



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow
em Endocrinologia em Oncologia**

SIMONE BASSO LOCATELLI

**RECORRÊNCIA ESTRUTURAL PRECOCE EM PACIENTES COM CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIREÓIDE DE RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO TRATADOS
COM TIREOIDECTOMIA COM OU SEM TERAPIA ADJUVANTE COM ¹³¹I**

**Rio de Janeiro
2023**

SIMONE BASSO LOCATELLI

**RECORRÊNCIA ESTRUTURAL PRECOCE EM PACIENTES COM CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIREOIDE DE RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO TRATADOS
COM TIREOIDECTOMIA COM OU SEM TERAPIA ADJUVANTE COM ¹³¹I**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Nacional de Câncer como
requisito parcial para a conclusão do Curso de
Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em
Endocrinologia em Oncologia

Orientadora: Dra. Fernanda Accioly de
Andrade

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro
2023

L811r Locatelli, Simone Basso.

Recorrência estrutural precoce em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia com ou sem terapia adjuvante com ¹³¹I. / Simone Basso Locatelli. – Rio de Janeiro, 2023.
30 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientadora: Dr^a. Fernanda Accioly de Andrade.

1. Neoplasias da Glândula Tireoide. 2. Grau de Risco. 3. Radioisótopos do Iodo.
4. Recidiva. I. Andrade, Fernanda Accioly de (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer.
III. Título.

CDD 616. 994 44

Catálogo na fonte
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA
Kátia Simões CRB7/5952

SIMONE BASSO LOCATELLI

Recorrência estrutural precoce em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia com ou sem terapia adjuvante com ¹³¹I

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia

Aprovada em: 01 / 03 / 2023
Banca examinadora:



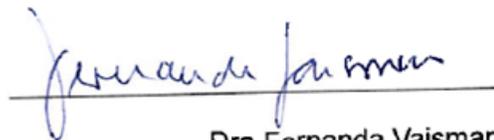
Dra Fernanda Accioly de Andrade



Dr Paulo Alonso Garcia Alves Junior



Dr Daniel Alves Bulzico



Dra Fernanda Vaisman

Rio de Janeiro
2023

RESUMO

LOCATELLI, Simone Basso. **Recorrência estrutural precoce em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia com ou sem terapia adjuvante com ^{131}I** . Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2023.

Com o aumento do diagnóstico dos casos de câncer diferenciado de tireoide, em sua maioria com elevadas taxas de sobrevida, torna-se importante o conhecimento de fatores que reduzam os casos de recorrência ou persistência de doença. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a recorrência estrutural precoce e/ou persistência de doença em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo ou intermediário de recorrência, submetidos à tireoidectomia com ou sem tratamento dose baixa de radioiodo (30 mCi). Além disso, foram avaliados outros desfechos: recorrência e/ou persistência de doença após 5 anos do tratamento inicial, comportamento de marcadores tumorais, resposta final ao tratamento, necessidade de terapia adicional e a diferença nos desfechos em pacientes que receberam tratamento com radioiodo em preparos com TSH recombinante ou hipotireoidismo endógeno. No total, 224 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia total associada ou não ao tratamento com radioiodo 30 mCi foram incluídos. Dos 224 participantes, a maioria era do sexo feminino e com diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide; 57 foram submetidos à tireoidectomia total e radioiodoterapia e 167 à tireoidectomia total isolada. O grupo que recebeu radioiodoterapia tinha uma proporção maior de pacientes com extensão extratireoidiana mínima. A recorrência e/ou persistência de doença foi de 5,88% nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de baixo risco que receberam radioiodoterapia e não houve nenhum caso no grupo que não recebeu radioiodoterapia ($p=0,14$). Nos pacientes de risco intermediário, a recorrência e/ou persistência de doença foi de 10% no grupo que recebeu radioiodoterapia e de 3,17% no grupo que não recebeu radioiodo ($p=0,2$). Não foram encontradas diferenças nas taxas de recorrência e/ou persistência de doença nos pacientes que receberam radioiodoterapia, quando comparado o preparo utilizado para o tratamento. Esse estudo mostra que, quando adequadamente selecionados, pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário submetidos à tireoidectomia total, parece não haver benefício do tratamento adicional com radioiodoterapia.

Palavras-chave: carcinoma diferenciado de tireoide; risco baixo e intermediário; radioiodoterapia; recorrência de doença

ABSTRACT

LOCATELLI, Simone Basso. **Precocious structural recurrence in patients with low and intermediate risk differentiated thyroid carcinoma treated with total thyroidectomy with or without adjuvant therapy with ^{131}I** . Final paper (Fellowship in Endocrinology-Oncology) – Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2023.

With the increasing diagnosis of cases of differentiated thyroid cancer, mostly with elevated survival, the knowledge of factors that can reduce the recurrence or persistence of the disease is important. The main objective of this study was to evaluate the precocious structural recurrence or the persistence of the disease in patients with differentiated thyroid cancer with low or intermediate risk of recurrence, treated with thyroidectomy with or without radiodine therapy with low dose (30 mCi). Furthermore, other outcomes were analyzed: recurrence and/or persistence of disease 5 years after initial treatment, the behavior of tumor markers, the final response to treatment, the necessity of additional treatment and the difference in outcomes in patients treated with radiodine therapy in concern with the preparing (recombinant TSH versus endogenous hypothyroidism). 224 patients with differentiated thyroid cancer with low and intermediate risk treated with total thyroidectomy associated or not to radiodine therapy (30 mCi) were included. Of the 224 patients, most were female and the diagnosis of papillary thyroid cancer was the most common; 57 patients were submitted to total thyroidectomy and radiodine therapy and 167 to total thyroidectomy only. The group that received radiodine therapy had a higher proportion of patients with microscopic extrathyroidal extension. The recurrence or persistence of disease was 5.88% in patients with differentiated thyroid cancer with low risk the received radiodine therapy and there was no case in the group that didn't receive radiodine therapy ($p=0.14$). In patients with intermediate risk, the recurrence or persistence of disease was 10% in the group that received radiodine therapy and 3.17% in the group that didn't receive radiodine therapy ($p=0.2$). There were no differences in the rates of recurrence or persistence of disease in patients treated with radiodine therapy, when comparing the preparing used to the treatment. This study shows that, when properly selected, patients with differentiated thyroid cancer with low and intermediate risk treated with total thyroidectomy, it seems to exist no benefit of additional treatment with radiodine therapy.

