

**Giulliana Nóbrega Guimarães**

Fatores associados à persistência do carcinoma diferenciado de  
tireoide um ano após radioiodoterapia

Recife

2015

**Giulliana Nóbrega Guimarães**

Fatores associados à persistência do carcinoma diferenciado de  
tireoide um ano após radioiodoterapia.

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde do Centro de Ciências  
da Saúde da Universidade Federal de  
Pernambuco, para obtenção do título de  
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucio Vilar

Co-orientadora: Profa. Dra. Simone Brandão

**Recife**

**2015**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

G963f      Guimarães, Giulliana Nóbrega.  
Fatores associados à persistência do carcinoma diferenciado de tireoide um ano após radioiodoterapia / Giulliana Nóbrega Guimarães. – Recife: O autor, 2015.  
73 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Lucio Vilar.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.  
Inclui referências e anexos.

1. Tireoglobulina. 2. Neoplasias da glândula tireoide. 3. Prognóstico. 4. Radioisótopos do iodo. I. Vilar, Lucio (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2015-185)

**GIULLIANA NÓBREGA GUIMARÃES**

**FATORES ASSOCIADOS À PERDOSTÊNCIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO  
DE TIREÓIDE UM ANO RADIOIODOTERAPIA**

Dissertação ou Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovada em: 15/06/2015

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profº. Drº. Sandro Gonçalves de Lima (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profº. Drº. José Willegaignon de Amorim de Carvalho (Examinador Externo)  
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

---

Profº. Drº. Ruy Lyra da Silva Filho (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof. Silvio Romero de Barros Marques

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. Frederico Jorge Ribeiro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**COORDENADOR**

Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

**VICE-COORDENADOR**

Prof. Brivaldo Markamn Filho

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues  
Prof<sup>a</sup>. Ângela Luiza Pinto Duarte  
Prof<sup>o</sup>. Ary Gomes Filho  
Prof<sup>o</sup> Brivaldo Markman Filho  
Prof<sup>o</sup>. Bruno Severo Gomes  
Prof<sup>a</sup>. Cláudia Diniz Lopes Neto  
Prof<sup>o</sup>. Décio Medeiros Peixoto  
Prof<sup>o</sup>. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira  
Prof<sup>o</sup> Edgar Guimarães Victor  
Prof<sup>o</sup> Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto  
Prof<sup>o</sup>. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho  
Prof<sup>a</sup>. Emília Chagas Costa  
Prof<sup>a</sup> Heloísa Ramos Lacerda de Melo  
Prof<sup>o</sup>. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira  
Prof<sup>o</sup> José Ângelo Rizzo  
Prof<sup>a</sup>. Lucila Maria Valente  
Prof<sup>o</sup> Lucio Villar Rabelo Filho  
Prof<sup>o</sup>. Marcelo Renato Guerino  
Prof<sup>o</sup>. Marcelo Tavares Viana  
Prof<sup>o</sup>. Paulo Sérgio Ramos Araújo  
Prof<sup>a</sup> Patrícia Érika de Melo Marinho  
Prof<sup>a</sup>. Romualda Castro do Rêgo Barros  
Prof<sup>o</sup>. Sandro Gonçalves de Lima  
Prof<sup>o</sup>. Simone Cristina Soares Brandão

À minha mãe, que sempre acreditou que a educação era a maior herança que poderia deixar para seus filhos e por isso me fez chegar até aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, minha força e inspiração nos momentos de dificuldade.

À minha mãe, Maria das Graças, e aos meus irmãos, Luciana e João Cláudio, por serem meu alicerce e por me amarem e apoiarem em todos meus projetos durante toda minha vida.

Tiago por tornar mais leves os momentos de tensão para finalização deste trabalho e por confiar em mim, fazendo-me acreditar que tudo vai dar certo.

Ao meu orientador, Dr. Lucio, pela orientação no mestrado e na endocrinologia, pela amizade e confiança no meu trabalho ao longo desses anos de convivência.

À minha orientadora, Dra. Simone, pela sua dedicação profissional e por estar sempre disponível para discutir cada etapa desse trabalho.

E, finalmente, a todos os professores, preceptores, residentes e funcionários da Endocrinologia e Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFPE e da pós-graduação em Ciências da Saúde, que contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito Obrigada.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é avaliado e tratado de acordo com fatores prognósticos. Embora tenha um bom prognóstico, 14% dos pacientes considerados como de baixo risco de recorrência podem apresentar doença persistente mesmo com tratamento adequado. Por isso, estudos têm sido realizados no intuito de encontrar outros possíveis preditores de persistência do CDT. **OBJETIVO:** Avaliar que fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos estão associados à persistência do CDT um ano após radioiodoterapia (RIT). **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão de prontuários, na qual foram incluídos 375 pacientes portadores de CDT. Foram coletados dos registros os dados clínicos (gênero e idade), resultados de dosagens de hormônio tireoestimulante (TSH), tireoglobulina (Tg) e anticorpo anti-tireoglobulina (AATg) antes e um ano após RIT, resultados de varredura de corpo inteiro (PCI) após dose ablativa de radioiodo ( $^{131}\text{I}$ ) e um ano após tratamento inicial, além de laudos dos exames histopatológicos. A partir dos dados obtidos, foi realizada análise bivariada e as variáveis que apresentaram significância inferior a 20,0% ( $p < 0,20$ ) foram submetidas à análise multivariada através do modelo de regressão de Poisson. Para se chegar a um valor de Tg estimulada (TgE) capaz de prever os pacientes que teriam maior chance de persistência de doença, foi realizada uma curva ROC. **RESULTADOS:** Observou-se associação significativa entre persistência de doença e idade inferior a 45 anos ( $p=0,001$ ), multifocalidade ( $p=0,008$ ) e tamanho tumoral entre 2 a 4 cm ( $p=0,002$ ). Além disso, verificou-se associação significativa entre da TgE e persistência do CDT ( $p<0,001$ ). O ponto de corte de TgE pré-dose com maior sensibilidade e especificidade para prever persistência de doença foi de 7,4 ng/mL. Utilizando este valor encontramos um valor preditivo negativo (VPN) de 87,5%. **CONCLUSÃO:** Neste estudo encontramos uma forte associação entre persistência do CDT e faixa etária, tamanho tumoral, multifocalidade e Tg estimulada pré-ablação. A Tg estimulada pré-ablação mostrou-se um valioso preditor de persistência de CDT um ano após RIT. Valores de 7,4 ng/mL ou mais mostraram maior sensibilidade e especificidade para prever este desfecho.

