

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**APERFEIÇOAMENTO FELLOW EM ENDOCRINOLOGIA EM ONCOLOGIA**

**SHIRLEI KUGLER AIÇAR DE SÚSS**

**Atividade baixa (30 mCi Na<sup>131</sup> I) em carcinoma diferenciado de tireoide.  
Experiência do INCA. Dados preliminares.**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**SHIRLEI KUGLER AIÇAR DE SÚSS**

**Atividade baixa (30 mCi Na<sup>131</sup> I) em carcinoma diferenciado de tireoide.  
Experiência do INCA. Dados preliminares.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa/Curso Aperfeiçoamento Fellow em Endocrinologia em Oncologia.

Orientadora: Profa. Dra. Rossana Corbo Ramalho de Mello

Rio de Janeiro

2018



*“Dedico este trabalho aos  
pacientes, os quais me proporcionaram  
tanto aprendizado e que certamente  
assim o farão ao longo de minha trajetória  
de vida pessoal e profissional...”*

## **AGRADECIMENTOS**

A todos os funcionários, colaboradores, professores e médicos do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA, em especial ao Serviço de Endocrinologia Oncológica desta Instituição, pelo incentivo à pesquisa e auxílio no desenvolvimento do presente trabalho.

Principalmente à Profa. Dra. Rossana Corbo Ramalho de Mello, iniciadora de um Serviço que hoje é excelência na Oncologia Endocrinológica e na Medicina em geral; em quem me espelho como profissional extremamente humanizada que a todos acolhe com coração materno. À Profa. Dra. Fernanda Vaisman, quem admiro pelo altíssimo nível técnico e capacidade de transmitir conhecimento; quem me iniciou no gosto pelo estudo do câncer dentro da Endocrinologia. E ao Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico, pelo exemplo de proficiência com que executa todos seus atendimentos, simplicidade e humildade que o fazem tão completo.

Sou extremamente grata pela oportunidade de voltar ao Rio de Janeiro, cidade que amo de coração, e fazer parte de um Serviço tão conceituado, composto por profissionais exemplares e extremamente capacitados, e de um Instituto com material humano tão rico, o qual me proporcionou enorme aprendizado técnico e crescimento pessoal.

Oxalá eu possa reproduzir em minha trajetória profissional e pessoal os ensinamentos médicos e lições de vida que aqui aprendi e vivenciei.

## RESUMO

SÚSS, Shirlei Kugler Aiçar de. **Atividade baixa (30 mCi Na<sup>131</sup> I) em carcinoma diferenciado de tireoide. Experiência do INCA. Dados preliminares.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

**Objetivo:** Avaliar retrospectivamente os desfechos clínicos de amostra de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia total (TT) e submetidos à ablação de remanescente tireoidianos (ART) com baixa atividade de radioiodo (RAI) (30 mCi). Realizar revisão da literatura no assunto. Avaliar também o comportamento da tireoglobulina (Tg) neste grupo de pacientes. **Material e métodos:** Foram analisados 36 pacientes com CDT tratados com TT seguida de 30mCi de RAI para ART no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA de 2012 a 2016. **Resultados:** Dos 36 pacientes, 53% eram de baixo risco pela classificação da *American Thyroid Association* (ATA) e 47% de risco intermediário. A média de idade foi de 45,6 anos, a maioria do sexo feminino (92%), sendo carcinoma papilífero de tireoide (CPT) a histologia mais frequente. Extensão extra-tireoidiana (EET) mínima foi observada em 44% da coorte; 33% de multifocalidade, com tamanho médio tumoral de 1,85 cm. Constatou-se invasão vascular em 14% dos pacientes, presença de metástase linfonodal em 5,5%, anticorpos anti-tireoglobulina em 11%, sendo que 44% apresentaram Tireoglobulina (Tg) suprimida indetectável após TT. Oitenta e três por cento dos pacientes apresentaram resposta excelente à terapia inicial nos dois primeiros anos de seguimento, 14% resposta indeterminada e 3% resposta bioquímica incompleta. O comportamento da Tg ao longo do seguimento foi de decréscimo em 75% da coorte, sendo que 100% dos pacientes apresentaram-se sem evidência de doença (SED) no final do seguimento, o qual foi em média de 17,25 meses. Não houve recorrência/persistência da doença, bem como necessidade de terapia adicional. **Conclusões:** O estudo mostra que, a maioria dos pacientes de risco baixo e intermediário, submetidos a TT e ART com 30 mCi de RAI apresentaram excelente resposta ao tratamento, a qual pôde ser confirmada pelos valores iniciais (Tg suprimida indetectável pós operatória) e pelo comportamento/tendência da Tg, analisados como preditores de seguimento livre de doença num período mínimo de dois anos de acompanhamento.

**Palavras-chave:** CARCINOMA DE TIREOIDE – ABLAÇÃO COM RADIOIODO – BAIXA ATIVIDADE – TENDÊNCIA TIREOGLOBULINA

## ABSTRACT

SÚSS, Shirlei Kugler Açar de. **Atividade baixa (30 mCi Na<sup>131</sup> I) em carcinoma diferenciado de tireoide. Experiência do INCA. Dados preliminares.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

**Objective:** To evaluate retrospectively the clinical endpoints of patients with low differentiated thyroid carcinoma (DTC) treated with total thyroidectomy (TT) and submitted to thyroid remnant ablation (TRA) with low radioiodine activity (RAI) ( 30 mCi). Carry out review of the literature on the subject. Also evaluate the thyroglobulin (Tg) behavior in this group of patients. **Materials and Methods:** Thirty-six patients with DTC treated with TT followed by 30mCi of RAI for TRA were analyzed at the Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA from 2012 to 2016. **Results:** Of the 36 patients, 53% were low risk classification of the American Thyroid Association (ATA) and 47% intermediate risk. The mean age was 45.6 years, the majority of females (92%), with papillary thyroid carcinoma (TLC) being the most frequent histology. Minimal extra-thyroidal extension was observed in 44% of the cohort; 33% of multifocality, with a mean tumor size of 1.85 cm. Vascular invasion was observed in 14% of the patients, presence of lymph node metastasis in 5.5%, anti-thyroglobulin antibodies in 11%, and 44% had undetectable suppressed thyroglobulin (Tg) after TT. Eighty-three percent of the patients presented excellent response to initial therapy in the first two years of follow-up, 14% undetermined response and 3% incomplete biochemical response. The trend of Tg during the follow-up was a decrease in 75% of the cohort, and 100% of the patients presented no evidence of disease at the end of the follow-up, which averaged 17.25 months. There was no recurrence/persistence of the disease as well as need for additional therapy. **Conclusions:** The study showed that the majority of low and intermediate risk patients submitted to TT and TRA with 30 mCi of RAI had an excellent response to treatment, which could be confirmed by initial values (post-treatment undetectable Tg) and by trend of Tg, analyzed as predictors of disease-free follow-up in a minimum period of two years of follow-up.