Keywords: differentiated thyroid cancer; low and intermediate risk; radiodine therapy; recurrence of disease

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| INTRODUÇÃO | 1 |
| OBJETIVOS | 4 |
| OBJETIVO PRINCIPAL | 4 |
| OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 4 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 5 |
| ANÁLISE ESTATÍSTICA | 7 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 7 |
| RESULTADOS | 8 |
| DISCUSSÃO | 15 |
| CONCLUSÃO | 18 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 19 |
| ANEXOS | 21 |

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico do carcinoma de tireoide vem aumentando ao longo dos últimos anos, principalmente pela maior disponibilidade e acurácia dos métodos de imagem, em especial a ultrassonografia. De acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil, estima-se que entre os anos de 2023 e 2025, serão diagnosticados aproximadamente 49.980 novos casos de câncer de tireoide no país (1). O aumento na incidência de novos casos vem sendo relatada também em outros países (2).

O principal diagnóstico dentre os tipos de câncer de tireoide é o de carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), representado pelo carcinoma papilífero, carcinoma folicular e carcinoma de células oncocíticas, sendo o primeiro o mais frequente (3). A maioria dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide é classificada como estágio I de doença (4) e como baixo ou intermediário risco de recorrência (3,5). Nesses casos, a mortalidade relacionada à doença é muito baixa, com taxa de sobrevida em 10 anos em pacientes com estágio I próxima à 100% (4). Com isso, a prevenção da recorrência de doença torna-se a principal preocupação (5).

Durante os últimos anos uma ampla discussão vem sendo realizada sobre qual a melhor proposta de tratamento e acompanhamento dos pacientes com CDT classificados como risco baixo ou intermediário. O tratamento proposto inicialmente para esses pacientes incluía a realização da tireoidectomia e radioiodoterapia (RIT). Após a tireoidectomia total, o tratamento com ^{131}I pode ser realizado com o intuito de ablação de tecido remanescente, para facilitar o controle da doença e seguimento dos pacientes; para adjuvância, a fim de reduzir o risco de recorrência; ou para tratamento de doença conhecida (6-8).

No entanto, o tratamento com iodo não é isento de efeitos colaterais, que podem ser transitórios ou permanentes, e de curto ou longo prazo. Dentre esses efeitos colaterais, estão náuseas, vômitos, sialoadenite, alterações nas glândulas lacrimais, supressão da medula óssea, disfunção gonadal e risco aumentado de doença maligna, como carcinoma de glândula salivar e leucemia (3,8-10). É preciso levar em consideração que em muitos centros não há a disponibilidade do uso do TSH recombinante (TSHr), fazendo com que seja necessária a suspensão do hormônio tireoidiano previamente à

realização do tratamento com radioiodo. Nesses casos, o paciente se mantém por algumas semanas em hipotireoidismo, acarretando piora na qualidade de vida e possível redução de capacidade laboral (8). Além dos riscos representados para o paciente, o custo do tratamento deve ser avaliado, sendo necessário levar em conta os custos do uso do TSHr, do tratamento com ^{131}I e da necessidade de hospitalização em caso de uso de doses elevadas de radioiodo (8).

Em pacientes classificados como alto risco de recorrência (3), o tratamento com RIT é utilizado para tratar as lesões remanescentes, reduzir o risco de recorrência, aumentar a sobrevida livre de doença e reduzir a mortalidade relacionada ao câncer (5,8). Porém, quando se trata de pacientes de risco baixo e intermediário, é discutível o benefício do tratamento adjuvante com radioiodo na redução do risco de recorrência. Diante do discutível benefício da RIT em pacientes com risco baixo e intermediário, diversos estudos foram realizados para avaliar o uso de doses menores de ^{131}I nesses pacientes e relacionar com a recorrência de doença.

Dados de Londoño *et al.* mostraram que aproximadamente 80% dos pacientes analisados, com CDT de baixo risco de recorrência, atingiram resposta completa ao tratamento com dose baixa de ^{131}I (30 mCi) (7). O estudo HiLo mostrou que o tratamento com dose baixa de radioiodo (30 mCi) em pacientes com CDT de risco baixo e intermediário não levou ao aumento na taxa de recorrência de doença, quando comparado aos pacientes submetidos ao tratamento com 100 mCi de radioiodo, considerando um tempo médio de seguimento de 6,5 anos (11).

Quando se trata de facilitar o acompanhamento dos pacientes submetidos à tireoidectomia total, o uso do tratamento ablativo com radioiodo também é controverso. Durante *et al.* observou em seu estudo, que 60% dos pacientes que não realizaram terapia adjuvante com radioiodo atingiram valores de tireoglobulina (Tg) $< 0,2$ ng/mL em um período de 1 ano após a tireoidectomia (12). Os níveis de anti-tireoglobulina (Anti-Tg) também decaem ao longo do tempo, como mostra o estudo de Bueno *et al.* Neste estudo, que avaliou o impacto da RIT na queda dos níveis de Anti-Tg, verificou-se que os níveis de Anti-Tg eram indetectáveis após uma mediana de 16 meses em pacientes submetidos à tireoidectomia total associada à RIT e de 11 meses nos pacientes submetidos à tireoidectomia total isolada (13).