**Palavras-chave:** Tireoglobulina. Neoplasias da glândula tireoide. Prognóstico. Radioisótopos do iodo.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Differentiated thyroid carcinoma (CDT) is evaluated and treated according to prognostic factors. Although it has a good prognosis, 14% of the patients which are considered at low risk of recurrence, might have persistent disease despite suitable treatment. Hence, studies have been realized in order to find other possible prognostic predictors for CDT persistence. **OBJECTIVE:** Assess which clinical, laboratory and pathological factors are associated with persistence of CDT one year after radioiodine therapy (RIT). **METHODS:** It was performed a chart review, in which was included 375 patients with CDT. Were collected clinical data (age and sex), results of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroglobulin (Tg) and antithyroglobulin antibody (AATg) before and one year after RIT, whole body scan (PCI) results after ablative dose of  $^{131}\text{I}$  and one year later and, also histopathological exam reports. From these data, was performed a bivariate analysis and the variables that were significant lower than 20.0% ( $p < 0.20$ ) were submitted to multivariate analysis using Poisson regression model. To achieve a stimulated Tg (TgE) value able to predict which patients would have a greater chance of persistent disease, a ROC curve was performed. **RESULTS:** A significant association was found between persistence of disease and age less than 45 years ( $p = 0.001$ ), multifocality ( $p = 0.008$ ) and tumor size between 2-4 cm ( $p = 0.002$ ). In addition, there was a significant association between TgE and persistence of CDT ( $p < 0.001$ ). The pre-ablation TgE cutoff with greater sensitivity and specificity in predicting persistence of disease was 7.4 ng / mL. Using this value, we found a negative predictive value (VPN) of 87.5%. **CONCLUSION:** We found a significant association between persistent CDT and age, tumor size, multifocality and pre-ablation TgE in this study. TgE pre-ablation was shown to be a valuable predictor of persistence CDT one year after RIT. Values of 7.4 ng / ml or more showed greater sensitivity and specificity to predict this outcome.

**Keywords:** thyroglobulin. thyroid neoplasms. Prognosis. Iodine radioisotopes.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Etapas para seleção de pacientes elegíveis para a pesquisa .....	49
Figura 5.2 - Curva ROC da tireoglobulina estimulada pré-dose ablativa de $^{131}\text{I}$ e persistência da doença .....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Características dos pacientes submetidos à radioiodoterapia para tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide incluídos no estudo .....	38
Tabela 4.2 - Análise bivariada entre persistência de carcinoma diferenciado de tireoide e as variáveis categóricas (faixa etária, sexo, tipo histológico, estadiamento linfonodal, invasão tumoral, tamanho do tumor e multifocalidade tumoral) .....	40
Tabela 4.3 - Análise bivariada entre persistência de carcinoma diferenciado de tireoide e tireoglobulina pré ablação .....	41
Tabela 4.4 - Resultados da regressão de Poisson multivariada entre persistência do carcinoma diferenciado de tireoide e faixa etária, invasão tumoral, tamanho do tumor, multifocalidade tumoral e tireoglobulina estimulada pré-ablação .....	42
Tabela 5.1 - Características dos pacientes submetidos à radioiodoterapia para tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período de janeiro de 2010 à dezembro de 2013 .....	53
Tabela 5.2 - Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tireoglobulina estimulada antes da radioiodoterapia nos grupos de pacientes de acordo com os critérios de risco de persistência/recorrência da <i>American Thyroid Association</i> .....	55

## **LISTA DE SIGLAS**

AATg: anticorpo anti-tireoglobulina

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ATA: American Thyroid Association

CDT: carcinoma diferenciado de tireoide

<sup>131</sup>I: iodo radioativo

LT<sub>4</sub>: levotiroxina

PCI: varredura de corpo inteiro

RIT: radioiodoterapia

Tg:tireoglobulina

TgE: tireoglobulina estimulada

TSH: hormônio tireoestimulante

USG: ultrassonografia

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	17
2.1 Introdução .....	17
2.2 O papel da Tireoglobulina no manejo do Carcinoma diferenciado de tireoide .....	18
2.3 Outros fatores associados à persistência / recorrência do CDT .....	20
2.4 JUSTIFICATIVA .....	22
2.5 OBJETIVOS .....	23
2.5.1 Objetivo Geral .....	23
2.5.2 Objetivos Específicos .....	23
2.6 HIPÓTESES .....	24
3. MÉTODOS .....	26
3.1 Desenho do estudo .....	26
3.2 População e área do estudo .....	26
3.3 Seleção da amostra .....	26
3.3.1 Critérios de inclusão .....	26
3.3.2 Critérios de Exclusão .....	26
3.4 Delineamento do estudo .....	27
3.5 Coleta de dados .....	28
3.6 Etapas e métodos da coleta de dados .....	28
3.7 Caracterização e definição das variáveis .....	28
3.7.1 Variável independente .....	28
3.7.2 Variáveis dependentes .....	29
3.8 Análise estatística .....	29
3.9 Aspectos Éticos .....	30
4. FATORES ASSOCIADOS À PERSISTÊNCIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE APÓS RADIOIODOTERAPIA .....	33
4.1.INTRODUÇÃO .....	33
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	34
4.3 RESULTADOS .....	37
4.4 DISCUSSÃO .....	43

5. VALOR PROGNÓSTICO DA TIREOGLOBULINA ESTIMULADA PRÉ-ABLAÇÃO COM RADIOIODO PARA PERSISTÊNCIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE .....	47
5.1 INTRODUÇÃO .....	47
5.2 PACIENTES E MÉTODOS .....	49
5.3 RESULTADOS .....	52
5.4 DISCUSSÃO .....	56
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES .....	61
REFERÊNCIAS .....	62
ANEXOS .....	69

## APRESENTAÇÃO

## 1. APRESENTAÇÃO

O câncer de tireoide é o tumor endócrino mais prevalente (JEMAL et al., 2012). Nas últimas décadas, a incidência do câncer diferenciado de tireoide (CDT) tem aumentado progressivamente (JEMAL et al., 2012). Em 2014, estima-se que no Brasil 8.200 novos casos de câncer de tireoide foram diagnosticados, com um risco estimado de 1,15 casos para cada 100 mil homens e 7,91 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2015). O CDT tem um prognóstico favorável, apresentando uma sobrevida em 5 anos de 97,9% (NCI, 2015). No entanto, mesmo recebendo tratamento adequado, até 30% dos pacientes podem apresentar persistência/recorrência do CDT (LEBOULLEUX et al., 2005).