**Keywords:** THYROID CARCINOMA – RADIOIODINE ABLATION – LOW ACTIVITY – TREND OF THYROGLOBULIN

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. DESCRIÇÃO DA COORTE (n=36)	14
Tabela 2. RESPOSTA À TERAPIA EM PACIENTES DE RISCO BAIXO (n=19)	15
Tabela 3. RESPOSTA À TERAPIA EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO (n=17)	16



## LISTA DE ABREVIATURAS

ATA = *American Thyroid Association*

ART = Ablação de remanescentes tireoidianos

Anti-Tg = Anticorpo Anti-Tireoglobulina

CDT = Carcinoma diferenciado de tireoide

CPT = Carcinoma papilífero de tireoide

CFT = Carcinoma folicular de tireoide

DE = doença estrutural

EET = extensão extratireoidiana

INCA = Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

LT4 = Levotiroxina

N1 = Metástase para linfonodo(s)

PAAF = Punção aspirativa por agulha fina

PCI = Pesquisa de corpo inteiro

RAI = Radioiodo = Iodoradioativo

RM = Ressonância magnética

SED = sem evidência de doença

Tg = Tireoglobulina

TgE = Tireoglobulina estimulada

TSH = Hormônio estimulante da tireoide

TC = Tomografia computadorizada

TT = Tireoidectomia total

TRA = *Thyroid Remnant Ablation*

TSHrh = TSH recombinante humano

US = Ultrassonografia cervical

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
2.1	<i>PRIMÁRIOS</i> .....	5
2.2	<i>SECUNDÁRIOS</i> .....	5
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b><i>INCIDÊNCIA CRESCENTE DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE SEM AUMENTO RELATIVO DE MORTALIDADE</i></b> .....	<b>6</b>
<b>3.2</b>	<b><i>RADIOIODOTERAPIA</i></b> .....	<b>7</b>
<b>3.2.1</b>	<b><i>JUSTIFICATIVAS PARA O USO DO IODO</i></b> .....	<b>7</b>
3.2.1.1	O uso do RAI para facilitar o estadiamento de pacientes através da revelação de possíveis metástases na pesquisa de corpo interiuro (PCI) pós tratamento e assim detectar precocemente persistência de doença.....	7
3.2.1.2	O uso do RAI para destruir remanescentes tireoidianos para facilitar o seguimento, viabilizando o teste da Tg estimulada.....	8
3.2.1.3	O uso do RAI para tratamento de doença microscópica persistente cumprindo o papel de terapia adjuvante em pacientes de baixo risco.....	8
<b>3.3</b>	<b><i>USO ADEQUADO DO IODO</i></b> .....	<b>8</b>
3.3.1	<i>Efeitos adversos no contexto da RRA</i> .....	8
3.3.2	<i>Efeitos na qualidade de vida</i> .....	9
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E METODOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1</b>	<b><i>CASUÍSTICA</i></b> .....	<b>10</b>
4.1.1	<i>Delineamento do estudo</i> .....	10
4.1.2	<i>Local de realização do estudo</i> .....	10
4.1.3	<i>Aprovação pelo Comitê de Ética</i> .....	10
4.1.4	<i>Critérios de inclusão</i> .....	10
4.1.5	<i>Critérios de exclusão</i> .....	11
<b>4.2</b>	<b><i>METODOLOGIA</i></b> .....	<b>11</b>
4.2.1	<i>Acompanhamento</i> .....	12
4.2.2	<i>Estudos de Laboratório</i> .....	12
4.2.3	<i>Estratificação de risco</i> .....	12
4.2.4	<i>Desfechos clínicos finais</i> .....	13

4.2.5	<i>Análise estatística</i> .....	13
5	<b>RESULTADOS</b> .....	14
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	17
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	22
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	23
	<b>Anexo - Ficha de coleta de dados</b> .....	<b>27</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nódulos de tireoide são bastante comuns. De acordo com a população estudada e o método de detecção utilizado, a prevalência varia entre 5% pela palpação e 30-67% pela ultrassonografia (US) cervical. Embora a maior parte destes nódulos sejam benignos, 5-20% são malignos. A maioria dos tumores são pequenos carcinomas papilíferos de tireoide (CPT) localizados, <10 mm, chamados microcarcinomas de tireoide e que apresentam uma taxa de sobrevivência de 99% em 20 anos (Brito *et al.*, 2014).

Nas últimas décadas, a incidência do câncer diferenciado de tireoide (CDT) aumentou significativamente, principalmente de tumores menores que 2 cm (Iyer *et al.*, 2011; Welsh *et al.*, 2013; Brito *et al.*, 2014; Cano-Palomares *et al.*, 2014; Janovsky *et al.*, 2016). Apesar da alta prevalência, o câncer de tireoide é uma causa incomum de morte. A maioria destes pacientes tem um excelente prognóstico e geralmente um longo acompanhamento durante a vida (Durante *et al.*, 2013; Brito *et al.*, 2014; Nakabashi *et al.*, 2014). Devido ao curso indolente do CDT, esses tumores são considerados carcinomas de tireoide de risco baixo (Brito *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016). Como não há aumento proporcional na mortalidade por esses tumores, acredita-se que os mesmos sejam clinicamente de pouca significância, os quais provavelmente permaneceriam assintomáticos, sem progressão para morte e eventualmente diagnosticados apenas em autópsias (Iyer *et al.*, 2011; Brito *et al.*, 2013).

A introdução da ultrassonografia cervical (US) e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) proporcionaram a detecção e biópsia de nódulos tão pequenos quanto 2 mm. O aumento do diagnóstico precoce de pequenos tumores sem metástases locais ou distantes foi resultado do uso generalizado de exames de imagem, particularmente a US nos Estados Unidos da América (Brito *et al.*, 2013). O uso de outras tecnologias de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) contribuiu para o aumento do diagnóstico destas lesões incidentais (Brito *et al.*, 2013; Brito *et al.*, 2014; Cano-Palomares *et al.*, 2014).

O diagnóstico mais frequente de CDT de risco baixo está levando a uma revisão nos cuidados de seguimento desses pacientes (Brito *et al.*, 2013; Brito *et al.*, 2014; Rosario e Calsolari, 2014). O descompasso entre o aumento da incidência de

CDT e a estabilidade das taxas de mortalidade leva os pacientes a tratamentos inapropriados com seu prognóstico (Brito *et al.*, 2013).

Apesar da natureza indolente e do excelente prognóstico destes tumores de risco baixo, os pacientes são frequentemente tratados agressivamente, geralmente com tireoidectomia total (TT), iodo radioativo e terapia supressora com levotiroxina (LT4) (Kukulska *et al.*, 2010; Brito *et al.*, 2013; Tuttle e Sabra, 2013; Welsh *et al.*, 2013; Brito *et al.*, 2014; Rosario e Calsolari, 2014; Janovsky *et al.*, 2016).

Contudo, o uso de RAI é controverso. Há trabalhos embora mais antigos, nos quais outros autores como Creach e cols. (Creach *et al.*, 2012) demonstraram benefício na sobrevida livre de doença em pacientes que receberam RAI em relação àqueles não submetidos à ART (95% vs 28.6%, respectivamente, ( $p < 0,0001$ ). Todavia, embora eficaz nas formas mais agressivas de câncer de tireoide, não tem se mostrado benéfico no manejo de lesões de risco baixo (Iyer *et al.*, 2011; Durante *et al.*, 2012; Brito *et al.*, 2014). Assim como o uso do RAI, também a extensão da cirurgia é objeto de debate, refletindo a necessidade de dados mais precisos para apoiar as decisões de tratamento (Iyer *et al.*, 2011).

Orientações mais recentes recomendam o uso mais cuidadoso de RAI em pacientes de risco baixo, devido aos seus efeitos adversos agudos (náuseas, sialoadenite, mudança transitória de olfato e paladar, acometimento da função lacrimal e gonadal) e crônicos (sialoadenite crônica e aparecimento de uma segunda neoplasia primária) (Iyer *et al.*, 2011; Schlumberger *et al.*, 2012; Brito *et al.*, 2013; Rosario *et al.*, 2013; Cho *et al.*, 2015; Lamartina *et al.*, 2015; Janovsky *et al.*, 2016). Nesse sentido, o tratamento para tumores de risco baixo deve ser menos agressivo do que para tumores de risco alto, evitando estes efeitos adversos (Tuttle *et al.*, 2010; Iyer *et al.*, 2011; Schlumberger *et al.*, 2012; Tuttle e Sabra, 2013; Cho *et al.*, 2015).

Da mesma forma, a ablação de remanescentes tireoidianos (ART) tem sido questionada também entre os pacientes classificados como de risco intermediário de recorrência de doença (tumores com histologia mais agressiva; extensão extra-tireoidiana (EET) microscópica; aqueles com mais de 5 linfonodos acometidos por metástase tumoral, sendo elas  $< 3$  cm; e presença de invasão vascular mínima) (Haugen *et al.*, 2016). Estudo recente de Hong Zhang e cols. (Zhang *et al.*, 2017), o qual incluiu 8.601 pacientes de risco intermediário, concluiu que a ART não apresentou diferença significativa na sobrevida causa específica dos mesmos.

