para linfonodos regionais apresentam relação com recidiva e mortalidade³. Adicionalmente, o tamanho da metástase linfonodal no compartimento lateral é um fator de risco significativo para recidiva locorregional, metástase à distância e baixa sobrevida⁶.

Imagem pré-operatória (ultrassonografia) e achados intraoperatórios são importantes para predizer pior prognóstico do carcinoma papilífero, como tumores maiores que 4cm, metástase linfonodal maior que 3cm, extensão extratireoidiana e extralinfonodal. Pacientes do sexo masculino e com mais de 55 anos também representam fator prognóstico e recorrência local^{7,8}. A mutação do BRAF foi considerada marcador prognóstico. Presente em aproximadamente 45% dos casos, essa mutação somática é a alteração genética mais frequentemente observada nos pacientes com carcinoma papilífero. Tal mutação está associada com comportamento tumoral mais agressivo, aumentando o

1 - Irmandade da Santa Casa da Misericórdia de Santos, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Santos - SP - Brasil 2 - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, São Paulo - SP - Brasil

risco de progressão e recidiva⁹.

O objetivo desse trabalho é avaliar os fatores de risco para recidiva regional lateral em pacientes previamente tratados por carcinoma papilífero de tireoide.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado. Trata-se de estudo retrospectivo no qual foram revisados prontuários no período entre 2000 e 2010, sendo 89 pacientes (68 mulheres e 21 homens) diagnosticados com carcinoma papilífero e tratados em nosso serviço. Todos foram submetidos à tireoidectomia total. Em 21 pacientes, foi realizado esvaziamento cervical e, em 62, radioiodoterapia. Os pacientes estão em acompanhamento no mínimo há cinco anos, com média de 8,9 anos. Não foi identificada recidiva locorregional ou à distância. Doze pacientes apresentaram recidiva com metástase cervical neste período com tempo médio de 3,6 anos de seguimento. Os pacientes foram seguidos entre 10 e 20 anos.

Fatores como idade, sexo, tamanho do tumor, presença de metástase no diagnóstico inicial, esvaziamento cervical, radioiodoterapia e dose realizada foram comparados e analisados entre o grupo controle de pacientes que não tiveram recidiva em período maior que cinco anos e o grupo de pacientes que evoluíram com recidiva local, na tentativa de elucidar fatores de risco para recidiva locorregional.

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa de distribuição paramétrica foram organizados e descritos por meio da média e desvio-padrão. Para as qualitativas, foram utilizadas frequências absolutas e relativas. Para a comparação entre as médias de duas populações amostrais paramétricas, foi utilizado o teste t de Student. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar as variáveis categóricas. Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis qualitativas foram realizadas com aplicação do teste do qui-quadrado. O teste de log-rank foi empregado na comparação entre as curvas e o modelo de regressão de Cox no cálculo do *hazard ratio* (HR) com o respectivo intervalo de confiança 95% (IC95%) na análise multivariada. Em todas as análises, foi utilizado o programa estatístico SPSS® versão 17.0 (SPSS® Inc; Chicago, Illinois, USA) e

em todas as comparações adotou-se nível de significância estatística inferior a 5% ($p \leq 0.05$).

RESULTADOS

Dos 89 pacientes com carcinoma papilífero incluídos neste estudo, 68 (76,4%) eram do sexo feminino e 21 (23,6%) do sexo masculino. A recidiva ocorreu em nove (13,23%) mulheres e em três (14,28%) homens. A idade no grupo livre de recidiva variou entre 18 anos e 78 anos. Nos pacientes que evoluíram com recidiva, a idade foi entre 18 anos e 70 anos em ambos os grupos, com média de idade de 44 anos.

Em relação ao tamanho do tumor analisado no anatomopatológico, nos pacientes do grupo controle (que não apresentaram recidiva cervical) ocorreu variação entre 0,2cm e 5,0cm com média de 1,61cm e, nos pacientes do grupo de estudo (com carcinoma papilífero recidivado), o tamanho do tumor primário variou de 0,8cm a 8,5cm, com média de 3,5cm.

Dezoito pacientes (23,37%) do grupo controle e oito (64,28%) dos que evoluíram com recidiva tinham linfonodos comprometidos no diagnóstico inicial.

Cinquenta e um pacientes (66,23%) do grupo-controle receberam radioiodoterapia após a ressecção cirúrgica, com dose variando entre 90 e 200cGy, com média de 121,14cGy. Todos os pacientes que evoluíram com recidiva haviam recebido radioiodoterapia como tratamento complementar após a tireoidectomia total, com dose que variou entre 81 e 200 cGy com média de 158,83 cGy.