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) é referência no tratamento do câncer de tireoide no estado de Pernambuco. Sendo, até pouco tempo, o único local no estado que realizava radioiodoterapia (RIT). Durante o seguimento dos doentes submetidos à RIT no serviço de medicina nuclear do HC-UFPE, os médicos do serviço perceberam que uma parcela não desprezível destes persistiam com a doença. Tal fato levou ao questionamento: que fatores poderiam estar associados à persistência do CDT nestes pacientes?

Diante de tal inquietação, iniciamos uma revisão de prontuários que resultou nesta dissertação de mestrado. A partir desta, foram gerados dois artigos originais intitulados: “Valor prognóstico da tireoglobulina estimulada pré-ablação com  $^{131}\text{I}$  para persistência do carcinoma diferenciado de tireoide” e “Fatores associados à persistência do câncer diferenciado de tireoide”. Estes artigos serão submetidos à publicação em periódicos indexados no LILACS ou MEDLINE.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o tumor endócrino mais prevalente (JEMAL et al., 2012). Doença heterogênea, pode ser classificada em: carcinoma diferenciado (CDT), carcinoma anaplásico e carcinoma medular (DELELLIS et al., 2004). O CDT é o tipo mais comum, sendo responsável por 85% dos cânceres de tireoide; neste grupo estão incluídos o carcinoma papilífero (80% dos casos) e o folicular (15% dos casos) com suas variantes (XING et al., 2013).

Nas últimas décadas, a incidência do CDT tem aumentado progressivamente (JEMAL et al., 2012). Em 2014, nos Estados Unidos, 62.980 novos casos de câncer de tireoide foram diagnosticados e cerca de 1.890 pessoas morreram em decorrência do CDT ou de suas complicações (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). Apesar de ter um prognóstico favorável, quando comparado a outros tipos de câncer, cerca de 20% dos pacientes com CDT podem desenvolver metástases não responsivas ao tratamento com  $^{131}\text{I}$  (GIUFFRIDA et al., 2012).

O tratamento e seguimento do CDT são baseados no prognóstico do paciente. Por isso, em 2009, a American Thyroid Association (ATA) sugeriu um sistema de estratificação no qual o paciente pode ser classificado, de acordo com o risco de recorrência da doença, em baixo, moderado ou alto risco. Nesse sistema são avaliados presença de metástase local ou à distância, ressecção completa do tumor, invasão local, tipo histológico, invasão vascular e captação fora do leito tireoideano na varredura pós-ablação (COOPER et al., 2009).

A tireoidectomia total é o tratamento de escolha para o CDT. Contudo, pacientes selecionados devem ser submetidos à radioiodoterapia (RIT) para ablação de remanescentes tireoidianos (COOPER et al., 2009; ROSARIO et al., 2013; PACINI et al., 2006). Associada à tireoidectomia total, a ablação dos remanescentes tireoidianos por RIT promove a diminuição do risco de persistência/recorrência e facilita o seguimento do paciente (CARBALLO et al., 2012).

O sucesso do tratamento é definido pela combinação de níveis indetectáveis de tireoglobulina (Tg) no soro após estímulo com tireotropina (TSH), associados a resultados normais da ultrassonografia (USG) cervical, que devem ser avaliados de 6 a 12 meses após a administração de  $^{131}\text{I}$ . Quando tais critérios não são observados, diz-se que houve persistência da doença (COOPER et al., 2009; PACINI et al., 2012).

No entanto, mesmo recebendo tratamento adequado, até 30% dos pacientes vão apresentar persistência/recorrência do CDT (LEBOULLEUX et al., 2005). Além disso, até pacientes estratificados como baixo risco pela ATA têm 14% de chance de apresentar doença bioquímica ou estrutural persistente (TUTTLE et al., 2010).

Estudos têm sido realizados no intuito de determinar outros possíveis fatores que afetem o risco de persistência do CDT (LEUNG et al., 2011; SOUDRY et al., 2014). Dessa maneira, poderia se tratar de forma mais agressiva os pacientes com maior chance de persistência/recorrência, sem expor os demais a tratamentos desnecessários (ROSÁRIO et al., 2013). Nesse cenário, muito se tem estudado sobre o possível papel da tireoglobulina (Tg) como preditora de risco de persistência/recorrência do CDT.

## **1.2 O papel da Tireoglobulina no Carcinoma diferenciado de tireoide**

A Tg é uma glicoproteína produzida somente pelo tecido tireoideano, seja ele normal ou neoplásico. Em pacientes tireoidectomizados, a detecção de Tg no sangue indica ou presença de remanescentes de tecido tireoideano ou do CDT (FRANCIS et al., 2008). Logo, seria razoável imaginar que pacientes com Tg indetectável no pós-operatório estejam livres de doença e, portanto, não necessitem de condutas mais agressivas.

A Tg sérica já tem um papel bem estabelecido no manejo do CDT, pois é considerada um marcador sensível e específico para detecção de recorrências. Porém, algumas limitações deste método devem ser consideradas. A presença de anticorpos anti-tireoglobulina (AATg) no soro é uma delas. Tais anticorpos podem competir com os anticorpos utilizados nos ensaios para dosar a Tg, causando interferências nos resultados (SPENCER et al., 2013; SPENCER et al., 2010). Cerca de 25% dos pacientes com CDT podem apresentar AATg e, nesses casos, a sensibilidade da Tg é muito baixa (PACINI et al., 1988).

Outra consideração sobre a Tg é que sua secreção é estimulada pelo TSH, tanto em células normais quanto em neoplásicas. Logo, resultados falso-negativos podem ser observados quando a Tg é dosada em pacientes com TSH suprimido pela terapia com levotiroxina (LT<sub>4</sub>) (SABRA et al., 2013). Por isso a dosagem da Tg estimulada (TgE) pela suspensão da LT<sub>4</sub> ou pelo uso de TSH recombinante é utilizada para avaliar persistência/recorrência de doença.

