



Cisto invasivo do ducto tireoglosso com carcinoma papilar - revisão de literatura

Lara Eduarda Ferreira Tenório César¹; Ricardo Felipe Vieira Macedo²; Luana Coelho de Sales Paula³; Letícia Campos Silva⁴; Renan Augusto Santos Souza⁵; Anny Nicolle Silva⁶; Daniel de Oliveira Machado Piqui⁷; Gabriel Salezze Junca⁸; Arielly Mazon Polizel⁹

Como Citar:

CESAR, Lara Eduarda Ferreira Tenório; MACEDO, Ricardo Felipe Vieira; PAULA, Luana Coelho de Sales et al. Cisto invasivo do ducto tireoglosso com carcinoma papilar- revisão de literatura. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.2174-2186, 2024.

<https://doi.org/10.61411/rsc202443917>

DOI: 10.61411/rsc202443917

Área do conhecimento: Ciências da Saúde

Sub-área: Odontologia.

Palavras-chaves: Cisto do ducto tireoglosso; Carcinoma papilar; Cisto tireoglosso/patologia.

Publicado: 30 de abril de 2024

Resumo

A glândula tireoide inicia seu desenvolvimento na terceira semana de gestação, descendo do forame cego até se posicionar abaixo da cartilagem tireóide, deixando para trás o trato tireoglosso, uma marca epitelial que se dissipa entre a 5ª e a 10ª semana de gestação. A persistência parcial do trato tireoglosso, combinada à permeabilidade do ducto e ao acúmulo de secreção epitelial, pode levar à formação de um tumor cístico denominado cisto do ducto tireoglosso. Este tipo de cisto, quando invadido por células malignas, especialmente carcinoma papilar, configura uma condição rara e complexa, representando apenas 1% dos casos. A compreensão dos mecanismos subjacentes à formação e progressão desta patologia é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de diagnóstico e tratamento. Neste trabalho, investigaremos os principais aspectos relacionados ao cisto invasivo do ducto tireoglosso com carcinoma papilar, abordando sua patogênese, apresentação clínica, métodos de diagnóstico, opções terapêuticas e prognóstico, com o objetivo de aprimorar o entendimento sobre essa condição incomum.

¹Faculdade Integrada Carajás - FIC, Redenção – PA, Brasil. ✉

²Universidade São Francisco - USF, Bragança Paulista – SP, Brasil. ✉

³Universidade Federal Fluminense - UFF, Niterói, Brasil. ✉

⁴Centro Universitário Governador Ozanam Coelho - UNIFAGOC, Ubá - MG. ✉

⁵Universidade de Sorocaba, Sorocaba - SP, Brasil. ✉

⁶Unifacisa – Centro universitário, Campina Grande - PB, Brasil. ✉

⁷Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – Minas Gerais, Brasil. ✉

⁸Faculdade Anhanguera, Guapari - ES, Brasil. ✉

⁹Centro Universitário Maringá - UNICESUMAR, Maringá - PR, Brasil. ✉



Invasive cyst of the thyroglossal duct with papillary carcinoma - literature review

Abstract

The thyroid gland begins its development in the third week of gestation. As the gland descends from the foramen cecum to its location below the thyroid cartilage, it leaves behind an epithelial mark known as the thyroglossal tract, which disappears between the 5th and 10th week of gestation. Incomplete atrophy of the thyroglossal tract, combined with the permeability of the duct and the accumulation of secretion produced by its epithelium, can lead to the formation of a cystic tumor called a thyroglossal duct cyst. Invasive thyroglossal duct cyst with papillary carcinoma is a rare and complex condition that presents significant challenges in diagnosis and treatment. This phenomenon occurs when a thyroglossal duct cyst, a common congenital anomaly of the thyroid gland, is invaded by malignant cells, specifically papillary carcinoma. However, the presence of malignancy is a rare condition, representing only 1% of all cases. Understanding the mechanisms underlying the formation and progression of this pathology is crucial for the development of effective diagnostic and treatment strategies. In this work, we will investigate the main aspects related to invasive thyroglossal duct cyst with papillary carcinoma, including its pathogenesis, clinical presentation, diagnostic methods, treatment options, and prognosis, in order to expand knowledge about this uncommon condition.