Vários estudos demonstraram que a ART com baixa dose de RAI (30 mCi) foi tão efetiva quanto doses maiores, com excelentes taxas de remissão entre pacientes de risco baixo e intermediário (Tuttle *et al.*, 2010; Mallick *et al.*, 2012; Schlumberger *et al.*, 2012; Castagna *et al.*, 2013; Molinaro *et al.*, 2013; Welsh *et al.*, 2013).

Neste sentido, Mujammami e cols. (Mujammami *et al.*, 2016) avaliaram os resultados de seis estudos, nos quais os pacientes responderam igualmente bem à baixa atividade de iodo para ART, sendo que a categoria de risco não foi um preditor significativo de remissão (pacientes de baixo, intermediário e alguns de risco alto sem metástases).

Extrapolando os resultados dos estudos com baixas atividades de RAI para ART, muitos autores defendem o uso seletivo do RAI e sugerem que o mesmo não é necessário em certas circunstâncias. No estudo de Molinaro e cols. (Molinaro *et al.*, 2013) 63,6% dos pacientes de risco baixo e intermediário não submetidos à ART evoluíram com cura durante o período de seguimento, permanecendo em remissão durante todo o estudo. No mesmo sentido, Schwartz e cols. (Schwartz *et al.*, 2012) não conseguiram demonstrar qualquer benefício do RAI tanto na sobrevida global quanto na sobrevida específica de pacientes com CDT de risco baixo após a tireoidectomia, reforçando a ideia de que não devem ser supertratados.

Durante e cols. (Durante *et al.*, 2013) mostraram taxas de resposta clínica quase idênticas entre subgrupos de pacientes de risco baixo e intermediário com e sem ART, reforçando as recomendações para uso mais seletivo do RAI. Da mesma maneira, Janovsky e cols. (Janovsky *et al.*, 2016) demonstraram uma excelente resposta em pacientes com CDT de baixo risco que não receberam RAI para ART após TT.

Logo, muitos preconizam que o uso do RAI deve ser considerado de forma seletiva e não recomendado para pacientes com CDT de risco baixo e intermediário, para os quais se deve oferecer vigilância ativa e tratamento menos agressivo (Brito *et al.*, 2013; Momesso e Tuttle, 2014). No seguimento do CDT, deve-se evitar investigações desnecessárias em pacientes com risco baixo e intermediário de recorrência e identificar aqueles de risco alto que merecem um seguimento mais específico (Tuttle *et al.*, 2010).

Com base em tais resultados, o Serviço de Endocrinologia Oncológica do INCA iniciou o uso de baixas atividades de RAI (30 mCi) para ART em pacientes com CDT

de risco baixo e intermediário, em substituição às altas doses (100 mCi) anteriormente utilizadas neste perfil de pacientes. Os desfechos clínicos provenientes de tal conduta numa determinada amostra de pacientes, acompanhados de 2012 a 2016, serão analisados no decorrer deste trabalho.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 PRIMÁRIO:**

Avaliação dos desfechos clínicos (primeiros dois anos) em amostra de pacientes com CDT submetidos à TT seguida de ART com 30 mCi de RAI para ART, acompanhados no INCA de 2012 a 2016.

### **2.2 SECUNDÁRIO:**

Avaliar o comportamento/a evolução/a tendência da Tg nestes pacientes.



### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### **3.1 INCIDÊNCIA CRESCENTE DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TI-REOIDE SEM AUMENTO RELATIVO DE MORTALIDADE**

Acredita-se que o aumento da incidência do CDT se deve predominantemente às triagens por diversas abordagens de imagem, especialmente a US de tireoide. A mortalidade não aumentou significativamente ao longo dos anos porque o CDT apresenta um crescimento muito lento e demora a tornar-se clinicamente significativo (Ito *et al.*, 2013). Sua incidência varia muito de acordo com área geográfica, fatores ambientais (como a ingestão de iodo) e hereditariedade que podem afetar tal incidência com certa significância (Ito *et al.*, 2013). O crescimento na incidência do CDT tem afetado igualmente homens e mulheres, mas a razão mulher para homem (próxima de 3:1) permaneceu em grande parte sem mudança ao longo dos anos (Ito *et al.*, 2013). Tal crescimento afeta todos os tamanhos de tumores, mas é mais pronunciado para os cânceres pequenos (< 2 cm de diâmetro) que para tumores maiores. O uso frequente da US e outros exames de imagem, seguidos por PAAF e a tireoidectomia para condições benignas, contribuem para detecção de um número crescente de cânceres de tireoide (Ito *et al.*, 2013).

O grau de aumento varia em diferentes regiões do mundo, independente dos níveis basais de prevalência do CDT. Além de fatores ambientais e genéticos, diferenças de acesso a cuidados médicos podem contribuir para essa diferença de incidência; pessoas que possuem melhores condições sociais e têm melhores condições de acesso a cuidados médicos têm o CDT diagnosticado com maior frequência (Ito *et al.*, 2013; Lamartina *et al.*, 2015). A discrepância entre o aumento da incidência do CDT e a estabilidade na mortalidade frequentemente é atribuída ao aumento da detecção de tumores pequenos e estacionários que não vão aumentar a mortalidade relacionada à doença. O verdadeiro crescimento da incidência dos cânceres de progressão lenta poderá levar a morte apenas um pequeno número de pacientes e somente após muitos anos de evolução. De maneira geral, os autores concordam que o “hiperdiagnóstico” contribui para o aumento da incidência do CDT (Ito *et al.*, 2013).

## **3.2 RADIOIODOTERAPIA**

### **3.2.1 JUSTIFICATIVAS PARA O USO DO IODO**

O tratamento para CDT usualmente consiste na TT e na ART (Brassard *et al.*, 2011; Welsh *et al.*, 2013; Nakabashi *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016). O racional para o uso do RAI para a ART visa facilitar a detecção de recorrência/persistência de doença e estadiamento inicial; terapia adjuvante, para diminuir o risco de recorrência e mortalidade doença específica pela destruição de metástases suspeitas; e tratamento com RAI, para tratar doença persistente conhecida (Kukulska *et al.*, 2010; Brassard *et al.*, 2011; Molinaro *et al.*, 2013; Welsh *et al.*, 2013; Nakabashi *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016). O uso do RAI permite detectar remanescentes tireoidianos pós atividade terapêutica e melhorar a sensibilidade da Tg sérica durante o seguimento (Welsh *et al.*, 2013; Nakabashi *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016).

Recente metanálise publicada em 2015, avaliou as evidências do benefício do uso da ART em estadiar, seguir e prevenir recorrência de doença em pacientes com CDT de risco baixo e intermediário (Lamartina *et al.*, 2015).

#### **3.2.1.1 O uso do RAI para facilitar o estadiamento de pacientes através da revelação de possíveis metástases na pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós tratamento e assim detectar precocemente persistência de doença**

Como a doença geralmente está confinada na região cervical e as metástases à distância são incomuns, a principal meta no pacientes de riscos baixo e intermediário é a detecção precoce de doença loco-regional. Para isso, a US é a técnica com maior sensibilidade para detecção de metástases para linfonodos (N1). A presença de metástases pode ser suspeitada pelo aumento dos níveis de Tg (Lamartina *et al.*, 2015). A US e dosagem de Tg sérica são equivalentes ou superiores para detectar e localizar doença residual comparados à PCI (Randolph *et al.*, 2012).

### **3.2.1.2 O uso do RAI para ART para facilitar o seguimento, viabilizando o teste da Tg estimulada**

Assume-se a dosagem da Tg com níveis detectáveis e indetectáveis, como marcadores de presença de doença ou *status* livre de doença, respectivamente (Haugen *et al.*, 2016). A ART é utilizada para destruir o tecido tireoidiano remanescente e remover a sua competição com as células cancerosas na secreção de Tg ou captação de iodo (Kukulska *et al.*, 2010). A administração do RAI é responsável pelo aumento da especificidade da Tg, através da eliminação do tecido tireoidiano residual normal que pode contribuir para produção de Tg, permitindo sua estimulação mediada pela elevação do hormônio estimulante da tireoide (TSH). Todavia, a necessidade de estimulação tende a diminuir com o uso de métodos ultrasensíveis de detecção da Tg (Malandrino *et al.*, 2011).