Alguns autores propõem que a Tg pré-ablação seja também utilizada como parâmetro para guiar o manejo dos pacientes com CDT. Já que estudos sugerem que valores indetectáveis

no pós-operatório têm um grande valor preditivo negativo (VPN) para persistência (LEE et al., 2013; POLATCHEK et al., 2011).

Lee et al. (2013) realizaram um estudo com 218 pacientes e, utilizado um ponto de corte de TgE pré-ablação de 2,0 ng/mL encontraram um VPN de 94.9%. Estudo liderado por Piccardo com 169 pacientes encontrou um VPN de 100% quando TgE pré-ablação era menor que 10 ng/mL (PICCARDO et al., 2010).

Já em metanálise, realizada por Webb et al. (2012), envolvendo 3947 pacientes oriundos de 15 estudos publicados entre 1996 e 2011, foi encontrado um VPN de 94,2% com um ponto de corte de Tg pré-ablação de 10 ng/mL.

Há, ainda, aqueles que advogam a utilização da Tg pré-ablação para selecionar os pacientes que devem ser submetidos à RIT. Rosário et al. sugeriram que pacientes de baixo risco com TgE indetectável ( $Tg < 1 \text{ ng/mL}$ ) no pós-operatório associada à USG cervical sem evidência de doença, não precisariam receber tratamento com  $^{131}\text{I}$  (ROSÁRIO et al., 2011). Já Nascimento et al. (2011) propõe que a RIT poderia ser evitada em pacientes com TgE indetectável que não tivessem acometimento linfonodal ou histologia agressiva. O consenso brasileiro de nódulo tireoidiano e câncer de tireoide advoga que pacientes de baixo risco de persistência/recorrência com TgE após a cirurgia  $< 1 \text{ ng/mL}$ , a RIT deve ser dispensada (ROSÁRIO et al., 2013).

Em contrapartida, alguns autores questionam o VPN da tg pré-ablação, visto que em seus estudos pacientes com Tg indectável pré-ablação apresentaram metástases em exames de imagem. No estudo de Pitoia et al. (2013) realizado com pacientes com Tg pré-ablação indetectável, 14% tiveram doença residual e 25% apresentaram AATg detectáveis por outro método durante o acompanhamento. Já Park et al. (2009) mostraram que 6,3% ( $n=52$ ) dos pacientes com  $Tg \leq 2 \text{ ng/mL}$  apresentaram metástases funcionantes; contudo, 86,5% destas metástases vistas em PCI eram linfonodais. Brendel et al. (1990) detectaram metástases na varredura pós RIT em 19 de 224 pacientes (8,5%) usando um ponto de corte de TgE de 3 ng/mL. No entanto, esses dados ainda são escassos e, por isso, esse critério não tem sido utilizado na prática clínica.

### **1.3 Outros fatores associados à persistência / recorrência do CDT:**

Além da Tg, outros fatores relacionados a características dos pacientes ou do tumor têm sido associados à persistência/recorrência do CDT.

A idade tem sido associada a um pior prognóstico nestes pacientes, sendo considerada como critério de gravidade pelo sistema de estadiamento do da American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer (AJCC/UICC). Segundo este estadiamento, pacientes a partir dos 45 anos teriam piores desfechos em relação à mortalidade (AJCC/UICC, 2010). No que se refere à recorrência, Wada et al. (2008), em estudo retrospectivo, verificaram que entre os 193 pacientes com linfadenopatia palpável, aqueles com idade superior a 45 anos apresentavam maior índice de recorrência do CDT do que os mais jovens. Şengöz et al. (2012) não encontraram associação entre idade e persistência do CDT após tratamento com RIT. Já estudo de Leung et al. (2011) mostrou que a idade, quando analisada como variável contínua, foi um fator preditivo fraco, mas este fato não foi consistente em todos os modelos analisados.

Nódulos tireoidianos no sexo masculino sabidamente têm maior risco de malignidade (RAGO et al., 2010). No entanto, a avaliação da associação do gênero com o prognóstico de recorrência tem revelado dados conflitantes. Mehanna et al. (2014) não encontraram associação entre gênero e recorrência do CDT. Em contraste, Kim et al. (2014) constataram que o sexo masculino seria um fator de risco independente para a recorrência do câncer papilífero de tireoide.

A associação de algumas características histopatológicas tumorais e o prognóstico do CDT também é tema de discussão. A invasão além da cápsula tireoidiana não parece ter associação significativa entre e persistência ou recorrência do CDT (LEBOULLEUX et al., 2005). Ahn et al. (2014) não encontraram associação significativa entre invasão microscópica e recorrência em pacientes com microcarcinoma papilífero.

Kim et al. (2013) mostraram que multifocalidade, mas não bilateralidade, estava associada a um risco aumentado de recorrência / persistência da doença. Isto sugere que o número de focos de tumor, mas não a sua localização, é um preditor significativo dos resultados clínicos. Já Mazzaferri e Jhiang (1994) evidenciaram que pacientes com tumores multifocais têm um maior risco tanto de recorrência quanto de mortalidade. Um grande estudo retrospectivo

recente (n=2309) também confirmou que, nos tumores papilíferos maiores de 1cm, a multifocalidade é um importante fator de prognóstico (KIM et al., 2015).

O tamanho tumoral é um critério utilizado para classificação do estadiamento TNM (AJCC/UICC, 2010). Pacientes com tumores maiores que 4cm são considerados de pior prognóstico e por isso têm sido recomendada RIT para esses pacientes, mesmo quando estes não apresentam outros critérios de risco (COOPER et al., 2009). Leung et al. (2011) não observaram associação significativa entre tamanho do tumor e persistência do CDT. No entanto, estudos mostraram que pacientes com tumores maiores que 2 cm tinham maiores taxas de recorrência do CDT (KIM et al., 2012; GUO et al., 2014).

Metástases linfonodais são as fontes mais comuns de recorrência / persistência do CDT (MAZZAFERRI; JHIANG, 1994; ROH et al., 2007; HUGHES; DOHERTY, 2011). Estudo recente, em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide, mostrou que metástases em linfonodos cervicais estavam associadas a uma taxa elevada de persistência/recorrência, mesmo em pacientes sem outros fatores de risco (SOUNDRY et al., 2014).