Keywords/Palabras clave: Thyroglossal duct cyst; Papillary carcinoma; Thyroglossal cyst/pathology

1. Introdução

O desenvolvimento inicial da glândula tireóide começa aproximadamente no 24º dia de gestação, resultando da fusão de uma linha média e duas anágenas laterais. Esse processo tem lugar no assoalho da faringe primitiva, onde posteriormente se forma o forame cego. Durante a 5ª semana de gestação, a glândula começa a descer da base da



língua para o compartimento anterior do pescoço, alcançando sua posição final na 7ª semana. Durante essa migração, a glândula tireoide não forma um ducto estrutural, mas sim uma aglomeração de células enquanto desce. Estudos mostram que o ducto tireoglossal não se apresenta como uma estrutura contínua, mas como uma pequena folha ou grupo de células com múltiplos lúmens. Eventualmente, durante esse processo, podem ocorrer anomalias no desenvolvimento que resultam na formação de um cisto do ducto tireoglossal, responsável por 75% dos inchaços na linha média do pescoço em crianças. E cerca de 7% da população possui um CDT que não regride [6].

O carcinoma do ducto tireoglossal é raro, representando cerca de 1%. Entre eles, o mais comum associado ao cisto do ducto tireoglossal é o carcinoma papilar. Assim como os cistos, esses carcinomas geralmente se apresentam como uma protuberância indolor no meio do pescoço, embora também possam ocorrer em locais laterais. Sintomas como dificuldade para engolir, mudanças na voz, perda de peso ou rápido crescimento indicam a possibilidade de malignidade [6, 1].

Geralmente, o diagnóstico é confirmado após a cirurgia, através da análise histológica. A biópsia por aspiração com agulha fina (PAAF) tem se mostrado uma possibilidade oportuna para detectar processos malignos, no entanto, sua eficácia ainda é objeto de discussão. Embora a PAAF não possa descartar completamente a presença de malignidade, deve ser abordado com o paciente essa alternativa antes da cirurgia. Clinicamente, os pacientes apresentam uma massa cervical assintomática na linha média, ocasionalmente acompanhada de disfagia e dor. As técnicas de imagem comumente utilizadas incluem a tomografia computadorizada, que pode revelar uma massa com calcificações ou realce, e a ultrassonografia, que pode identificar uma massa mural com microcalcificações [5, 3].

A maioria dos diagnósticos de malignidade são descobertos de forma acidental. Portanto, uma investigação minuciosa, baseada em achados clínicos e em um conjunto de imagens, poderia facilitar a detecção precoce do carcinoma. Embora o tratamento



geralmente envolva o procedimento de Sistrunk, é crucial considerar mais profundamente a tireoidectomia em pacientes com 45 anos ou mais e em casos de doença mais agressiva. O carcinoma do ducto tireoglosso demonstra uma taxa de mortalidade extraordinariamente baixa [5].

2. Metodologia

O presente estudo realizou uma revisão de literatura sistemática com métodos rigorosos para identificar, selecionar e avaliar os estudos pertinentes. A pesquisa foi conduzida meticulosamente ao longo do mês de abril de 2024, utilizando artigos científicos disponíveis em diversas bases de dados renomadas, tais como PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico, abrangendo publicações no período de 2013 a 2023. A busca foi conduzida de maneira abrangente, empregando uma combinação e/ou separadamente das palavras-chaves: “Cisto do ducto tireoglosso”, “ducto tireoglosso”, “Cisto tireoglosso” e “Procedimento de Sistrunk”.

Após uma criteriosa análise dos títulos e resumos, os artigos considerados relevantes foram selecionados para leitura integral. Os critérios de inclusão adotados abarcaram estudos de casos clínicos e revisões de literatura publicados nos idiomas português e inglês, desde que estes estivessem alinhados com as diretrizes estabelecidas.