### **3.2.1.3 O uso do RAI para tratamento de doença microscópica persistente cumprindo o papel de terapia adjuvante em pacientes de baixo risco**

Não há trabalhos originais ou revisões sistemáticas que demonstrem benefício da terapia adjuvante com RAI na eliminação de doença residual em pacientes de baixo risco (Schlumberger *et al.*, 2012; Lamartina *et al.*, 2015). A ausência de diferença em taxas de recorrência de doença em pacientes tratados e não tratados com RAI sugere a eficácia de ambas as abordagens (Lamartina *et al.*, 2015).

## **3.3 USO ADEQUADO DO IODO**

### **3.3.1 Efeitos adversos no contexto da ART**

Além da ART não comprovar benefício em pacientes de baixo risco e em alguns pacientes de risco intermediário, a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos deve ser levada em conta no processo de decisão terapêutica (Lamartina *et al.*, 2015). Com as típicas atividades de RAI (por exemplo, 30-100 mCi), os efeitos colaterais agudos mais frequentes são náuseas, sialoadenite, mudança transitória do

paladar e olfato. Acometimento da função lacrimal e gonadal também têm sido observadas (Brito *et al.*, 2013; Lamartina *et al.*, 2015). Efeitos colaterais crônicos envolvem principalmente as funções lacrimal e salivar e têm correlação linear com atividades cumulativas de RAI administradas (Zettinig *et al.*, 2002). Um crescente risco de segunda neoplasia primária foi observado em pacientes com carcinoma de tireoide, que foi significativamente mais alto em pacientes tratados com RAI, aumentando gradativamente com atividade cumulativas altas (Rubino *et al.*, 2003). Iyer (Iyer *et al.*, 2011) observou um preocupante aumento na frequência de segunda malignidade, especialmente leucemia, relacionado ao uso de RAI em pacientes de risco baixo.

Nesse sentido, os consensos mais recentes recomendam o uso mais cuidadoso da ART nos pacientes de risco baixo em função de seus efeitos adversos, particularmente relatados a sialoadenite crônica e segunda neoplasia primária (Tuttle *et al.*, 2010; Schlumberger *et al.*, 2012; Haugen *et al.*, 2016). Desta forma, o tratamento para tumores de risco baixo tende a ser menos agressivo que os de risco alto (Tuttle *et al.*, 2010; Tuttle e Sabra, 2013; Brito *et al.*, 2014), evitando assim o surgimento de efeitos adversos (Iyer *et al.*, 2011; Cho *et al.*, 2015).

### **3.3.2 Efeitos na qualidade de vida**

Destaca-se que a ART pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes portadores de carcinoma de tireoide (Lamartina *et al.*, 2015). O número de terapias com RAI pode se relacionar a uma pior percepção da doença pelo paciente. Nos casos em que houve necessidade da suspensão do hormônio tireoidiano, com sintomas importantes de hipotireoidismo, e da necessidade de isolamento após terapia com RAI, tal percepção torna-se ainda mais significativa (Lamartina *et al.*, 2015).

Outro aspecto importante é o receio por parte do médico e do paciente de uma maior mortalidade pelo câncer (Papaleontiou *et al.*, 2013). Como nos pacientes de risco baixo as taxas de morte pela doença são próximas a zero, isso mostra uma significativa lacuna de conhecimento (Lamartina *et al.*, 2015).

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1 CASUÍSTICA

#### 4.1.1 *Delineamento do estudo*

O presente estudo é caracterizado como estudo observacional, analítico, de coorte retrospectivo.

#### 4.1.2 *Local de realização do estudo*

O estudo foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia Oncológica do INCA, hospital público federal de atenção terciária e referência para tratamento de câncer de tireoide no Brasil.

#### 4.1.3 *Aprovação pelo Comitê de Ética*

O desenho do estudo e seu protocolo foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do INCA - aprovação número 73/09, em 24/08/2009, atendendo às normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que constam na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996.

#### 4.1.4 *Critérios de inclusão*

Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de CDT classificados como de riscos baixo e intermediário para recorrência de doença de acordo com a estratificação de risco proposta pela ATA, submetidos TT e a tratamento com 30 mCi de RAI, acompanhados num período mínimo de 2 anos.

- **Baixo Risco de Recorrência** - Carcinoma papilífero de tireoide (CPT) com ausência de metástases locais ou à distância; ressecção de todo o tumor macroscópico; ausência de invasão loco-regional; ausência de histologia agressiva ou

invasão vascular; cN0 (ausência clínica de linfonodos metastáticos) ou  $\leq 5$  micro-metástases ( $< 2$  mm) na patologia (pN1); carcinoma folicular de tireoide (CFT) intra-tireoidiano, bem diferenciado, com invasão de cápsula mas mínima invasão vascular (até 4 focos) (Haugen *et al.*, 2016).

- **Risco Intermediário de Recorrência** - extensão extra-tireoidiana mínima em tecidos moles peri-tireoidianos; histologia agressiva ou invasão vascular; metástase linfonodal cN1 ou  $> 5$  N1 linfonodos  $< 3$  cm (pN1) (Haugen *et al.*, 2016).

#### **4.1.5 Critérios de exclusão**

Pacientes com idade inferior a 18 anos; pacientes de risco baixo e intermediário que receberam atividades de RAI diferentes de 30 mCi para ART; pacientes submetidos a tireoidectomia subtotal; carcinoma pouco diferenciado, medular ou anaplásico de tireoide; seguimento inferior a 18 meses após a terapia inicial, a menos que um dos desfechos clínicos fosse alcançado antes desse período de tempo.

## **4.2 METODOLOGIA**

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 36 pacientes com CDT tratados com TT e ART com atividade baixa (30 mCi) de RAI entre 2012 e 2016, em acompanhamento por um período mínimo de 2 anos.

A cirurgia inicial foi TT em todos os pacientes. As disseções terapêuticas do pescoço foram realizadas somente para linfadenopatia cervical anormal clinicamente aparente, uma vez que não é a prática da equipe cirúrgica do INCA a realização de disseções profiláticas do pescoço no CDT. A ART foi realizada dentro de dois a seis meses após a cirurgia em todos os pacientes. A terapia com RAI foi administrada após a suspensão do hormônio tireoidiano por 30 dias ou com a administração de TSH recombinante humano (TSHrh) em pacientes selecionados e sob uma dieta pobre em iodo. Foram dosados TSH, nível sérico de Tg e anticorpos anti-Tg (Anti-Tg) pré dose de RAI em todos os pacientes, e uma PCI pós dose ablativa foi realizada cinco a dez dias após a RAI.

### **4.2.1 Acompanhamento**

Os doentes foram usualmente seguidos a cada 6 meses durante o primeiro ano e em intervalos de 6-12 meses a partir daí, a critério do médico assistente, com base no risco individual do doente e no curso clínico da doença. A avaliação de rotina incluiu TSH, Tg, Anti-Tg e US. Nos pacientes nos quais se suspeitava de metástase local ou à distância, outros exames de imagem (TC ou RM) e/ou biópsia (citologia ou histologia) foram realizados conforme necessidade, ampliando a investigação.

### **4.2.2 Estudos de Laboratório**

A Tg sérica foi medida no pós-operatório e durante o acompanhamento em intervalos regulares. Consideramos medidas de Tg no pós-operatório aquelas realizadas no mínimo 6 a 8 semanas após a tireoidectomia, uma vez que a Tg geralmente atinge seu nadir 3 a 4 semanas após a cirurgia (Momesso e Tuttle, 2014; Haugen *et al.*, 2016). A tendência de mudança na dosagem da Tg não estimulada foi avaliada com os mesmos níveis de TSH e definida como: estável, descendente ou ascendente (> 20% acima da linha de base).

No INCa, a partir de 2001 até 2010, a Tg sérica foi quantificada por ensaio imunométrico (Immulite) com uma sensibilidade funcional de 0,2 ng/L, e a partir de 2010 até o presente momento, com uma sensibilidade funcional de 0,1 ng/L.