Alzahrani e Xing (2013) observaram que metástases em linfonodos centrais estão fortemente associadas à persistência/recorrência do carcinoma papilífero de tireoide e que têm grande relação com mutação no gene BRAF.

Pesquisa de Park et al. (2014) revelou que metástase para linfonodos centrais estava associada a um tamanho tumoral maior e a multifocalidade em pacientes com microcarcinoma papilífero.

#### **1.4. JUSTIFICATIVA**

Embora o risco de morte do CDT seja relativamente baixo, a taxa de persistência/recorrência é alta, estando associada ao aumento de morbidade e mortalidade (KIM et al., 2012). Foi, ainda, observado que pacientes que apresentam recorrências no primeiro ano pós-tratamento têm um pior desfecho clínico que os demais (LIN et al., 2009).

O manejo otimizado do CDT requer uma abordagem adaptada ao risco, na qual a intensidade do tratamento e do acompanhamento é individualizada de acordo com o risco de recorrência/persistência da doença (COOPER et al., 2009; ROSARIO et al, 2013; PACINI et al, 2006).

Portanto, um melhor entendimento dos fatores relacionados à persistência da doença, pode contribuir para uma melhor abordagem terapêutica destes pacientes.

## 1.5 OBJETIVOS

### 1.5.1 Geral

Avaliar a associação entre fatores clínicos (sexo e idade), laboratoriais (TgE pré-ablação) e histopatológicos (tipo histológico, tamanho do tumor, invasão local, multifocalidade tumoral e presença de acometimento linfonodal) e a persistência do CDT um ano após tratamento com  $^{131}\text{I}$ .

### 1.5.2 Específicos

- Descrever dados clínicos, demográficos e exames complementares dos pacientes vistos durante o período de acompanhamento (sexo, idade, níveis de Tg estimulada pré-dose ablativa e um ano após tratamento, dose de  $^{131}\text{I}$  utilizada para ablação, características histopatológicas tumorais);
- Analisar a associação entre persistência do CDT e idade, sexo, tipo histológico, tamanho do tumor, invasão tumoral local, multifocalidade, presença de metástase linfonodal e valores pré-ablação de TgE;
- Determinar valor de TgE pré-dose ablativa com maior sensibilidade e especificidade para prever persistência do CDT um ano após RIT;
- Definir acurácia e valores preditivos positivo e negativo da TgE pré-dose ablativa.

## 1.6 HIPÓTESES

- Há uma associação significativa entre fatores clínicos (sexo e idade), laboratoriais (TgE pré ablação) e histopatológicos (tipo histológico, tamanho do tumor, invasão local, multifocalidade tumoral e presença de acometimento linfonodal) e a persistência do CDT.
- Pacientes com níveis elevados de TgE antes da RIT têm maior probabilidade de apresentar persistência de doença um ano após tratamento.
- A TgE pré-ablação tem um bom valor preditivo negativo (VPN), porém um baixo valor preditivo positivo (VPP)

## MÉTODOS

## **2. MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo:**

O estudo foi de coorte retrospectiva.

### **2.2 População e área do estudo:**

O estudo foi realizado no serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) no período de Maio a Outubro de 2014. Foram analisados prontuários de pacientes portadores de câncer de tireoide, submetidos à tireoidectomia seguida de dose ablativa com  $^{131}\text{I}$  acompanhados neste serviço.

### **2.3 Seleção da amostra:**

A amostra foi selecionada por conveniência.

#### **2.3.1 Critérios de inclusão:**

- Paciente ter realizado radioiodoterapia, pela primeira vez, para tratamento de CDT entre Janeiro de 2010 a agosto de 2013;
- Acompanhamento por pelo menos um ano no serviço de Medicina Nuclear do HC- UFPE;
- Ter realizado PCI pós-dose terapêutica com  $^{131}\text{I}$  e PCI diagnóstica cerca de um ano após tratamento inicial;
- Ter registrado nos prontuários dados clínicos, laudo do histopatológico da tireoidectomia total, TSH, AATg, TgE e PCIs antes da dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  e um ano após.

#### **2.3.2 Critérios de exclusão:**

- Pacientes menores de 18 anos;
- Laudo do exame histopatológico sem relato de tamanho tumoral ou multifocalidade;
- Pacientes com AATg positivo.

## 2.4 Delineamento do estudo:

Todos os pacientes foram submetidos à tireoidectomia total. Linfadenectomia cervical foi realizada naqueles em que metástase linfonodal foi detectada no pré- ou transoperatório. Foram administradas doses de  $^{131}\text{I}$  de 30 a 200 mCi, que variaram de acordo com a extensão da doença. Antes do procedimento, todos os pacientes suspenderam o uso de levotiroxina ( $\text{LT}_4$ ) por pelo menos 4 semanas e fizeram dieta pobre em iodo por cerca de 15 dias.

Dosagem sérica de TSH, Tg e AATg era realizada cerca de uma semana antes da RIT. Apenas aqueles pacientes que apresentavam  $\text{TSH} \geq 25/\text{mL}$  recebiam dose de iodo radioativo. Uma varredura de corpo inteiro (PCI) era realizada 7 dias após RIT. A terapia supressiva com  $\text{LT}_4$  era reiniciada 48 h após dose de  $^{131}\text{I}$ .

Todos os pacientes foram acompanhados com consultas 3, 6 e 12 meses após RIT. Nestas ocasiões eram solicitados exames laboratoriais (Tg, AATg e TSH), alguns destes realizados no próprio serviço e outros nas cidades de origem dos pacientes. Um ano após terapia inicial, além dos exames laboratoriais (TSH, AATg e Tg) após suspensão de  $\text{LT}_4$  por 4 semanas, uma nova PCI com 5 mCi de  $^{131}\text{I}$  foi realizada. A partir do ano de 2013 também era solicitada USG cervical na consulta de um ano.

Foram considerados curados os pacientes que, um ano após dose ablativa de  $^{131}\text{I}$ , apresentavam Tg estimulada  $<2,0 \text{ ng/mL}$ , exames de imagem (PCI pós  $^{131}\text{I}$  - 5 mCi e/ou ultrassonografia cervical) negativos, além de ausência de evidência clínica de doença residual. Doença persistente foi determinada pela presença de Tg estimulada detectável, presença de captação na PCI ou de imagem sugestiva em USG cervical de um ano, confirmada por exame histopatológico.