Foram aplicados critérios de exclusão rigorosos, que englobam artigos que não abordaram diretamente a temática da pesquisa, bem como trabalhos de conclusão de curso, artigos repetidos ou incompletos, monografias e artigos que estivessem fora do intervalo temporal especificado.



3. **Desenvolvimento e discussão**

3.1 **Etiologia do cisto do ducto tireoglosso**

O ducto tireoglosso é uma massa de células grandes com aspecto de múltiplos lúmens, é formado a partir da descida da glândula tireóidea na 5ª semana de gestação, ocasionalmente durante essa descida podem ocorrer alterações no desenvolvimento que causam o cisto do ducto tireoglosso [6]. Isso é resultado do acúmulo de secreção produzida pelo epitélio desses restos celulares ou de tecido tireoidiano formando o cisto ou tecido tireoidiano ectópico [1].

3.2 **Epidemiologia do cisto do ducto tireoglosso**

O cisto do ducto tireoglosso é a mais comum das anomalias congênitas da glândula tireóide, sendo também a anomalia mais comum na região de pescoço. No entanto, sua malignidade é uma complicação rara, afetando menos de 1% dos cistos [1, 4, 7].

O carcinoma primário de cisto do ducto tireoglosso mais comum é o carcinoma papilar (75-80%), mas outros tipos de tumor primário ocorrem, como carcinomas papilares-foliculares mistos (7%), carcinoma de células escamosas (5%), carcinoma folicular (1,7%); Carcinoma de células de Hürthle e carcinoma anaplásico (0,9%) também foram relatados [1].

Essa patologia acomete homens e mulheres e a maior parte dos casos ocorrem na quarta década de vida dos indivíduos e em menor quantidade em indivíduos com menos de 10 anos de idade [4].

O cisto invasivo do ducto tireoglosso com carcinoma papilar pode estar associada a variante de células colunares, que é um subtipo agressivo e raro de carcinoma papilar no qual acomete em sua maioria idosos, sem prevalência de gênero e é diagnosticada já em grau de metástase seja ela a distância ou linfonodais com isso, um



alto índice de agressividade e mortalidade é aplicado nessa variante. Em casos raros pode ocorrer em pacientes mais jovens do gênero feminino [9].

3.3 **Sintomatologia do carcinoma tireoglossos**

São caracterizados como uma massa assintomática na linha média do pescoço com crescimento rápido [1]. Não produzem sintomas característicos em cerca de 70% dos casos, mas em alguns casos os pacientes podem apresentar disfagia, ronco ou perda de peso, sendo esses sintomas mais raros [4].

A disseminação do tumor para o assoalho de boca invadindo os músculos supra-hióideos é extremamente rara [10].

Quando o tumor invade o assoalho da boca, a ressecção da tipóia milo-hióidea causa disfunção da fala e da deglutição [10].

3.4 **Manifestações clínicas**

As alterações se mostram presentes na infância, contudo, suas principais manifestações clínicas tendem a aparecer após a terceira década de vida, em média de 39,5 anos. Com maior predomínio pelo sexo feminino, apresentando 2,9 vezes de prevalência de crancos quando comparada ao sexo masculino. Apresentações clínicas mostram que ocorre uma predileção concomitante nas mulheres (68,3%). Massa cervical assimétrica faz-se presente em 91,1% dos pacientes com carcinoma TGDC, com apenas 1,8% de presença de sintomatologia, seja ela histórico de dor ou presença de disfagia (3,1%). Para buscar uma diferenciação entre TGDC benigno e maligno, deve-se ir além do clínico, levando-se em consideração a difícil diferenciação diante aos sintomas apresentados. Cerca de 73,3% dos diagnósticos, foram de forma incidentais nas análises patológicas finais, e apenas 20% com pré- operatório através da Punção aspirativa por agulha fina (PAAF), devido ao diagnóstico de TGDC necessitar de exames complementares de imagem, por meio de ultrassonografias que apresentam massa mural com presença de microcalcificações associada, tornando-se um possível



reconhecimento de carcinoma TGDC; o cisto benigno em exames de ultrassonografia apresenta-se como anecóico ou com aparência heterogênea, divergindo no maligno, em exames de tomografias computadorizadas que mostram resultados semelhantes e uma massa com realce. No critério histopatológico, apresenta-se como presença de células epiteliais nas paredes císticas [4, 5].