As recidivas ocorreram em período máximo de cinco anos de seguimento, com média de 3,65 anos.

Identificou-se que o tamanho tumoral foi significativamente maior no grupo de pacientes que apresentaram recidiva cervical (3,3cm vs. 1,6cm – $p=0,008$, teste t de Student), o mesmo foi observado para a presença de linfonodos metastáticos quando da primeira operação ($p=0,004$ – teste exato de Fisher). Não houve associação entre a presença de recidiva regional e idade ou dose de iodo radioativo adjuvante. A análise multivariada indicou que o tamanho tumoral foi fator de risco independente de recidiva (OR=2,4, IC95%:1,3-4,6 – $p=0,007$, regressão logística), ou seja, para cada aumento de 1cm no maior diâmetro da lesão há aumento de aproximadamente

2,4 vezes no risco de recidiva linfonodal, ao longo do acompanhamento.

DISCUSSÃO

Pacientes com carcinoma papilífero, em geral, têm excelente prognóstico, com sobrevida maior que 20 anos em mais de 90% dos casos após a ressecção tumoral. Entretanto, depois de tireoidectomia total e ablação do tecido remanescente com radioiodo, cerca de 30% dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide demonstram resposta incompleta à terapia, geralmente manifestada pela persistência ou recorrência linfonodal locoregional e, menos comumente, metástase à distância⁸⁻¹⁰.

A recorrência não representa ameaça imediata à sobrevivência, mas é de grande importância tanto para o cirurgião quanto para o paciente, especialmente porque nova dissecação pode aumentar o risco de complicações, como hipoparatiroidismo, fístula linfática e lesão de estruturas adjacentes. Portanto, é importante ter bem definidos quais os fatores de risco para recorrência^{6,11}.

Alguns dos principais fatores de risco para recorrência linfonodal são: tumor primário multifocal, tumores grandes (maiores que 4cm), invasão extratireoidiana, metástase à distância, carcinoma papilífero pouco diferenciado, jovens (menores que 20 anos), linfonodos cervicais positivos, sexo masculino e extensão da operação anteriormente realizada^{11,12}.

Neste estudo, ocorreu frequência maior de carcinoma papilífero no sexo feminino (76,40%) do que no sexo masculino (23,59%), porém, a recorrência foi maior entre os homens (28%) do que entre as mulheres (9,09%), concordando com a literatura¹¹⁻¹⁴. Foram encontrados tumores de maior agressividade em pacientes do sexo masculino, mostrando ser fator prognóstico independente¹³. Entretanto, em nosso estudo, tais fatores não tiveram significado estatístico como fatores prognósticos para o surgimento de recidiva cervical.

Não ocorreu diferença de idade entre os grupos; ambos tiveram a média de idade de 44 anos em discordância com os dados encontrados na literatura, cuja média é de aproximadamente 55 anos¹¹⁻¹⁴. Sabe-se que pacientes idosos têm tumores com características desfavoráveis como estágio avançado, maior tamanho, invasão extratireoideana, metástases linfonodais

palpáveis, maior atividade mitótica, polimorfismo nuclear e diminuição na captação de iodo¹⁵.

Alguns estudos mostraram que o tamanho tumoral maior que 4cm e pacientes do sexo masculino estão relacionados a pior prognóstico⁸. Além disso, mesmo tumores maiores que 2cm têm maior agressividade que tumores com 2 cm ou menos, ainda que sendo classificados como tumores de baixo-risco¹⁴. Os pacientes que evoluíram com recorrência tinham tumores maiores do que 3,5cm em média e os pacientes livres de recidiva tinham tumores com 1,61cm, em média, indicando ser esse fator de risco para recorrência linfonodal. Tumores maiores que 1,5cm têm evolução mais desfavorável no carcinoma papilífero de tireoide¹⁶. Em nosso estudo, à análise multivariada, verificou-se que o tamanho tumoral foi fator de risco independente de recidiva. Adicionalmente, concluiu-se que cada aumento de 1cm de diâmetro no maior eixo da lesão relaciona-se a aumento no risco de recidiva linfonodal de cerca de 2,4 vezes. Isso quantifica noção intuitiva de que tumores primários mais avançados têm maior probabilidade de emitir metástases linfonodais, mesmo que subclínicas quando da avaliação inicial do paciente.

Linfonodos comprometidos ao diagnóstico aumentaram as taxas de recorrência; 64,28% dos pacientes que evoluíram com recidiva cervical tinham linfonodos positivos ao diagnóstico. Metástases linfonodais são encontradas em até 70% dos casos de carcinoma papilífero de tireoide, sendo sabido fator de recorrência independente¹⁵⁻¹⁷. Nosso trabalho indicou que a presença de linfonodos metastáticos quando da primeira operação aumenta a probabilidade de recidiva cervical, à análise univariada, não se encontrando significado à análise multivariada.