Os pacientes foram classificados em três grupos, de acordo com o risco de recorrência (baixo, intermediário e alto) segundo os critérios da ATA, como descrito a seguir: baixo risco - pacientes sem metástases locais ou à distância, ressecção tumoral completa, ausência de invasão locorregional, ausência de histologia tumoral agressiva (células altas, insular ou colunares) ou invasão vascular e PCI pós-dose de  $^{131}\text{I}$  sem captação fora do leito tireoideano; risco intermediário- tumor com histologia agressiva ou invasão vascular, invasão microscópica dos tecidos peritireoidianos na ressecção inicial, metástases linfonodais ou captação além do leito tireoideano na PCI pós-dose de  $^{131}\text{I}$ ; alto risco- invasão tumoral macroscópica, ressecção

tumoral incompleta, metástases à distância, tireoglobulinemia desproporcionalmente elevada com relação aos achados da PCI pós-dose.

## 2.6 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir das fichas de registro utilizadas no setor de medicina nuclear do HC-UFPE. A coleta e tabulação foi realizada por apenas um pesquisador. Foram obtidos os dados clínicos, além de resultados de exames laboratoriais, histopatológicos e de imagem dos pacientes.

## 2.7 Etapas e Métodos de coleta dos dados

### **Etapa 1:**

Revisão bibliográfica atualizada acerca do tema

### **Etapa 2:**

Identificação dos prontuários dos pacientes atendidos no período de janeiro de 2010 a agosto de 2013.

### **Etapa 3:**

Triagem dos prontuários que atendem os critérios de inclusão e exclusão

### **Etapa 4:**

Tabulação dos dados em planilha do Excel.

### **Etapa 5:**

Envio de planilha para análise estatística

## 2.8 Categorização e definição das variáveis estudadas:

### 2.8.1 Variável Dependente:

<b>Variável Dependente</b>	<b>Definição operacional</b>	<b>Categorização</b>
Persistência do CDT	Presença de Tg estimulada $\geq 2\text{ng/dL}$ ou PCI diagnóstica (5 mCi) mostrando captação não fisiológica do radiofármaco ou USG cervical evidenciando doença residual um ano após RIT	Presente Ausente

### 2.8.2 Variáveis independentes

Variável Independente	Definição operacional	Categorização
Faixa etária	Definida pela data de nascimento que consta no prontuário do paciente	<45 anos ≥45 anos
Sexo	Definida pelo sexo que consta no prontuário do paciente	Feminino Masculino
Tipo histológico	Definido pelo laudo anatomo-patológico de peça cirúrgica descrito no prontuário	Papilífero Folicular Células de Hurtle
Tamanho tumoral	Tamanho do tumor descrito no exame histopatológico	<2cm 2-4cm >4 cm
Multifocalidade tumoral	Definido pela presença de mais de um foco de tumor relatado em laudo histopatológico	Presente Ausente
Invasão tumoral local	Invasão do tumor além da cápsula tireoideana	Presente Ausente
Metástases	Presença doença em órgãos à distância vistas em exames de imagem pré-dose ou na PCI pós-dose terapêutica	Presente Ausente
Níveis de Tg estimulada pré dose ablativa	Tg sérica realizada antes da realização da dose de radioiodo, após 4 semanas sem uso de LT <sub>4</sub>	Quantitativa contínua

### 2.9 Análise estatística

A partir dos dados analisados, foram obtidos percentuais para as variáveis categóricas e medidas estatísticas (média e desvio padrão) para as variáveis numéricas.

A associação entre variáveis categóricas foi avaliada utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher, quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi encontrada. O teste de Mann-Whitney foi usado para a comparação entre

variáveis categóricas e variáveis numéricas. Para medir a força da associação, foi obtida a razão entre prevalências com respectivo intervalo de confiança.

Na análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão de Poisson multivariada para explicar a prevalência de persistência do CDT em função das variáveis independentes. Foram incluídas nesta análise as variáveis que apresentaram significância inferior a 20,0% ( $p < 0,20$ ) no estudo bivariado. O teste de Lemeshow foi utilizado para verificar a qualidade do ajuste em relação à forma e para verificar a aceitação do modelo foi utilizado o teste de Wald.

Para se obter o ponto de corte de TgE pré-ablação de maior acurácia para prever a persistência do CDT foi feita uma curva ROC. A partir do valor encontrado na curva ROC, foram obtidas as medidas: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia, gerais e para cada grupo, de acordo com estratificação de risco da ATA.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos de 5% e os intervalos foram obtidos com 95 % de confiabilidade.

Os programas estatísticos utilizados para a obtenção dos cálculos estatísticos foram o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 21 e o STATA na versão 11.0.

## **2.10 Aspectos éticos**

O estudo teve a anuência do setor de Medicina Nuclear da UFPE. O TCLE não foi empregado, uma vez que o estudo foi baseado na revisão dos prontuários dos pacientes portadores de câncer de tireoide atendidos no serviço de medicina nuclear que já tinham recebido alta deste setor.

Não houve riscos diretos à saúde dos indivíduos, já que se trata de uma análise retrospectiva de dados de prontuários. Pode-se considerar como risco potencial uma possível quebra de sigilo, porém a pesquisadora se compromete a não revelar qualquer dado que torne possível a identificação do paciente.

Este estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE antes do início da coleta de dados de acordo com o proposto pela Declaração de Helsinque e atendeu os preceitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12. Recebeu aprovação no dia 07/05/2014, sob o número CAA: 24441414.3.0000.5208

O pesquisador e seus orientadores se comprometem a publicar os resultados do estudo em periódico indexado no LILACS ou MEDLINE

**FATORES ASSOCIADOS À PERSISTÊNCIA DO CARCINOMA  
DIFERENCIADO DE TIREOIDE APÓS RADIOIODOTERAPIA**

### **3. FATORES ASSOCIADOS À PERSISTÊNCIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE APÓS RADIOIODOTERAPIA**

#### **3.1 INTRODUÇÃO**

O câncer diferenciado de tireoide (CDT) é uma neoplasia rara, porém representa o tumor endócrino mais prevalente (JEMAL et al, 2011). Embora tenha um bom prognóstico, apresentando uma taxa de mortalidade baixa, cerca de 20% dos pacientes podem desenvolver metástases não responsivas ao tratamento com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) (GIUFFRIDA et al, 2012).