Com os resultados patológicos, encontra-se com prevalência de 92,1% o carcinoma papilar, sendo o mais frequente e em seguida o carcinoma espinocelular, que apresenta pouca incidência, com pior prognóstico de mortalidade e seu tratamento consiste na retirada local de tecido e o esvaziamento cervical na presença de nódulos. Apresenta-se como maior recorrência em área linfonodal com prevalência do câncer papilar. Como forma de tratamento da TGDC, destaca-se o procedimento de Sistrunk para remoção da lesão, mesmo não tendo resultados sólidos sobre tratamentos cirúrgicos, simultaneamente a uma tireoidectomia total. Atualmente, pesquisas mostram que na ausência de disseminação metastática aos gânglios linfáticos, sem histórico de radiação e sem quaisquer tipo de sintomatologia ou aspectos patológicos, faz-se desnecessária a utilização de uma tireoidectomia total, após a remoção do carcinoma TGDC; faz-se necessário o procedimento em casos onde apresenta-se sintomatologia ou aspectos da doença, juntamente com a disseminação, com isso, a tireoidectomia será utilizada para a ablação com iodo radioativo. Casos onde encontra-se carcinomas de tireoide ou gânglios linfáticos juntamente a TGCD, uma boa conduta seria o tratamento com radioterapia [5].

3.5 **Ultrassonografia e PAF**

Dentre os aspectos ultrassonográficos, os carcinomas do ducto tireoglossos se apresentam como uma massa cística na linha média no nível tireoide de componente sólido e podem apresentar microcalcificações. Desse modo, a ultrassonografia, exame de imagem complementar, e a PAAF, manobra semiotécnica, são importantes para o diagnóstico e a definição da benignidade ou malignidade do cisto. Esta última, sigla de



Punção Aspirativa com Agulha fina, consiste na aspiração do aumento de volume para verificação do material cístico e para análise histopatológica desse conteúdo [4, 7].

Através da PAAF é possível identificar a presença da tireoglobulina no epitélio cístico, servindo como uma forma imunomarcador, uma vez que a presença da imunoglobulina aumentada nos níveis séricos do organismo podem caracterizar a presença do carcinoma em adultos [4].

A PAAF, em alguns casos pode ser inconclusiva, sendo necessário outros métodos de identificação [10].

3.6 **Ressonância magnética**

A ressonância magnética pode ser uma excelente aliada no planejamento do tratamento do carcinoma do ducto tireoglosso pois através dela é possível identificar metástases em outras regiões próximas à glândula tireóide e pescoço, como o pulmão [4].

3.7 **Tomografia computadorizada**

A tomografia computadorizada é um exame que auxilia no planejamento pois através dela é possível realizar o dimensionamento da lesão com uma maior precisão. Na tomografia um nódulo sólido e calcificações podem ser encontradas dentro do cisto [12].

3.8 **Procedimento de Sistrunk e Tireoidectomia**

O procedimento de Sistrunk é o mais comum realizado para retirada do cisto do ducto tireoglosso. Este método cirúrgico é feito através da excisão do ducto tireoglosso, porção central do osso hióide e de um núcleo de tecido ao redor do trato tireoglosso. Apenas pacientes de alto risco de possível malignidade são submetidos a tireoidectomia total com especialistas contraindicando este tratamento em indivíduos de risco baixo. Podemos elencar pacientes de baixo risco os quais são maiores de 15 anos e menores de



45, que não foram submetidos à radiação, onde a lesão não tenha mais que 4 centímetros de diâmetro e tampouco tenha se estendido para partes moles ou alguma metástase a distância. O principal motivo para a tireoidectomia deve-se à alta probabilidade (11-27%) de se apresentar câncer intraglandular de tireoide. Contudo este tratamento pode acarretar em lesão do nervo laríngeo e hipocalcemia. A dissecação terapêutica dos linfonodos e terapia de ablação com iodo radioativo pós-operatória podem auxiliar no tratamento e são indicados em caso de suspeita de metástase [1, 7, 8, 12].