### **4.2.3 Estratificação de risco e resposta terapêutica**

Os pacientes foram estratificados utilizando o sistema de estratificação de risco ATA 2015 modificado (riscos baixo ou intermediário) (Haugen *et al.*, 2016).

A estratificação dinâmica de risco foi realizada utilizando avaliação da resposta à terapia durante os primeiros dois anos de seguimento, publicada por Tuttle e cols. (Tuttle *et al.*, 2010) e nas últimas diretrizes da ATA (Haugen *et al.*, 2016). A resposta à terapia foi definida como: resposta excelente (Anti-Tg indetectável, imagem negativa e Tg suprimida <0,2 µg/L ou Tg estimulada <1,0 µg/L); resposta indeterminada (achados inespecíficos em estudos de imagem, Tg suprimida detectável <1 µg/L, Tg estimulada detectável <10 µg/L, Anti-Tg estáveis ou em declínio na ausência de

doença bioquímica ou estrutural; resposta bioquímica incompleta (imagem negativa e Tg suprimida  $>1 \mu\text{g/L}$  ou Tg estimulada  $>10 \mu\text{g/L}$  ou Anti-Tg em ascensão); ou resposta estrutural incompleta (evidência estrutural ou funcional de doença, com qualquer nível de Tg ou de Anti-Tg) (Momesso e Tuttle, 2014; Haugen *et al.*, 2016). A análise da Tg foi considerada como se segue: Tg pós-operatória indetectável quando a Tg estava abaixo da sensibilidade funcional do teste para dosagem de Tg usado no momento da cirurgia e, para determinar sua tendência ao longo do tempo, considerou-se: aumento, se ambos os valores de Tg suprimida ou estimulada estavam aumentando; declínio, se ambos estavam em declínio ou se um permaneceu estável e o outro caiu; e estável, se ambos permaneceram estáveis. Naqueles pacientes em que não se repetiu a Tg estimulada ao longo do tempo, apenas a Tg suprimida foi considerada. Todos os pacientes tiveram Tg estimulada pós-operatória mensurada.

#### **4.2.4 Desfechos clínicos finais**

Os desfechos clínicos, num período mínimo de 2 anos, foram definidos como:

- Nenhuma evidência de doença bioquímica com base nos valores de Tg.
- Sem evidência de doença estrutural (SEDE), mesmo com Tg elevada.
- Doença estrutural (DE) recorrente/persistente, definida como: citologia/histologia positiva; linfonodos ou nódulos de leito tireoidiano altamente suspeitos na US (hiper-vascularização, áreas císticas, conteúdo heterogêneo, forma arredondada); ou em imagens altamente suspeitas de doença metastática, independentemente dos valores de Tg.
- Mortalidade específica da doença: morte relacionada ao tumor ou seu tratamento.

Resultados adicionais avaliados: necessidade de terapia adicional durante o acompanhamento (cirurgia e/ou RAI); resultados clínicos após terapia adicional e a tendência de Tg não estimulada após a terapia inicial.

#### **4.2.5 Análise estatística**

Dados são apresentados em percentagem (número) ou média (variação).



## 5 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características clínicas, demográficas, estratificação de risco, manejo inicial e desfecho clínico dos 36 pacientes incluídos na coorte. Considerando-se toda a coorte, TT e ART com baixa atividade de RAI (30 mCi) foram realizadas como terapia inicial em todos os pacientes, o CPT foi a histologia mais comum e a maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 45,6 anos. Extensão extra-tireoidiana (EET) microscópica (mínima) foi observada em 44% da coorte; 33% de multifocalidade, com tamanho médio tumoral de 1,85 cm. Constatou-se invasão vascular em 14% dos pacientes, presença de metástase linfonodal em 5,5%, anticorpos anti-tireoglobulina em 11%, sendo que 44% apresentaram Tg suprimida indetectável após TT. Oitenta e três por cento dos pacientes apresentaram resposta excelente à terapia inicial nos dois primeiros anos de seguimento, 14% resposta indeterminada e 3% resposta bioquímica incompleta.

TABELA 1 – DESCRIÇÃO DA COORTE (n=36)

Idade	45,6 (23-80)
Sexo - Feminino	92% (n=33)
Histologia	
Carcinoma Papilífero de Tireoide	89% (n=32)
Carcinoma Folicular de Tireoide	11% (n=4)
EET mínima	44% (n=16)
Multifocalidade	33% (n=12)
Tamanho (cm)	1,85 (0,4-4,3)
Invasão vascular	14% (n=5)
pN1	5,5% (n=2)
Tg suprimida indetectável pós operatória	44% (n=16)
Anti-Tg positivo	11% (n=4)
Estratificação Risco - ATA 2015	
Baixo	53% (n=19)
Intermediário	47% (n=17)
Alto	0%
Média seguimento (meses)	17,25 (4-40)
Recorrência/persistência doença estrutural	0%
Terapia Adicional	0%
Resposta à terapia – primeiros 2 anos de seguimento	
Excelente	83% (n=30)
Indeterminada	14% (n=5)
Bioquímica Incompleta	3% (n=1)
Estrutural Incompleta	0%

*Continua*

Tendência Tg (suprimida e/ou estimulada) ao longo do seguimento - Diminuição	75% (n=27)
<i>Status</i> clínico ao final seguimento	
SED sem terapia adicional	100% (n=36)
Mortes doença relacionada	0%

Dados são apresentados em percentagem (número) ou média (variação). EET: extensão extra-tireoidiana microscópica, pN1: metástase linfonodal, Tg: tireoglobulina, Anti-Tg: anticorpo anti-Tg, ATA: American Thyroid Association, SED: sem evidência de doença

Analisando-se a resposta à terapia de acordo com a categoria de risco, 84% (n=16) dos pacientes de risco baixo (n=19) apresentaram resposta excelente à terapia nos dois primeiros anos de seguimento e 16% (n=3) resposta indeterminada (TABELA 2). Sexo feminino e CPT foram vistos com maior frequência nesta categoria de risco, bem como não apresentaram metástase linfonodal ou EET, independente da resposta à terapia apresentada.

TABELA 2 - RESPOSTA À TERAPIA EM PACIENTES DE BAIXO RISCO (n=19)

Pacientes Baixo Risco	Excelente 84% (n=16)	Indeterminada 16% (n=3)
Idade (anos)	48 (23-80)	54 (34-64)
Sexo – Feminino	94% (n=15)	67% (n=2)
Histologia - CPT	81% (n=13)	100% (n=3)
Tamanho (cm)	2,5 (0,4-4,3)	1.0 (0.6-1,5)
pN1	0%	0%
EET mínima	0%	0%

Dados são apresentados em percentagem (número) ou média (variação). CPT: carcinoma papilífero de tireoide, pN1: metástase linfonodal, EET: extensão extra-tireoidiana

Quanto à resposta ao tratamento em pacientes classificados como de risco intermediário (n=17), observou-se excelente resposta em 82% (n=14) pacientes, resposta indeterminada em 12% (n=2) e resposta bioquímica incompleta em 6% (n=1) dos pacientes (TABELA 3). CPT foi a histologia mais comum e a maioria dos pacientes eram do sexo feminino também nesta categoria de risco, sendo que a presença de metástase linfonodal no momento do diagnóstico foi encontrada apenas em 2 de 14 pacientes com resposta excelente. Em contrapartida, EET microscópica (mínima) foi encontrada em 100% dos pacientes, independente da resposta à terapia apresentada.