Tireoidectomia total é o tratamento de escolha para o CDT. No entanto, complementação com radioiodoterapia (RIT) e a definição da melhor estratégia para acompanhamento do paciente têm sido baseadas em sistemas de classificação de risco de persistência/recorrência da doença (COOPER et al, 2009). Contudo, verificou-se que 14% dos pacientes considerados como de baixo risco pela *American Thyroid Association* (ATA) podem apresentar doença bioquímica ou estrutural persistente (TUTTLE et al, 2010; LEUNG et al, 2011)

Na tentativa de encontrar outros possíveis preditores de prognóstico, estudos vêm sendo realizados (LEUNG et al, 2011; LEBoulLEUX et al, 2005). O grande desafio é identificar os pacientes que merecem condutas mais agressivas, sem expor os demais a tratamentos desnecessários (ROSÁRIO et al, 2013).

O objetivo deste estudo foi avaliar que fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos estão associados à persistência do CDT um ano após RIT.

### 3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

#### **Desenho do estudo:**

Foi realizada uma coorte retrospectiva, na qual foram incluídos 375 pacientes portadores de CDT, que foram submetidos pela primeira vez à RIT no setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no período de janeiro de 2010 a agosto de 2013.

Foram avaliados 557 prontuários, dos quais foram excluídos aqueles com registros incompletos dos dados (n=136), bem como os de pacientes que apresentavam anticorpo antitireoglobulina (AATg) positivo (n=42) ou tinham menos de 18 anos (n=4).

Após revisão dos prontuários, foram coletados os dados clínicos (sexo e idade), resultados de dosagens séricas de hormônio tireoestimulante (TSH), tireoglobulina (Tg) e AATg antes e um ano após RIT, resultados de varredura de corpo inteiro (PCI) após dose ablativa de  $^{131}\text{I}$  e um ano após tratamento inicial. Foram, ainda, avaliados os laudos dos exames histopatológicos, de onde foram coletados dados relativos ao tamanho do tumor, multifocalidade e invasão local, além de classificação TNM (tumor, linfonodo, metástase) da AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER AND INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2010 (AJCC/UICC).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE.

#### **Tratamento inicial e estratégia de seguimento adotados:**

Todos os pacientes foram encaminhados ao HC-UFPE após terem se submetido a tireoidectomia total. Linfadenectomia cervical foi realizada apenas naqueles em que metástase linfonodal foi detectada no pré ou transoperatório. Foram administradas doses de  $^{131}\text{I}$  de 30 a 200 mCi que variaram de acordo com a extensão da doença. Antes da RIT, todos os pacientes suspenderam o uso de levotiroxina ( $\text{LT}_4$ ) por um período de pelo menos 4 semanas e seguiram dieta pobre em iodo por cerca de 15 dias.

Após a suspensão do  $\text{LT}_4$ , cerca de duas semanas antes da administração do radioiodo, eram realizadas dosagens séricas de TSH, Tg e AATg. Apenas os pacientes que apresentavam

TSH  $\geq 25$   $\mu$ IU/mL recebiam dose de iodo radioativo. Cerca de 7 dias após a RIT, uma PCI era realizada, sendo a terapia supressiva com LT<sub>4</sub> reiniciada 48 horas após a dose de <sup>131</sup>I.

Os pacientes eram acompanhados com consultas 3, 6 e 12 meses após a RIT. Nestas ocasiões, eram solicitados exames laboratoriais (Tg, AATg e TSH), alguns destes realizados no próprio serviço e outros em laboratórios nas cidades de origem dos pacientes. Na consulta de 12 meses, além dos exames laboratoriais (TSH, AATg e Tg), uma nova PCI com 5 mCi de <sup>131</sup>I era realizada após suspensão da LT<sub>4</sub> por 4 semanas. A partir de 2013 também era solicitada ultrassonografia (USG) cervical na consulta de um ano.

### **Definição dos desfechos clínicos:**

Foram considerados curados os pacientes que, um ano após dose ablativa com <sup>131</sup>I, apresentavam tiroglobulina estimulada pela suspensão da LT<sub>4</sub> (TgE)  $< 2,0$  ng/mL, PCI após 5mCi de <sup>131</sup>I negativa e USG cervical, quando realizada, negativa, além de ausência de evidência clínica de doença residual. Doença persistente foi determinada pela presença de TgE  $\geq 2,0$  ng/dL e/ou presença de captação na PCI ou de imagem sugestiva em USG cervical realizadas após ano, esta última confirmada por exame histopatológico.

### **Análise estatística:**

A partir dos dados analisados, foram obtidos percentuais para as variáveis categóricas e medidas estatísticas (média e desvio padrão) para as variáveis numéricas.

A associação entre variáveis categóricas foi avaliada utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher, quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi encontrada. O teste Mann-Whitney foi usado para a comparação entre variáveis categóricas e variáveis numéricas. Para medir a força da associação foi obtida a razão entre prevalências com respectivo intervalo de confiança.

Utilizou-se o modelo de regressão de Poisson multivariada para explicar a prevalência de persistência do CDT em função das variáveis independentes. Foram incluídas nesta análise as variáveis que apresentaram significância inferior a 20,0% ( $p < 0,20$ ) no estudo bivariado. Teste de Lemeshow foi utilizado para verificar a qualidade do ajuste em relação a forma e para verificar a aceitação do modelo foi utilizado o teste de Wald.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0% e os intervalos foram obtidos com 95,0% de confiabilidade.

Os cálculos estatísticos foram realizados pelos programas SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 21 e STATA versão 11.0

### 3.3 RESULTADOS

Dos 375 pacientes analisados, 88,8% (n=333) eram do sexo feminino e 11,2% (n= 42) do sexo masculino, com idade média de  $46,5 \pm 12,8$  anos. O tipo histológico mais encontrado foi o carcinoma papilífero (88,8%). O tempo de seguimento foi de  $15,15 \pm 4,6$  meses.