3.9 **Reconstrução pós excisão**

Em casos onde há comprometimento da musculatura supra-hióidea, pode-se lançar mão da excisão dos músculos acometidos seguida de reconstrução com enxerto do músculo tensor da fáscia lata [10].

O início da técnica deve ser feito através de reconstrução de assoalho oral com enxerto do músculo tensor da fáscia lata utilizando malha sintética de Marlex (Bard® Mesh Inc.), porém a técnica corria o risco de infecção e reação ao corpo estranho e não foi aderida [11].

Uma forma de tratamento quando o tumor invade os músculos supra-hióideos, é a ressecção da musculatura do assoalho da boca, osso hióide, secção dos músculos infra-hióideos, tireoidectomia total e dissecações cervicais seletivas bilaterais. A cirurgia causou um defeito em assoalho de boca sem suporte estrutural de 10 x 8 cm com revestimento oral intacto, no qual a proposta para a reconstrução foi com enxerto de tensor da fáscia lata, sendo tensionado ao longo da borda mandibular ínfero-linguais e sendo ancoradas com quatro suturas ao osso conferindo suporte lingual, também foi tensionado na região do pescoço, reconstruindo o complexo mandibulolaríngeo. Com evolução do caso sem complicações, o estudo concluiu que a técnica apresentada é recomendada para defeitos extraorais do assoalho de boca [10].

Após uma análise minuciosa e detalhada dos artigos selecionados, concluiu-se que o cisto tireoglosso é uma condição extremamente incomum que se manifesta desde



o nascimento, decorrente de anormalidades no desenvolvimento do trato tireoglosso durante a fase embrionária [1, 6, 4, 7]. Essa condição, embora rara, pode gerar uma série de complicações e desconfortos para os pacientes afetados. Entre os sintomas mais comuns estão dificuldades respiratórias, inchaço no pescoço e dificuldade para engolir, podendo variar em gravidade de acordo com o tamanho e localização do cisto [4, 5].

O tratamento mais amplamente recomendado para o cisto tireoglosso é a intervenção cirúrgica para sua remoção completa. Essa abordagem visa não apenas aliviar os sintomas imediatos, mas também prevenir possíveis complicações futuras, como infecções recorrentes ou o desenvolvimento de tumores [1, 7, 8].

Diante da complexidade e especificidade do cisto tireoglosso, é fundamental que os pacientes afetados busquem atendimento médico especializado para receber um diagnóstico preciso, discutir as opções de tratamento disponíveis e receber o acompanhamento necessário para garantir o melhor resultado [4, 7].

4. **Considerações finais**

Com base nos estudos mencionados, o carcinoma papilar invasivo do ducto tireoglosso é uma condição rara que requer abordagem multidisciplinar para seu manejo. Os sintomas geralmente incluem uma massa assintomática na região do pescoço, raramente acompanhada de disfagia, ronco ou perda de peso. Embora haja uma tendência para uma abordagem terapêutica mais conservadora, é crucial considerar suas particularidades, como a facilidade de invasão extracística e possível comprometimento de linfonodos. Atualmente, a falta de diretrizes clínicas específicas para a intervenção cirúrgica ideal ressalta a importância de uma avaliação cuidadosa para identificar pacientes de alto risco que possam necessitar de tratamento mais agressivo. No entanto, as taxas de sobrevivência e recorrência relatadas na literatura são altamente encorajadoras, com uma taxa de sobrevivência de 99,4% e uma taxa de recorrência de 4,3%.