TABELA 3 - RESPOSTA À TERAPIA EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO (n=17)

Pacientes Risco Intermediário	Excelente 82% (n=14)	Indeterminada 12% (n=2)	Bioquímica Incompleta 6% (n=1)
Idade (anos)	42 (31-60)	31 (26-36)	57
Sexo - Feminino	93% (13)	100% (n=2)	100% (n=1)
Histologia - CPT	93% (n=13)	100% (n=2)	100% (n=1)
Tamanho (cm)	1.4 (0.6-3.0)	1,25 (0.7-1.8)	1.7
pN1	14% (n=2)	0%	0%
EET mínima	100% (n=14)	100% (n=2)	100% (n=1)

Dados são apresentados em percentagem (número) ou média (variação). CPT: carcinoma papilífero de tireoide, pN1: metástase linfonodal, EET: extensão extra-tireoidiana

A tendência de Tg ao longo do seguimento foi de decréscimo em 75% da coorte, sendo que 100% dos pacientes apresentaram-se sem evidência clínica de doença (SED) ao final do seguimento. Não houve recorrência/persistência da doença, necessidade de terapia adicional ou casos de morte doença específica durante o período de seguimento, o qual qual foi em média de 17,25 meses (4-40 meses).

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que na amostra de pacientes estudada, a maioria (83%) dos pacientes com CDT, submetidos a TT e ART com 30 mCi de RAI, apresentaram excelente resposta ao tratamento, a qual pôde ser prevista pelos valores iniciais (Tg suprimida indetectável pós operatória) e pelo comportamento/tendência da Tg, analisados como preditores de seguimento livre de doença. Além disso, quando se analisa os pacientes de acordo com sua categoria de risco de recorrência/persistência de doença, uma resposta excelente à terapia inicial foi também observada na maioria deles (84% nos pacientes de risco baixo e 82% naqueles de risco intermediário); mesmo assim os paciente com resposta indeterminada e bioquímica incompleta numa primeira avaliação, apresentaram-se sem evidência clínica de doença ao final do seguimento.

Estudos anteriores, como o HiLo (“Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer”) (Mallick *et al.*, 2012) e ESTIMABL (“Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer”) (Schlumberger *et al.*, 2012), demonstraram que atividades baixas de RAI, de 30 mCi, são eficazes para a ART em pacientes de risco baixo e intermediário. Ambos, HiLo e ESTIMABL, demonstraram também que baixa atividade de RAI foi preferível pela menor exposição à radiação, menor probabilidade de desenvolver um segundo tumor primário (Iyer *et al.*, 2011; Cho *et al.*, 2015) e menor incidência de efeitos colaterais (Molinari *et al.*, 2013). Frise-se que o primeiro incluiu pacientes de risco intermediário e que o segundo, incluiu somente pacientes de risco baixo. Concluiu-se que não está claro que a administração de RAI provoca qualquer benefício aos pacientes com CDT de risco baixo após ressecção cirúrgica completa (Schlumberger *et al.*, 2012); além da análise das taxas de sucesso na ablação em 6 a 9 meses, efeitos adversos, qualidade de vida e período de hospitalização (Mallick *et al.*, 2012).

Neste sentido, Welsh e cols. (Welsh *et al.*, 2013) não mostraram diferença significativa de sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre os pacientes que receberam baixas doses de iodo para ART e àqueles que receberam altas doses após o insucesso da baixa dose.

Dois outros estudos randomizados com baixas doses de iodo fornecem dados de longo tempo de seguimento. O estudo de Mäenpää e cols. (Maenpaa *et al.*,

2008), citado por Kukulska (Kukulska *et al.*, 2010) e por Welsh (Welsh *et al.*, 2013), restou sem significância na sobrevida livre de doença entre pacientes com CDT randomizados para baixa dose (30 mCi) ou alta dose (100 mCi) de iodo. Kukulska e cols. (Kukulska *et al.*, 2010) não observaram diferenças significativas de eficácia entre as três diferentes atividades (30, 60 e 100 mCi) de RAI, após 5 anos de seguimento, entre os pacientes classificados como de risco baixo com CDT submetidos a TT e dissecação cervical de linfonodo.

O estudo de Mujammami e cols. (Mujammami *et al.*, 2016) sumariza os resultados de seis outros estudos descrevendo os desfechos clínicos de pacientes com CDT durante longo intervalo de tempo com vigilância ativa após ART com 30 mCi de RAI, concluindo que a resposta à ablação foi frequentemente considerada excelente e que as taxas de remissão num longo período de seguimento podem ser consideradas como altas; o que se reproduz através dos resultados apresentados no presente estudo, embora com um número modesto de pacientes. Logo, constatou-se que os pacientes responderam igualmente bem à baixa atividade de iodo para ART, e a categoria de risco não foi significativa para prever remissão de doença (Mujammami *et al.*, 2016).

Castagna e cols. (Castagna *et al.*, 2013) em 2013 forneceu a primeira evidência que em CDT, pacientes de risco intermediário, altas atividades para ART não têm vantagem sobre baixas atividades. Da mesma maneira, Rosário e cols. (Rosario e Calsolari, 2014) demonstraram que uma atividade de 30 mCi foi efetiva para ablação tireoidiana em pacientes com estágio T3 e/ou N1 no CPT (risco intermediário).

No presente estudo, 100% dos pacientes de risco intermediário, apresentavam EET microscópica (mínima), motivo pelo qual foram assim classificados. Independentemente da resposta ao tratamento instituído, tais pacientes não apresentaram recorrência/persistência de doença. A maioria dos estudos não mostra que a invasão microscópica extra-tireoidiana isolada aumenta significativamente a recorrência como um fator independente (Lamartina *et al.*, 2015). Além disso, a recomendação mais recente é evitar ART na maioria dos pacientes quando este é o único motivo para tanto (Lamartina *et al.*, 2015; Haugen *et al.*, 2016). No presente estudo, a EET microscópica não teve impacto na resposta à terapia inicial no grupo de risco intermediário, provavelmente sendo apenas um fator que influenciou na decisão de realizar ART, especialmente à época.

Depreende-se dos dados apresentados que 75% de toda a coorte apresentou diminuição dos valores de Tg ao longo do seguimento, sendo que 44% dos pacientes já apresentavam Tg suprimida indetectável pós operatória, sendo que no final do acompanhamento, toda a coorte apresentou-se sem evidência clínica de doença e sem necessidade de terapia adicional. No estudo de Mujammami e cols. (Mujammami *et al.*, 2016), os níveis de Tg pré-dose ablativa e a resposta bioquímica à terapia primária previram resultados favoráveis. A maioria dos pacientes que apresentavam níveis elevados de Tg pré-dose e respostas incompletas ou indeterminadas progrediram para níveis indetectáveis de Tg sem tratamento adicional (Mujammami *et al.*, 2016).

Em estudo de Rosario e cols. (Rosario e Calsolari, 2014) verificou-se que somente poucos pacientes tiveram Tg ou anticorpos positivos ao final do seguimento, os quais baixaram ao longo do tempo, corroborando a redução dos mesmos como um conhecido fator preditor de sobrevida livre de doença. Os dados de Molinaro e cols. (Molinaro *et al.*, 2013) e os achados de Mujammami (Mujammami *et al.*, 2016), mostram que um baixo nível de Tg estimulada pré dose ablativa predizem uma baixa taxa de recorrência. Por outro lado, Brassard e cols. (Brassard *et al.*, 2011) também verificou que medidas iniciais de Tg serviram para predizer recorrência a longo prazo com excelente especificidade, concluindo que, com base na mesmo, o estímulo do TSH pode ser evitado.

Os estudos atuais de Tg de segunda geração (0,05-0,1 ng/ml) mostraram que os pacientes com CDT de risco baixo com Tg basal indetectável raramente recorrem (Nakabashi *et al.*, 2014). A sensibilidade e valor preditivo negativo da Tg de segunda geração somada a US chegam a 93 e 99%, respectivamente. Tg basal mensurada com ensaio de segunda geração e US, usados juntos, são equivalentes a TgE em identificar metástases em pacientes com CDT de risco de recorrência baixo ou intermediário (Nakabashi *et al.*, 2014). Trimboli e cols. (Trimboli *et al.*, 2013) e Giovanella e cols. (Giovanella *et al.*, 2014) também confirmaram que a Tg basal pelo ensaio de segunda geração pode evitar a realização de TgE (Nakabashi *et al.*, 2014).