Sendo assim, a proposta deste estudo é avaliar a recorrência estrutural precoce e/ou persistência de doença, detectadas dentro dos dois primeiros anos após realização da tireoidectomia total, comparando os pacientes que foram submetidos à RIT com 30 mCi após o tratamento cirúrgico com aqueles que não foram submetidos ao tratamento adjuvante com iodo radioativo. Além disso, outros desfechos como o status final de doença e o comportamento da Tg e da Anti-Tg também foram avaliados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a recorrência estrutural precoce e/ou persistência de doença, ocorrida nos dois primeiros anos após a tireoidectomia, nos pacientes com CDT que foram submetidos ao tratamento adjuvante com 30 mCi de ^{131}I e naqueles que não foram submetidos ao tratamento ablativo.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a recorrência e/ou persistência de doença 5 anos após o tratamento inicial.
- Avaliar o comportamento da Tg e da Anti-Tg nos grupos analisados, classificando esse comportamento como ascendente, descendente ou estável.
- Avaliar a resposta ao tratamento no final do seguimento, classificada como excelente, indeterminada, bioquímica incompleta ou estrutural incompleta (14), bem como avaliar o status final da doença, classificado como sem evidência de doença estrutural (SEDE) ou com doença estrutural conhecida.
- Avaliar a necessidade ou não de terapia adicional durante o período de seguimento.
- Avaliar se houve diferença na recorrência e/ou persistência de doença entre os grupos que receberam radioiodoterapia e realizaram o tratamento em hipotireoidismo ou com o uso do TSHr.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal e retrospectivo, com análise de dados coletados (Anexo 1) em prontuários (físico e eletrônico) do setor de Endocrinologia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Os prontuários foram localizados através de busca ativa no ambulatório de endocrinologia oncológica e também no serviço de Medicina Nuclear do INCA.

Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos, com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide (confirmado pela histologia) submetidos à tireoidectomia total e classificados como risco baixo e intermediário de recorrência, conforme classificação da Associação Americana de Tireoide - ATA (3). Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes com microcarcinoma de tireoide sem multifocalidade, acometimento nodal, extensão extratireoidiana ou invasão vascular; estadiamento patológico N1b; tireoglobulina não estimulada no primeiro ano > 10ng/mL; pacientes com menos de 2 anos de acompanhamento (exceto se recorrência ou morte relacionada ao carcinoma de tireoide antes desse período); dados insuficientes em prontuário; história de outra neoplasia maligna com tempo de tratamento menor que 5 anos do diagnóstico do carcinoma de tireoide.

Houve variação da sensibilidade funcional da Tg ao longo dos anos. Entre 1977 e 1985 a sensibilidade funcional da Tg sérica era de 5 ng/mL; entre 1986 e 1997, de 1 ng/mL e de 1998 até 2001, a sensibilidade funcional da Tg sérica era de 0,5 ng/mL. Do ano 2001 até o ano 2010, foi utilizado o ensaio imunométrico (Immulite), com sensibilidade de 0,2 ng/mL e após esse período, foi utilizado eletroquimioluminescência (Elecsys Tg II test), com sensibilidade funcional de 0,1 ng/mL. Para o estudo, os marcadores foram os coletados no período inicial após tratamento (período considerado entre 6 e 16 semanas quando tireoidectomia isolada e 6 e 24 semanas quando realizado RIT) e com 1, 2, 5 anos e ao final do seguimento. A Tg foi considerada estimulada quando realizada sob TSH acima de 30 mU/L, obtido através da suspensão do tratamento com a levotiroxina para realização da RIT ou do uso do TSHr. A Tg não estimulada foi considerada quando sua dosagem foi realizada sob valores de TSH suprimidos ou normais para a faixa etária.

A avaliação da tendência da Tg e da Anti-Tg foi realizada sob valores semelhantes

de TSH, do seguinte modo: estável quando ambos os marcadores fossem estáveis; descendente quando ambos estivessem em queda ou um marcador em queda e outro estável; e ascendente quando qualquer um dos marcadores estivesse em ascensão (acima de 20% em relação ao valor basal).

Foram considerados sem evidência de doença estrutural os pacientes com exames de imagem sem sinais de suspeição e valores de Tg que classificassem a resposta ao tratamento em excelente, indeterminada ou bioquímica incompleta (14).

Em relação ao exame de imagem, foi considerado ultrassom cervical inicial, o realizado nos primeiros 9 meses após a tireoidectomia. Para avaliação de recorrência e/ou persistência de doença, todos os exames de imagem realizados após o tratamento inicial foram considerados e avaliados.

Para a definição de recorrência ou persistência de doença estrutural, foi considerada a presença de imagem suspeita na ultrassonografia cervical, isto é, imagem com presença de hipervascularização, conteúdo heterogêneo, imagens císticas, perda do hilo gorduroso, calcificações, formato arredondado e aumento de tamanho. Diante de imagem altamente suspeita ao ultrassom e elevação de marcadores tumorais, não foi necessário análise citológica para comprovação de evidência de doença. Também foi considerado recorrência ou persistência de doença estrutural a presença de qualquer imagem suspeita à distância sugestiva de doença metastática de origem tireoidiana, associada à elevação de marcadores tumorais. Nos pacientes com diagnóstico de recorrência e/ou persistência de doença, foi avaliado o tempo entre tratamento e diagnóstico, considerado o tempo entre o tratamento inicial e o diagnóstico da metástase e também foram avaliados os marcadores tumorais na última avaliação, após realizado o tratamento adicional caso tenha sido realizado.

A análise dos dados foi feita em dois grupos, comparando os tipos de tratamentos entre os pacientes de baixo risco e entre os pacientes de risco intermediário, visto que os pacientes destes grupos eram diferentes entre eles, com os pacientes do risco intermediário apresentando tumores mais agressivos quando comparados aos dos pacientes de baixo risco.

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas serão representadas em frequência relativa e a comparação entre elas foi feita através dos testes de qui-quadrado e exato de *Fisher*. As variáveis numéricas contínuas serão demonstradas como mediana e a comparação entre seus valores foi realizada através do teste de *Mann-Withney*. Um p valor < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Para a análise, foi utilizado o *software* SPSS (versão 20.0 para MAC; Inc, Chicago IL).