Durante o seguimento destes pacientes, a recorrência ocorreu, em média, após 3,65 anos. Em estudo de coorte, 50% das recorrências ocorreram nos três anos seguintes à operação, e 75% em até 5 anos¹⁸.

CONCLUSÃO

À análise multivariada, para cada aumento de 1cm no maior diâmetro da lesão, há aumento de aproximadamente 2,4 vezes no risco de recidiva linfonodal ao longo do acompanhamento.

ABSTRACT

Introduction: papillary thyroid carcinoma is a tumor with good prognosis. However, some patients treated present neck recurrence. **Objective:** to evaluate the risk factors for neck recurrence. **Methods:** a retrospective study enrolled 89 patients (68 women and 21 men) diagnosed with papillary carcinoma who underwent total thyroidectomy. In 21 patients, neck dissection was performed and 62 patients underwent radioiodinotherapy. Twelve patients relapsed with metastasis in this period with an average of 3.6 years. **Results:** out of 89 patients, 76.4% were female. Relapse occurred in nine (13.23%) women and three (14.28%) men. The average age of the patients was 44 years in the control group and in patients with relapsed. Eighteen patients (23.37%) in the control group and eight (64.28%) who relapsed had positive lymph nodes at initial diagnosis. The tumor size was significantly larger in the group of patients with cervical recurrence (3.3cm vs. 1.6cm - $p=0.008$, Student *t* test), whereas the presence of metastatic lymph nodes at the moment of the first operation was also significant ($p=0.004$ -Fisher exact test). The tumor size was an independent risk factor for recurrence at the multivariate analysis (OR=2.4, IC95%:1.3-4.6 - $p=0,007$, logistic regression). **Conclusion:** there is an increase in the risk of lymph node recurrence during the follow up of 2.4 folds for each increase of 1cm in the longer nodule diameter.

Keywords: Carcinoma, Papillary. Thyroid Gland. Neck Dissection.

REFERÊNCIAS

- Chagas JF, Aquino JL, Pascoal MB, Teixeira AS, Ferro MM, Gambaro MC, et al. Multicentricity in the thyroid differentiated carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(1):97-100.
- Tennvall J, Biörklund A, Möller T, Ranstam J, Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer.* 1986;57(7):1405-14.
- Asanuma K, Kusama R, Maruyama M, Fujimori M, Amano J. Macroscopic extranodal invasion is a risk factor for tumor recurrence in papillary thyroid cancer. *Cancer Lett.* 2001;164(1):85-9.
- Hyun SM, Song HY, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Han MW, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):591-6.
- Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery.* 1994;116(6):1036-40.
- Lang BH, Tang AH, Wong KP, Shek TW, Wan KY, Lo CY. Significance of size of lymph node metastasis on postsurgical stimulated thyroglobulin levels after prophylactic unilateral central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3472-8.
- Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Lymph node recurrence in patients with N1b papillary thyroid carcinoma who underwent unilateral therapeutic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2012;36(3):593-7.
- Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary thyroid carcinoma vary according to sex and patient age. *World J Surg.* 2011;35(12):2684-90.
- Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, Lebeau SO, Hodak SP, Coyne C, et al. Both BRAF V600E mutation and older age (> 65 years) are associated with recurrent papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3566-71.
- Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2706-13.
- Ito Y, Kudo T, Kubayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg.* 2012;36(6):1274-8.
- Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol.* 2011;103(6):615-8.
- Ito Y, Kudo T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary thyroid carcinoma vary according to sex and patient age.

- World J Surg. 2011;35(12):2684-90.
14. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, et al. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J.* 2012;59 (6):457-64.
 15. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. Relationship between prognosis of papillary thyroid carcinoma patient and age: a retrospective single-institution study. *Endocr J.* 2012;59(5):399-405.
 16. Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ. Analysis of prognostic factors in patients with multiple recurrences of papillary thyroid carcinoma. *Surg Oncol.* 2012;21(3):185-90.
 17. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):219-25.
 18. Albuja MBC, Thorson CM, Allan BJ, Lew JI, Rodgers SE. Number of lymph nodes removed during modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer does not influence lateral neck recurrence. *Surgery.* 2012;152(6):1177-83.

Recebido em: 28/03/2020

Aceito para publicação em: 15/05/2020

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Rogério Aparecido Dedivitis

E-mail: dedivitis.hns@uol.com.br