Outros achados em pacientes não tratados com RAI, mostraram que o declínio ou a estabilidade da Tg suprimida foi de bom prognóstico (Vaisman, Shaha, *et al.*, 2011; Durante *et al.*, 2012; Vaisman *et al.*, 2013). A melhor resposta nos dois primeiros anos de acompanhamento é comparável àquela em qualquer momento no seguimento total desses pacientes (Lamartina *et al.*, 2015). No estudo de Momesso e

cols. (Momesso *et al.*, 2016) não houve mortalidade específica pela doença e as taxas de recorrência/persistência de doença estrutural foram baixas. O presente estudo mostrou igualmente que 100% dos pacientes permaneceram sem evidência clínica de doença (SED) no final do seguimento. Não houve necessidade de terapia adicional ou casos de morte pela doença.

Neste sentido, Vaisman e cols. (Vaisman *et al.*, 2012), concluíram que pacientes com resposta bioquímica incompleta podem evoluir para resposta excelente, sem terapia adicional além da supressão de TSH com LT4. Da mesma forma, Momesso e cols. (Momesso *et al.*, 2016) mostraram que mesmo pacientes com resposta indeterminada à terapia apresentaram um bom prognóstico, sem evidência de doença estrutural durante o seguimento, podendo ser observados de forma conservadora (Durante *et al.*, 2012; Padovani *et al.*, 2012; Momesso e Tuttle, 2014).

Muitos estudos têm demonstrado que a Tg sérica pode declinar por muitos anos após tratamento com TT e RAI. Um melhor entendimento do período de tempo esperado para o nadir de Tg, após terapia inicial, pode evitar testes diagnósticos e terapias empíricas desnecessários. Esses pacientes provavelmente irão desenvolver valores de Tg indetectáveis apenas com observação (Padovani *et al.*, 2012). Neste sentido, no estudo de Padovani e cols., os autores sugerem ser razoável resistir à terapias adicionais por ao menos 12-18 meses em pacientes com valores de Tg persistentemente baixos sem evidência de doença estrutural. A sobrevida em 10 anos nesse grupo de pacientes é próxima de 100% (Vaisman, Tala, *et al.*, 2011; Padovani *et al.*, 2012). Por isso, observação cautelosa de 12-24 meses pode ser prudente para identificar aqueles pacientes que estão tardiamente evoluindo para uma resposta excelente à terapia (Padovani *et al.*, 2012). Ainda, no estudo de Durante e cols. (Durante *et al.*, 2012), em 98,7% dos casos o valor de Tg permaneceu estável ou diminuiu espontaneamente ao longo do tempo. Todos esses pacientes permaneceram livres de doença, concluindo que seus níveis tornaram-se indetectáveis dentro de 5-7 anos após tireoidectomia.

No estudo de Janovsky e cols. (Janovsky *et al.*, 2016), os autores concluíram que uma excelente resposta ao tratamento pode ser confirmada pela tendência dos níveis de Tg e imagem da US, sendo estas as melhores abordagens de acompanhamento. Eles demonstraram que o uso do RAI apenas objetivando a negatificação dos níveis de Tg, para facilitar o seguimento desses pacientes, é desnecessária. A tendência dos valores da Tg sérica durante o seguimento é fator determinante para

definição terapêutica, como outros também demonstraram (Padovani *et al.*, 2012; Nakabashi *et al.*, 2014; Janovsky *et al.*, 2016; Momesso *et al.*, 2016). No estudo citado, o comportamento da Tg foi se estabilizar ou diminuir, independentemente do nível inicial de Tg suprimida, TgE ou captação à PCI. Segundo os autores, o seguimento consiste em dosagens anuais de Tg sérica em uso de LT4. A realização anual de US pode ser inclusive postergada para cada 2-3 anos, como já sugerido em outros trabalhos (Momesso e Tuttle, 2014; Janovsky *et al.*, 2016). Logo, a evolução dos níveis da Tg durante o seguimento (ascensão, declínio ou estabilidade) é o fator determinante para reclassificação de resposta ao tratamento e consequente definição da conduta a ser adotada (Janovsky *et al.*, 2016). O acompanhamento com tais exames também é defendido por Padovani (Padovani *et al.*, 2012) para acessar a eficácia da terapia inicial e guiar o manejo subsequente.

Com base no exposto acima, deve-se enfatizar que a tendência da Tg é altamente preditora de seguimento livre de doença. Webb e cols. (Webb *et al.*, 2012) examinaram o valor preditivo de uma única dosagem de Tg pós-operatória como um *status* subsequente livre de doença. Concluíram que esta avaliação é uma ferramenta não dispendiosa, com um alto valor preditivo negativo, a qual inclusive poderia ser usada para selecionar pacientes não candidatos à ART (Webb *et al.*, 2012; Haugen *et al.*, 2016).

Deve-se notar que o presente trabalho tem algumas limitações. Como é um estudo retrospectivo e não randomizado, pode ter ocorrido um viés de seleção baseado na decisão do médico assistente para indicar ART com dose baixa de RAI (30 mCi). Além disso, o número de pacientes analisados não se mostra expressivo. Ainda, houve mudanças na tecnologia da US e nos ensaios de Tg, como mencionado anteriormente, que poderiam interferir na classificação de resposta à terapia inicial. No entanto, os desfechos mais relevantes clinicamente, que são recorrência e resposta estrutural incompleta, são menos influenciados pelos valores de Tg. Outra importante limitação é o período de acompanhamento. Como já se sabe, a maioria das recorrências ocorrem com os primeiros 2-5 anos. No entanto, algumas delas podem ocorrer mais tarde. Estudos prospectivos adicionais e com períodos de acompanhamento mais longos são necessários para validar os presentes achados.



## 7 CONCLUSÕES

1. Através da avaliação dos desfechos clínicos analisados, o presente estudo demonstrou que em pacientes com CDT de risco baixo e intermediário devidamente selecionados, uma resposta excelente ao tratamento com TT e ART com 30 mCi de RAI foi observada na maioria (83%) dos pacientes. Este dado se reproduz quando analisados separadamente de acordo com sua categoria inicial de risco de recorrência/persistência de doença.

2. Como desfecho secundário, nesses pacientes, uma excelente resposta ao tratamento pôde ser prevista pelos valores de Tg suprimida indetectável pós operatória. A tendência/evolução/comportamento dos valores de Tg ao longo do seguimento, podem ser analisados como preditores de seguimento livre de doença.

## REFERÊNCIAS

BRASSARD, M. et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 5, p. 1352-9, May 2011.

BRITO, J. P.; HAY, I. D.; MORRIS, J. C. Low risk papillary thyroid cancer. **BMJ**, v. 348, p. g3045, Jun 16 2014.

BRITO, J. P.; MORRIS, J. C.; MONTORI, V. M. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. **BMJ**, v. 347, p. f4706, Aug 27 2013.

CANO-PALOMARES, A. et al. Response to initial therapy of differentiated thyroid cancer predicts the long-term outcome better than classical risk stratification systems. **Int J Endocrinol**, v. 2014, p. 591285, 2014.

CASTAGNA, M. G. et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. **Eur J Endocrinol**, v. 169, n. 1, p. 23-9, Jul 2013.

CHO, Y. Y. et al. Elevated risks of subsequent primary malignancies in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. **Cancer**, v. 121, n. 2, p. 259-68, Jan 15 2015.

CREACH, K. M. et al. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. **ISRN Endocrinol**, v. 2012, p. 816386, 2012.

DURANTE, C. et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 8, p. 2748-53, Aug 2012.

DURANTE, C. et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 2, p. 636-42, Feb 2013.

GIOVANELLA, L. et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 2, p. 440-7, Feb 2014.

HAUGEN, B. R. 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**, v. 26, n. 1, p. 1-133, Jan 2016.

ITO, Y. et al. Increasing incidence of thyroid cancer: controversies explored. **Nat Rev Endocrinol**, v. 9, n. 3, p. 178-84, Mar 2013.

IYER, N. G. et al. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. **Cancer**, v. 117, n. 19, p. 4439-46, Oct 01 2011.

JANOVSKY, C. C. et al. A Prospective Study Showing an Excellent Response of Patients with Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Who Did Not Undergo Radioiodine Remnant Ablation after Total Thyroidectomy. **Eur Thyroid J**, v. 5, n. 1, p. 44-9, Mar 2016.