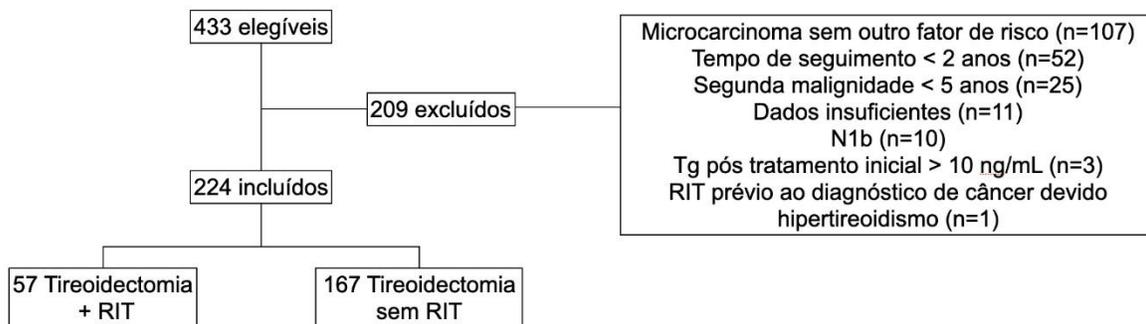
3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo está em concordância com a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e por se tratar de estudo retrospectivo de coleta de dados de prontuário, foi solicitada a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Anexo II. Este trabalho faz parte do projeto aprovado no CEP-INCA em 24/08/2009 sob o número 73/09.

4 RESULTADOS

Os dados foram coletados entre os meses de junho e novembro de 2022. Os pacientes avaliados tiveram a tireoidectomia total realizada entre os anos de 1987 e 2020. Foram elegíveis para o estudo 433 participantes, sendo 209 excluídos. Foram 57 pacientes analisados no grupo que realizou tireoidectomia e radioiodoterapia e 167 pacientes que realizaram tireoidectomia isoladamente (Figura 1).

Figura 1 – Seleção dos participantes do estudo



Dentre os pacientes incluídos na análise, 121 foram classificados como risco baixo de recorrência de doença e 103 como risco intermediário. A maioria é do sexo feminino e o diagnóstico mais comum foi de carcinoma papilífero de tireoide, seguido do carcinoma papilífero de tireoide tipo folicular. Dois participantes, um em cada grupo, tiveram diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide de histologia agressiva, sendo ambos do tipo células altas e um dos participantes do grupo que não realizou RIT teve diagnóstico de carcinoma de tireoide cribiforme. Os grupos não diferiram quanto à idade, tamanho do tumor, multifocalidade, invasão vascular ou linfática e quanto à presença de metástase linfonodal ao diagnóstico. No grupo que recebeu iodoterapia, foi mais prevalente a presença de extensão extratireoidiana focal.

Com relação aos marcadores tumorais, dentre os pacientes que tinham avaliação de marcadores após tratamento inicial, 32,53% dos pacientes tinham marcadores negativos nos primeiros 4 meses após a tireoidectomia total e 39,39% dos pacientes tinham marcadores negativos nos primeiros 6 meses após a RIT. As características dos participantes estão descritas na Tabela 1.

Tanto no grupo de baixo risco quanto no grupo de risco intermediário de recorrência, não foram encontradas diferenças quando avaliados recorrência e/ou persistência de doença, necessidade de tratamento adicional, curva de marcadores tumorais, resposta final ao tratamento e pacientes sem evidência de doença estrutural entre os pacientes que fizeram ou não a RIT. No grupo de baixo risco que não recebeu RIT, tivemos uma paciente que teve tratamento com RIT realizado, mas que após revisão de lâmina da punção do linfonodo, não foi confirmado metástase de carcinoma papilífero.

Nem todos os pacientes tiveram a curva de marcadores tumorais definidas, já que em alguns casos, o valor de TSH não era semelhante, e assim, não permitia a comparação entre os valores dos marcadores. Os resultados da comparação do tratamento com tireoidectomia associada à RIT com atividade de 30 mCi e com tireoidectomia isolada estão demonstrados na Tabela 2 (risco baixo de recorrência) e na Tabela 3 (risco intermediário de recorrência).

Tabela 1 – Características dos participantes

| | Sem RIT (n=167) | RIT 30 mCi (n=57) | p |
|--|----------------------------|------------------------------|----------|
| Idade (anos; mediana) | 47 (18-86) | 45 (18-73) | 0,55 |
| Sexo Feminino (%) | 87,43 | 92,98 | 0,33 |
| Tamanho (cm; mediana) | 1,8 (0,2-12) | 2 (0,6-7) | 0,057 |
| Histologia (%) | | | |
| Papilífero | 73,05 | 71,92 | |
| Papilífero tipo folicular | 16,76 | 15,8 | 0,7 |
| Papilífero de histologia agressiva | 0,6 | 1,75 | |
| Folicular | 7,19 | 7,02 | |
| Oncocítico | 1,80 | 3,51 | |
| Multifocalidade (%) | 38,9 | 28,1 | 0,15 |
| Extensão extratireoidiana mínima (%) | 26,9 | 54,4 | <0,001 |
| Invasão vascular / angiolinfática (%) | 12 | 19,3 | 0,18 |
| N1 (%) | 10,2 | 15,8 | 0,33 |
| Tamanho do linfonodo (cm; mediana) | 0,8 (0,2-2,1) | 0,8 (0,3-1) | 0,46 |
| Estratificação de risco (%) | | | |
| Baixo | 62,3 | 29,8 | <0,001 |
| Intermediário | 37,7 | 70,2 | |

| | | | |
|--|-------------|-------------|------|
| Tg / AntiTg* negativos após terapia inicial (%) | 32,53 | 39,39 | 0,52 |
| Tempo de seguimento (meses; mediana) | 68 (23-410) | 44 (18-356) | 0,21 |

*Tg = Tireoglobulina; AntiTg = Anticorpo anti-tireoglobulina.