5. **Declaração de direitos**



O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados à terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. Referências

1. Alatsakis, Michael; Drogouti, Maria; Tsompanidau, Chrysoula; Katsourakids, Anastasios; Chatzis, Iosif. Invasive thyroglossal duct cyst papillary carcinoma: A case report and review of the literature. *The American journal of case reports*, ISSN: 1941-5923, v. 19, p. 757–762, 2018. Doi: [10.12659/AJCR.907313](https://doi.org/10.12659/AJCR.907313).
2. Forest, Veronique; Murali, Rajmohan; Clark, Jhonathan. Thyroglossal duct cyst carcinoma: case series. *Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale [Journal of otolaryngology - head & neck surgery]*, v. 40, n. 2, 2011. PMID: 21453651
3. Malekki, Nasrollah; Alamdari, Manouchehr; Feizi, Iraj; Tavosi, Zahra. apillary carcinoma of the thyroglossal duct cyst: case report. *Iranian journal of public health*, [S. l.], ISSN 2251-6085, v. 43, n. 4, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24860793/>.
4. Martínez, Brisa; Hernández, Jose; Salazar, Marco; Mendonza, Cesar; García, Jose. uiste tirogloso con carcinoma papilar de tiroides: Propuestas de manejo. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, v. 52, n. 5, p. 550-557, 2014. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52478>.
5. Rayess, Rani; Monk, Ian; Svider, Peter; Gupta, Amar; Raza, Naweed; Lin, Hoshag. Thyroglossal Duct Cyst Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Features and Outcomes. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, ISSN 0194-



- 5998, v. 156, n. 5, p. 794–802, 2017. DOI:
<https://doi.org/10.1177/0194599817696504>.
6. Rovira, Aleix; Brunet, Aina; Jeannon, Jean; Carrol, Paul; Touska, Phil; Hassan, Fahim; Sandinson, Ann; Simo, Ricard. Thyroglossal duct cyst carcinoma case series—Management strategy and outcomes. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, v. 74, n. 4, p. 203–210, 2023. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2023.03.007>
7. Srivanitchapoom, Chonticha; Sittitrai, Pichit; Yata, Kedsaraporn; Khongpiboonkit, Piyadara. Ultrasonographic findings of thyroglossal duct papillary carcinoma: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 32, p. 54-57, 2017. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.02.007>>
8. Akram, Rahim; Wiltshire, Joseph; Wadsley, Jhonatan; Balasubramanian, Sabapathy. Adult Thyroglossal Duct Carcinoma of Thyroid Epithelial Origin: A Retrospective Observational Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 68, n. 4, p. 522–527, out.-dez. 2016. DOI: 10.1007/s12070-016-1019-8
9. Janovitz, Tyler; Williamson, Drew; Wong, Kristine; Fei, Dong; Justine, Barletta. A. Genomic profile of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*, ISSN, 1365-2559. v. 79, p. 491-498. Oct. 2021. DOI: 10.1111/his.14374
10. Izadi, D.; Al-Zahid, S; Smith, J.; Wallace, C. G. Novel technique using tensor fascia lata graft to reconstruct a floor of mouth postablative defect from invasive ectopic papillary carcinoma of the thyroglossal duct tract. *Royal College of Surgeons of England*, ISSN: 1478-7083, v. 101, p. 160-163. Sep, 2019. DOI: 10.1308/rcsann.2019.0083



11. Zhang, W. J.; Ebrahimi, A.; Kernohan, M. D.; Clark, J. R. Anterolateral thigh flap fascia lata suspension in oral floor reconstruction. ISSN: 1531-4995, v. 121, P. 555-557. Mar. 2011. DOI: 10.1002/lary.21336
12. Saavedra-Leveau, José; Chang-Grozo, Silvana; Prado, Melissa; Zegarra, Luis. Incidental Papillary Thyroid Cancer in Thyroglossal Duct Cyst: A Case Report. Iranian Journal of Otorhinolaryngology, v. 33, P. 187-190. May 2021. Disponível em: https://ijorl.mums.ac.ir/article_17927_c5a214a1f78bc469a156d70640d97f49.pdf