KUKULSKA, A. et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. **Thyroid Res**, v. 3, n. 1, p. 9, Nov 01 2010.

LAMARTINA, L. et al. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 5, p. 1748-61, May 2015.

MAENPAA, H. O. et al. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. **PLoS One**, v. 3, n. 4, p. e1885, Apr 02 2008.

MALANDRINO, P. et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 6, p. 1703-9, Jun 2011.

MALLICK, U. et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. **N Engl J Med**, v. 366, n. 18, p. 1674-85, May 03 2012.

MOLINARO, E. et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity (1)(3)(1)I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 7, p. 2693-700, Jul 2013.

MOMESSO, D. P.; TUTTLE, R. M. Update on differentiated thyroid cancer staging. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 43, n. 2, p. 401-21, Jun 2014.

MOMESSO, D. P. et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 7, p. 2692-700, Jul 2016.

MUJAMMAMI, M. et al. Long-Term Outcomes of Patients with Papillary Thyroid Cancer Undergoing Remnant Ablation with 30 milliCuries Radioiodine. **Thyroid**, v. 26, n. 7, p. 951-8, Jul 2016.

NAKABASHI, C. C. et al. Basal serum thyroglobulin measured by a second-generation assay is equivalent to stimulated thyroglobulin in identifying metastases in patients with differentiated thyroid cancer with low or intermediate risk of recurrence. **Eur Thyroid J**, v. 3, n. 1, p. 43-50, Mar 2014.

PADOVANI, R. P. et al. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 22, n. 8, p. 778-83, Aug 2012.

PAPALEONTIOU, M. et al. Factors that influence radioactive iodine use for thyroid cancer. **Thyroid**, v. 23, n. 2, p. 219-24, Feb 2013.

RANDOLPH, G. W. et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. **Thyroid**, v. 22, n. 11, p. 1144-52, Nov 2012.

ROSARIO, P. W.; CALSOLARI, M. R. Thyroid ablation with 1.1 GBq (30 mCi) iodine-131 in patients with papillary thyroid carcinoma at intermediate risk for recurrence. **Thyroid**, v. 24, n. 5, p. 826-31, May 2014.

ROSARIO, P. W. et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57, n. 4, p. 240-64, Jun 2013.

RUBINO, C. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. **Br J Cancer**, v. 89, n. 9, p. 1638-44, Nov 03 2003.

SCHLUMBERGER, M. et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. **N Engl J Med**, v. 366, n. 18, p. 1663-73, May 03 2012.

SCHVARTZ, C. et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 5, p. 1526-35, May 2012.

TRIMBOLI, P. et al. High sensitive thyroglobulin assay on thyroxine therapy: can it avoid stimulation test in low and high risk differentiated thyroid carcinoma patients? **Horm Metab Res**, v. 45, n. 9, p. 664-8, Sep 2013.

TUTTLE, R. M.; SABRA, M. M. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a practical approach to clinical decision making. **Oral Oncol**, v. 49, n. 7, p. 676-83, Jul 2013.

TUTTLE, R. M. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. **Thyroid**, v. 20, n. 12, p. 1341-9, Dec 2010.

VAISMAN, F. et al. Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm. **J Thyroid Res**, v. 2013, p. 398194, 2013.

VAISMAN, F. et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 77, n. 1, p. 132-8, Jul 2012.

VAISMAN, F. et al. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 75, n. 1, p. 112-9, Jul 2011.

VAISMAN, F. et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. **Thyroid**, v. 21, n. 12, p. 1317-22, Dec 2011.

WANG, L. Y.; GANLY, I. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management. **Future Oncol**, v. 12, n. 7, p. 981-94, Apr 2016.

WEBB, R. C. et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 8, p. 2754-63, Aug 2012.

WELSH, L. et al. Long-term outcomes following low-dose radioiodide ablation for differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 5, p. 1819-25, May 2013.

ZETTINIG, G. et al. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 29, n. 11, p. 1428-32, Nov 2002.

ZHANG, H. et al. Postoperative radioactive iodine-131 ablation is not necessary among patients with intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma: a population-based study. **Hell J Nucl Med**, v. 20, n. 1, p. 3-10, Jan-Apr 201

**ANEXO - FICHA DE COLETA DE DADOS****PACIENTE:** \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Pront.: \_\_\_\_\_

Ano Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Idade Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Segundo tu 1º: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: ( ) Antes ( ) Depois

Qual: \_\_\_\_\_

**TUMOR:****Estadiamento (TNM):** \_\_\_\_\_

Tipo histológico do tu:

( ) Papilífero ( ) Folicular ( ) PD

Variante: \_\_\_\_\_

Tamanho &gt; nódulo: \_\_\_\_\_

ETE/EEC: ( ) Sim ( ) Não

Multifocal: ( ) Sim ( ) Não

Linfonodos: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Número: \_\_\_\_\_

Localização: \_\_\_\_\_

Invasão vascular/linfática:

( ) Sim ( ) Não

( ) não informado

Metástase a dist. ao diagnóstico:

( ) Sim ( ) Não

Se sim, onde: \_\_\_\_\_

**CIRURGIA (data):** \_\_\_\_\_

( ) TT ( ) TT em dois tempos

**EXAMES (definição conduta):**

PAAF (data): \_\_\_\_\_

US pós op (data): \_\_\_\_\_

Cintilografia: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, captação pré DT: \_\_\_\_\_

PCI pré dose: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, captação:

( ) leito tireoidiano

( ) cervical fora do leito tireoidiano

( ) metástase a distância

( ) negativa

**TG/ANTI-TG pós TT:**

Tg estim: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

Tg supr: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

Anti-Tg: ( ) Posit ( ) Neg

Se positivo: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

**IDO/PCI - pós dose/controle:**

Dose Iodo: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: \_\_\_\_\_ mCi

RPDT (data): \_\_\_\_\_

Captação:

( ) leito tireoidiano

( ) cervical fora do leito tireoidiano

( ) metástase a distância

( ) negativa

PCI controle (data): \_\_\_\_\_

Captação:

( ) leito tireoidiano

( ) cervical fora do leito tireoidiano

( ) metástase a distância

( ) negativo

**EXAMES - 1º Follow up**

US (data): \_\_\_\_\_

Tg pós dose supr: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

Tg pós dose estim: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

Anti-Tg:      Posit      Neg

Se positivo: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

Outros Exames Imagem (data): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**COMPLICAÇÕES DA RADIOIODOTERAPIA e/ou TT:**Pós iodo:      Sim      Não

Se sim, quais:

 Menopausa precoce Sialadenite Xeroftalmia Lacrimejamento Outras: \_\_\_\_\_Outros tumores:  Sim      Não

Se sim, quais: \_\_\_\_\_

Tempo livre de doença: \_\_\_\_\_

Complicações após TT:

 Sim      Não

Se sim, quais:

 Hipoparatiroidismo:      T      P Lesão nervo laringeorecorrente:  unilateral      bilateral

---

 Outras: \_\_\_\_\_**RECORRÊNCIA:** Sim      Não

Se sim, onde:

- Leito tireoidiano  
 Linfonodos cervicais  
 Pulmão  
 Osso  
 Outros: \_\_\_\_\_

**Follow up Total:** \_\_\_\_\_(meses)

Tempo livre de doença (tempo até a recorrência): \_\_\_\_\_(meses)

Terapia adicional:  Sim  Não

Se sim, qual:

- Esvaziamento cervical  
 Iodo  Rxt  Cx

Tempo até terapia adicional: \_\_\_\_\_

Curva de Tg ou anti-Tg:

- Estável  ↑  ↓

**Última consulta (data):** \_\_\_\_\_

Tg: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

---

Anti-Tg:  Posit  Neg

Se positivo: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

US (data): \_\_\_\_\_

---

Outros exames imagem(data): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**STATUS FINAL:**

SEDE: \_\_\_\_\_

SEDE - terapia adicional: \_\_\_\_\_

Persistente: \_\_\_\_\_

Morte: \_\_\_\_\_