Tabela 2 – Comparação dos desfechos nos pacientes com risco baixo de recorrência submetidos à tireoidectomia isolada ou tireoidectomia total com RIT 30mCi

| Risco baixo | Sem RIT (n=104) | RIT 30 mCi (n=17) | p |
|--|----------------------------|------------------------------|----------|
| Recorrência e/ou persistência (%) | 0 | 5,88 | 0,14 |
| Tratamento adicional (%) | 0,96 | 0 | 0,96 |
| Curva Tg/AntiTg (%) | | | |
| Descendente | 27,88 | 29,41 | 0,47 |
| Estável | 40,38 | 52,94 | |
| Ascendente | 6,73 | 0 | |
| Resposta final ao tratamento (%) | | | |
| Excelente | 50,00 | 64,71 | 0,50 |
| Indeterminada | 44,23 | 23,53 | |
| Bioquímica incompleta | 5,77 | 5,88 | |
| Estrutural incompleta | 0 | 5,88 | |
| Status final – SEDE (%)* | 100 | 94,11 | 0,14 |

*SEDE = sem evidência de doença estrutural.

Ao todo, 7 casos de recorrência e/ou persistência de doença foram detectados no período analisado, sendo 3 destes, de maneira precoce, com menos de 2 anos após o tratamento inicial. Os demais, tiveram diagnóstico de recorrência e/ou persistência de doença, após um período de 2 anos do tratamento inicial (1 caso entre 2 e 5 anos e 3 casos com mais de 5 anos). Todos os pacientes foram classificados como CDT estágio 1 e a maioria de risco intermediário de recorrência na avaliação inicial. Uma paciente do grupo de baixo risco teve diagnóstico de linfonodo cervical metastático e segue em acompanhamento com vigilância ativa há mais de 3 anos. Os outros 6 pacientes, que

tinham risco de recorrência inicial intermediário, realizaram tratamento adicional – esvaziamento cervical e/ou RIT. Dos pacientes que tiveram alguma avaliação realizada após o tratamento adicional, 1 está com resposta excelente, 2 com resposta indeterminada e 1 com resposta bioquímica incompleta. Dois pacientes não tiveram avaliação de marcadores tumorais após tratamento adicional até o final da coleta de dados. A tabela 4 mostra os dados dos pacientes que apresentaram recorrência e/ou persistência de doença.

Tabela 3 – Comparação dos desfechos nos pacientes com risco intermediário de recorrência submetidos à tireoidectomia isolada ou tireoidectomia total com RIT 30mCi

| Risco intermediário | Sem RIT (n=63) | RIT 30 mCi (n=40) | p |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------|------|
| Recorrência e/ou persistência (%) | 3,17 | 10 | 0,20 |
| Tratamento adicional (%) | 3,17 | 10 | 0,20 |
| Curva Tg/AntiTh (%) | | | |
| Descendente | 22,22 | 22,5 | 0,52 |
| Estável | 41,26 | 55,00 | |
| Ascendente | 7,93 | 12,50 | |
| Resposta final ao tratamento (%) | | | |
| Excelente | 60,32 | 57,50 | 0,17 |
| Indeterminada | 36,51 | 32,50 | |
| Bioquímica incompleta | 0 | 7,50 | |
| Estrutural incompleta | 3,17 | 2,50 | |
| Status final – SEDE (%)* | 96,80 | 97,50 | 0,84 |

*SEDE = sem evidência de doença estrutural.

Tabela 4 – Descrição dos pacientes com recorrência e/ou persistência de doença*

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------|-----|-------|-----|-----|-----|-------|-----|
| Idade (anos) | 36 | 42 | 36 | 34 | 44 | 50 | 51 |
| Sexo | F | F | F | F | F | F | M |
| Histologia | CPT | CPTVF | CPT | CPT | CPT | CPTED | CPT |
| RIT | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim |

| EP | T1aNx | T3aNx | T2Nx | T2N1a | T1aNx | T2N0 | T1bNx |
|---|-----------|----------|-----------|------------------------|----------|-----------|-----------|
| Risco de recorrência | Int (EET) | Baixo | Int (EET) | Int (LFN 1 cm com EEN) | Int (IA) | Int (EET) | Int (EET) |
| Tg inicial (ng/mL)- | - | - | < 0,04 | - | 0,44 | < 0,04 | 0,51 |
| Anti-Tg inicial (UI/mL) | - | - | 356,20 | - | < 10 | > 4000 | 16,72 |
| US inicial | Neg | Neg | Rem | - | Neg | - | Neg |
| Local da metástase | Cervical | Cervical | Cervical | Cervical | Cervical | Cervical | Cervical |
| Tempo tratamento-diagnóstico (meses) | 80 | 15 | 11 | 57 | 108 | 91 | 5 |
| Tratamento adicional | EC | VA | EC | EC + RIT | RIT | RIT | EC |
| Última Tg (ng/mL) | - | - | 0,45 | 1,91 | - | < 0,100 | < 0,100 |
| Última Anti-Tg (UI/mL) | - | - | 12,96 | < 5 | - | 1298 | 6,28 |

*Legenda: RIT = radioiodoterapia. EP = estadiamento patológico. F = feminino. M = masculino. CPT = carcinoma papilífero de tireoide. CPTVF = carcinoma papilífero de tireoide tipo folicular. CPTED = carcinoma papilífero de tireoide tipo esclerosante difusa. Int = intermediário. EET = extensão extratireoidiana mínima. LFN = linfonodo. EEN = extensão extranodal. IA = invasão angiolinfática. Neg = negativo. Rem = remanescente. EC = esvaziamento cervical. VA = vigilância ativa.

Quando avaliado o preparo para o tratamento com radioiodo, realizado com TSHr ou suspensão hormonal, os desfechos foram semelhantes (Tabelas 5 e 6). Para ambos os grupos nos pacientes de risco de recorrência inicial baixo e intermediário, não houve diferenças quanto à recorrência de doença, necessidade de tratamento adicional, comportamento de tireoglobulina e ausência de evidência de doença estrutural. Em ambos os grupos, a resposta final ao tratamento foi, em sua maioria, excelente ou indeterminada. Porém, no grupo de risco de recorrência inicial intermediário, mais pacientes tiveram resposta bioquímica incompleta ou estrutural incompleta. Quando avaliados individualmente, uma paciente com resposta estrutural incompleta ainda não

teve sua avaliação realizada após o tratamento adicional e uma paciente com resposta bioquímica incompleta teve seu último exame de sangue realizado com *kit* diferente do anterior (quando apresentava resposta indeterminada), podendo explicar a variação da Tg.

Tabela 5 – Comparação de desfechos entre preparos com TSHr ou suspensão hormonal para RIT em pacientes com risco baixo de recorrência

| Risco baixo | TSHr (n=9) | Suspensão hormonal (n=8) | p |
|--|------------|--------------------------|------|
| Recorrência e/ou persistência (%) | 0 | 12,50 | 0,47 |
| Tratamento adicional (%) | 0 | 0 | n/a* |
| Curva Tg/AntiTg (%) | | | |
| Descendente | 33,33 | 25,00 | 0,58 |
| Estável | 33,33 | 75,00 | |
| Ascendente | 0 | 0 | |
| Resposta final ao tratamento (%) | | | |
| Excelente | 44,44 | 87,50 | 0,13 |
| Indeterminada | 44,44 | 0 | |
| Bioquímica incompleta | 11,11 | 0 | |
| Estrutural incompleta | 0 | 12,50 | |
| Status final – SEDE (%) ^{&} | 100 | 87,5 | 0,47 |

*n/a = não se aplica. [&]SEDE = sem evidência de doença estrutural.

Tabela 6 – Comparação de desfechos entre preparos com TSHr ou suspensão hormonal para RIT em pacientes com risco intermediário de recorrência

| Risco intermediário | TSHr (n=24) | Suspensão hormonal (n=16) | p |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------|------|
| Recorrência e/ou persistência (%) | 8,33 | 12,50 | 0,66 |
| Tratamento adicional (%) | 8,33 | 12,50 | 0,66 |

| | | | |
|---|-------|-------|------|
| Curva Tg/AntiTg (%) | | | |
| Descendente | 25,00 | 18,75 | |
| Estável | 45,83 | 68,75 | 0,39 |
| Ascendente | 16,66 | 6,25 | |
| Resposta final ao tratamento (%) | | | |
| Excelente | 41,67 | 81,25 | |
| Indeterminada | 41,67 | 18,75 | 0,04 |
| Bioquímica incompleta | 12,50 | 0 | |
| Estrutural incompleta | 4,16 | 0 | |
| Status final – SEDE (%)* | 95,89 | 100 | 0,4 |

*SEDE = sem evidência de doença estrutural.

Não foram registrados casos de óbito relacionado à doença tireoidiana. Dentre os participantes do estudo, uma paciente evoluiu para óbito em decorrência de melanoma diagnosticado 5,2 anos após o diagnóstico de carcinoma de tireoide. Outra participante teve óbito devido a um glioblastoma diagnosticado 6 anos após o câncer de tireoide. Mais três pacientes evoluíram para óbito, de causa desconhecida. Nos três casos, os pacientes tinham seguimento após o tratamento inicial para o câncer de tireoide acima de 2 anos, com os últimos exames laboratoriais e de imagem sem evidências de doença estrutural relacionada ao câncer de tireoide.

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que a taxa de recorrência e/ou persistência de doença em um período mínimo de seguimento de dois anos foi semelhante entre os pacientes com CDT submetidos à tireoidectomia total com ou sem RIT com atividade de 30 mCi. Nossos dados mostraram uma taxa de recorrência e/ou persistência de doença de 0,82% no grupo de pacientes com CDT de baixo risco de recorrência, o que representa um caso entre 121 participantes avaliados. Esse dado é compatível com o evidenciado na literatura (3) e corrobora a boa evolução esperada para esse perfil de pacientes. Já no grupo de risco intermediário, a taxa de recorrência foi de 5,82%, valor abaixo do demonstrado na literatura, que é de até 30% (3). Isso provavelmente se explica pela seleção dos casos de pacientes de risco intermediário neste estudo, em que foram excluídos pacientes com estadiamento patológico N1b e pacientes com Tg não estimulada > 10 ng/mL no primeiro ano após o tratamento inicial.

O estudo de Mallick *et al.* publicado em 2012 (HiLo) mostrou que as taxas de sucesso foram semelhantes quando usadas doses baixas de radioiodo (30mCi) ou doses mais elevadas (100 mCi) para ablação (15). Mais recentemente, um estudo prospectivo (ESTIMABL2) avaliou a taxa de recorrência em pacientes de baixo risco submetidos à tireoidectomia isoladamente, comparando com aqueles que foram submetidos à terapia adicional com radioiodo na atividade de 30 mCi e as taxas de recorrência foram menores que 5% em ambos os grupos (16). Dados de Vaisman *et al.* mostraram taxa de recorrência de doença estrutural de 4,1% em pacientes com CDT de risco baixo a intermediário com tumores maiores que 1 cm submetidos à tireoidectomia total sem RIT (17).

De acordo com o que já é conhecido na literatura (3), a maioria de nossos participantes também é do sexo feminino e o carcinoma papilífero foi o tipo mais comum de carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticado. A presença de extensão extratireoidiana (EET) mínima foi uma diferença encontrada entre os grupos que receberam ou não RIT. Mesmo assim, quando avaliado o grupo de risco intermediário de recorrência, onde se classificam os pacientes com extensão extratireoidiana mínima, a taxa de recorrência e/ou persistência de doença foi semelhante entre o grupo que foi submetido à RIT e o grupo que não recebeu esse tratamento. Esse dado é compatível

com dados do estudo publicado por Lamartina *et al.*(5), que diz que a EET mínima isolada não é um fator de alto risco, e por isso, não deve levar à decisão pela RIT por si só.

Quando se avalia o uso da RIT como terapia facilitadora do acompanhamento à longo prazo dos pacientes, é importante ressaltar que 32,53% dos participantes do grupo que não recebeu RIT já tinham marcadores tumorais negativos dentro dos primeiros 4 meses após a tireoidectomia. Considerando os pacientes dos grupos de risco baixo e intermediário de recorrência que não receberam RIT, 53,89% tinham marcadores negativos ao final do seguimento. Estudos publicados previamente demonstraram esses dados, mostrando que os marcadores tumorais apresentam tendência de queda com o passar do tempo. O estudo publicado por Durante *et al.* mostrou que no quinto ano de acompanhamento de pacientes submetidos à tireoidectomia por CDT de baixo risco, sem RIT, a Tg estava indetectável em 79% dos pacientes (12). Bueno *et al.* demonstrou a queda da Anti-Tg com o tempo em pacientes com CDT submetidos à tireoidectomia, independente da realização da RIT (13).

O uso do TSHr como preparo para realização da RIT é um tema controverso na literatura. Em nosso estudo, encontramos desfechos semelhantes nos pacientes que receberam RIT sob preparo com TSHr ou com hipotireoidismo endógeno. Nos grupos de risco baixo e intermediário de recorrência, independente do preparo ter sido realizado com TSHr ou com suspensão da levotiroxina, não houve diferenças em relação à recorrência e/ou persistência de doença e a maioria dos pacientes evoluiu com resposta excelente ou indeterminada. Apenas foi encontrada diferença na resposta final ao tratamento de pacientes do grupo de risco intermediário, tendo mais casos de resposta bioquímica incompleta e estrutural incompleta, naqueles que realizaram preparo com TSHr. Essa diferença não é esperada pelos dados já existentes na literatura. Mas, como já citado, o fato de não termos a avaliação pós-operatória da paciente que realizou tratamento adicional após diagnóstico da metástase cervical e o fato de outra paciente ter realizado exames com *kits* diferentes pode ter influenciado no desfecho. Com relação às taxas de sucesso de ablação após tireoidectomia em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de baixo risco, um estudo mostrou que independente do uso de atividades menores ou maiores de radioiodo (30 mCi comparado à 100 mCi), o preparo com TSHr foi efetivo (9). Dados de Mallick *et al.* mostraram também que a taxa de

sucesso de ablação após tireoidectomia em pacientes com CDT de baixo risco foi semelhante entre os grupos que receberam RIT com preparo com TSHr ou com suspensão do hormônio tireoidiano (15). Uma revisão publicada recentemente encontrou dados de diversos estudos mostrando a eficácia do tratamento ablativo com radioiodo sob preparo com TSHr, além da menor chance de efeitos colaterais em comparação ao preparo com a suspensão do hormônio tireoidiano (18).

Este estudo possui algumas limitações. Uma delas é o fato de ser um trabalho retrospectivo, em que alguns dados podem não ser encontrados em prontuário e algumas condutas podem ter sido tomadas de maneiras diversas conforme julgamento clínico do médico assistente. Porém, com relação à parte clínica, a mesma equipe de endocrinologistas é quem faz o acompanhamento de todos os pacientes.

Outra limitação é o fato de ao decorrer dos anos em que os pacientes foram avaliados, houve mudanças no *kit* de dosagem de Tg e Anti-Tg. Além disso, com relação à curva de marcadores tumorais, o fato de os pacientes terem diagnóstico de CDT faz com que a oscilação da Tg ocorra com variações do TSH. Para minimizar esse efeito, os valores de Tg e Anti-Tg foram comparados entre faixas estreitas e semelhantes de TSH e quando os valores de TSH eram muito diferentes, não foi considerado esse dado. Sendo assim, alguns pacientes não puderam ter a análise do comportamento de marcadores tumorais, pois seus valores não eram comparáveis. Por fim, nem todos os pacientes tinham a localização definida do linfonodo metastático no momento da tireoidectomia e, por isso, não é possível garantir que algum paciente incluído na análise não tenha estadiamento patológico N1b.

6 CONCLUSÃO

O CDT de risco baixo e intermediário é uma doença que vem se tornando mais prevalente. Entender melhor a evolução do tratamento com e sem RIT nesses pacientes pode reduzir o impacto na qualidade de vida dos mesmos, reduzindo efeitos indesejados da RIT, além de reduzir custos ao sistema de saúde.

Não houve diferença em relação à recorrência e/ou persistência de doença entre os grupos que complementaram ou não o tratamento cirúrgico com radioiodoterapia em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário. Dentre os pacientes que realizaram radioiodoterapia, não foram encontradas diferenças nas taxas de recorrência e/ou persistência de doença em relação ao preparo para o tratamento (TSHr ou hipotireoidismo).

Portanto, quando adequadamente selecionados, é possível tratar pacientes com CDT, de risco baixo e intermediário de recorrência, sem RIT, reduzindo os efeitos adversos relacionados ao radioiodo e os custos do tratamento.

REFERÊNCIAS

- [1] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- [2] MCLEOD, D. S. A., SAWKA, A. M., COOPER, D. S. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. **Lancet** 2013;381:1046–57.
- [3] 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**, 2016;26(1):1-133.
- [4] TUTTLE, M. R., HAUGEN, B. and PERRIER, N. D. The Updated AJCC/TNM Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8th edition): What changed and why? **Thyroid**, 2017;27(6):751–756.
- [5] LAMARTINA, L. et al. Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. **J Clin Endocrinol Metab**, 2015;100(5):1748–1761.
- [6] TUTTLE, R. M. et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. **Thyroid**, 2019;29(4):461-470.
- [7] LONDOÑO, G. A. J. et al. Low-Dose Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. **Eur Thyroid J** 2018;7:218–224.
- [8] HAYMART, M. R. et al. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer. **JAMA**, 2011;306(7):721-728.
- [9] SCHLUMBERGER, M. et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. **N Engl J Med**, 2012;366:1663-73.
- [10] REINECKE, M. J. et al. Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma - a critical review and evaluation of the existing evidence. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 2022:1-10.
- [11] DEHBI, H. M. et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. **Lancet Diabetes Endocrinol**, 2019;7(1):44-51.

- [12] 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**, 2012;97(8):2748–2753.
- [13] BUENO, F. et al. Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. **Endocrine**, 2020;67:387–396.
- [14] MOMESSO, D. P., Tuttle, R. M. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. **Endocrinol Metab Clin N Am**, 2014;43:401–421.
- [15] MALLICK, U. et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. **N Eng J Med**, 2012;366:1674-85.
- [16] LEBOULLEUX, S. et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. **N Engl J Med**, 2022;386:923-32.
- [17] 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. **Clinical Endocrinology**, 2011;75:112-119.
- [18] COERTS, H. et al. Recombinant or endogenous thyroid-stimulating hormone for radioactive iodine therapy in thyroid cancer: state of knowledge and current controversies. **European Journal of Endocrinology**, 2023;188:1-13.

ANEXO I – Questionário de Coleta de Dados

Nome: _____ Nº do prontuário: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: (0 = feminino; 1 = masculino)

Ano do diagnóstico (data da cirurgia inicial): _____

Tipo da cirurgia: (0 = TT; 1 = TT em 2 tempos)

Extensão da cirurgia: (tipo de esvaziamento cervical): _____

Segundo tumor primário: (0 = não; 1 sim, CA < 5 anos; 2 sim, CA > 5 anos)

Qual?: _____

Histologia: (0 = CPT clássico; 1 = CPTVF; 2 = CPTV céls altas; 3 = CPTV céls colunares; 4 = CPTV esclerosaste difusa; 5 = Ca Folicular; 6 = Ca oncocítico; 7=CPT; 8=CPTV SÓLIDA)

Tamanho do tumor (maior medida se multifocal; cm): _____

Estadiamento 8º TNM:

T: (0 = Tx; 1 = T1a; 2 = T1b; 3 = T2; 4 = T3a; 5 = T3b; 6 = T4a; 7 = T4b)

N: (0 = Nx; 1 = N0; 2 = N1a; 3 = N1b; 4 = N1)

M: (0 = Mx; 1 = M0; 2 = M1)

Multifocal: (0 = não; 1 = sim); Extensão extratireoidiana mínima: (0 = não; 1 = sim)

Invasão vascular: (0 = não; 1 = sim); Invasão angiolinfática: (0 = não; 1 = sim)

Margens focalmente comprometidas: (0 = não; 1 = sim)

Nº de linfonodos ressecados: _____ Nº de linfonodos acometidos: _____ EEN 0 não 1 sim

Localização linfonodos acometidos _____ Maior linfonodo acometido (cm): _____

Risco ATA 2015: (0 = Baixo Risco; 1 = Risco intermediário)

PCI pré-dose (local captação): _____

¹³¹I (30mCi): (0 = não; 1 = sim) Data Radioiodoterapia: _____

Complicações do ¹³¹I: (0 = não; 1 = sim); Complicações do ¹³¹I: _____

Preparo: (0 = TSHr; 1 = Hipotireoidismo)

RPDT – (0 sem RPDT, 1 negativo, 2 positivo); RPDT - localização se +: _____

Tg estimulada após cirurgia inicial (se iodo): _____ (VR:_____)

TSH: _____ AntiTg: (0 = negativo; 1 = positivo) AntiTg (valor): _____(VR:_____)

Tg pós cirurgia inicial ou radioiodo - >6 semanas-4m (cx) / 6m (rit) (valor): _____(VR:_____)

TSH _____; AntiTg (0 = negativo; 1 = positivo); AntiTg (valor): _____(VR:_____)

US pós-op - >3 meses (achados): _____

PCI controle: (0 sem PCI; 1 PCI negativa; 2 PCI positiva) / Local captação

Tg 1º seguimento – 1 ano após cirurgia inicial ou radioiodo (valor): _____(VR:_____)

TSH: _____; AntiTg (0 = negativo; 1 = positivo); AntiTg (valor): _____ (VR:_____)

US 1º seguimento - 6 meses após cx (achados): _____

Tg 2 anos após cirurgia inicial ou radioiodo (valor): _____ (VR:_____)

TSH: _____; AntiTg 2 (0 = negativo; 1 = positivo); AntiTg (valor): _____(VR:_____)

Tg 5 anos após cirurgia inicial ou radioiodo (valor): _____(VR:_____)

TSH: _____; AntiTg (0 = negativo; 1 = positivo); AntiTg (valor): _____(VR:_____)

Outros exames de imagem: _____

Recorrência: (0 = não; 1 = sim); Recorrência (local): _____

Data do diagnóstico da recorrência: _____

Tempo entre cirurgia inicial e recorrência (meses): _____

Terapia adicional: (0 = não; 1 = sim); Terapia adicional: Qual? _____

Terapia adicional (data): _____

Tempo até terapia adicional (cx - tto meses): _____

Curva de Tg ou Ac: (0 = descendente; 1 = estável; 2 = ascendente)

Status final: (0 = sem evidência de doença estrutural; 1 = evidência de doença estrutural)

Data do último follow-up: _____

Follow up total (cirurgia inicial - última avaliação; meses): _____

Tg último follow up: _____(VR:_____)

TSH: _____; AntiTg: (0 = negativo; 1 = positivo); AntiTg: _____(VR:_____)

US último seguimento (achados): _____

Resposta ao tratamento ao final do seguimento: (0 = excelente; 1 = indeterminada; 2 = bioquímica incompleta; 3 = estrutural incompleta)

Óbito relacionado ao carcinoma de tireoide: (0 sem registro; 1 óbito relacionado à doença; 2 óbito causa desconhecida); Data do óbito: _____

Anexo II - Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: Recorrência estrutural precoce em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia com ou sem terapia adjuvante com ¹³¹I

Pesquisador Responsável: Simone Basso Locatelli

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (INCA):

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado Recorrência estrutural precoce em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia com ou sem terapia adjuvante com ¹³¹I, proposto por Simone Basso Locatelli.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Rio de Janeiro, 30 de abril de 2022.

Simone Basso Locatelli

CPF 052.211.069-06