A Tg estimulada média pré-dose foi de  $23,2 \pm 133,7$  ng/mL (variação, 0,1 a 540ng/mL). Um ano após a RIT, a TgE média era de  $13,9 \pm 90,2$  ng/mL, variando de 0,01 a 1458 ng/mL.

Na PCI após-dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$ , 298 pacientes (79,5%) apresentaram captação apenas em leito tireoidiano; 60 (16%) tiveram captação cervical fora de leito de tireoide, em 11 (2,9%) foram evidenciadas metástases a distância e em 6 (1,6%) não houve captação. Já na PCI de 1 ano, apenas 7,2% tinham evidência de captação.

Na avaliação dos exames histopatológicos observou-se que 46,9% (n=178) estavam no estágio T3 e 19,7% (n=74) apresentavam acometimento linfonodal (N1). Apenas 0,5% (n=2) já apresentavam metástase (M1) no diagnóstico inicial. Os tumores eram multifocais em 22,4% (n=84) e tinham invasão local em 48,8% (n=183) dos casos. As características clínicas e histopatológicas podem ser observadas na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Características dos pacientes submetidos à radioiodoterapia para tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide incluídos no estudo.

Características	(Pacientes n = 375)	
• Idade (anos)	46,51	±12,8
• Tempo de seguimento (meses)	15,15	±4,6
• Sexo		
Masculino	42	(11,2%)
Feminino	333	(88,8%)
• Tipo histológico		
Papilífero	333	(88,8%)
Células de Hurthle	4	(1,1%)
Folicular	38	(10,1%)
• Tamanho do tumor (classificação TNM)		
T1	133	(35,9%)
T2	52	(13,9%)
T3	178	(47,4%)
T4	12	(3,2%)
• Estadiamento linfonodal (N)		
N1	74	19,7%
N0	158	42,1%
NX	143	38,1%
• Estadiamento metástase (M)		
M0	132	35,2%
M1	2	0,5%
MX	241	64,3%
• Invasividade		
Sim	183	48,8%
• Multifocal		
Sim	84	22,4%
• Estratificação de risco da ATA		
Baixo	161	42,9%
Intermediário	197	52,5%
Alto	17	4,5%

\*Estratificação de risco de recorrência segundo a *American Thyroid Association* (ATA)

Na análise bivariada (Tabela 4.2), verificou-se associação significativa entre persistência do CDT e faixa etária, presença de metástase linfonodal, tamanho do tumor, invasão local e multifocalidade. Sexo e tipo histológico não apresentaram associação significativa.

Tabela 4.2 - Análise bivariada entre persistência de CDT e as variáveis categóricas (faixa etária, sexo, tipo histológico, estadiamento linfonodal, invasão tumoral, tamanho do tumor e multifocalidade tumoral)

Variável	Persistência		TOTAL		P	RP (IC)
	n	%	n	%		
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>25,6</b>	<b>375</b>	<b>100,0</b>		
<b>• Faixa etária</b>						
< 45 anos	51	31,9	160	100,0	$p^{(1)} = 0,016^*$	1,52 (1,08 a 2,15)
≥45anos	45	20,9	215	100,0		1,00
<b>• Sexo</b>						
Masculino	13	31,0	42	100,0	$p^{(1)} = 0,399$	1,24 (0,76 a 2,02)
Feminino	83	24,9	333	100,0		1,00
<b>• Tipo histológico</b>						
Papilífero	89	26,7	333	100,0	$p^{(2)} = 0,293$	1,69 (0,79 a 3,60)
Hurthle	1	25,0	4	100,0		1,58 (0,25 a 10,06)
Folicular	6	15,8	38	100,0		1,00
<b>• Metástase linfonodal (N)<sup>(3)</sup></b>						
N0	26	16,5	158	100,0	$p^{(1)} < 0,001^*$	1,00
N1	34	45,9	74	100,0		2,79 (1,82 a 4,29)
<b>• Invasão do tumor</b>						
Sim	55	30,1	183	100,0	$p^{(1)} = 0,054$	1,41 (0,99 a 2,00)
Não	41	21,4	192	100,0		1,00
<b>• Tamanho do tumor (cm)</b>						
< 2	51	21,3	239	100,0	$p^{(1)} = 0,007^*$	1,00
2 a 4	35	38,0	92	100,0		1,78 (1,25 a 2,55)
>4	10	22,7	44	100,0		1,06 (0,59 a 1,93)
<b>• Tumor multifocal</b>						
Sim	30	35,7	84	100,0	$p^{(1)} = 0,016^*$	1,57 (1,10 a 2,25)
Não	66	22,7	291	100,0		1,00

(\*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 143 pacientes o exame não foi realizado ou foi não informado.

Na análise bivariada de variável contínua, verificou-se associação significativa entre a Tg estimulada pré-ablação com RIT e persistência do CDT. (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 – Análise bivariada entre persistência de CDT e a tireoglobulina estimulada pré ablação).

	<b>Persistência</b>	<b>Cura</b>	<b>p</b>
	Média ± DP	Média ± DP	
<b>Tireoglobulina pré – iodo</b>	76,46 ± 216,37	4,86 ± 9,78	p <sup>(1)</sup> 0,001*

(\*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Mann-Whitney

Na Tabela 4.4, observam-se os resultados da regressão de Poisson multivariada para pacientes com persistência do CDT. Observou-se associação significativa entre persistência de doença e idade inferior a 45 anos ( $p=0,001$ ), multifocalidade ( $p=0,008$ ) e tamanho tumoral entre 2 a 4 cm ( $p=0,002$ ). Ainda verificou-se associação significativa entre da TgE e persistência do CDT ( $p<0,001$ ). O teste de Lemeshow mostrou um ajuste adequado do modelo para os dados ( $p = 1,000$ ) e o modelo foi aceito pelo teste de Wald ( $p < 0,001$ ).

Apesar de apresentar associação significativa na análise bivariada, a invasão linfonodal foi excluída da análise multivariada visto que tal dado não tinha sido avaliado no exame histopatológico de 143 pacientes.

Tabela 4.4 – Resultados da regressão de Poisson multivariada entre persistência do carcinoma diferenciado de tireoide e faixa etária, invasão tumoral, tamanho do tumor, multifocalidade tumoral e tireoglobulina estimulada pré-ablação.

Variável	Resultados da bivariada		Resultados do ajuste multivariado	
	RP (IC 95%)	Valor p	RP (IC 95%)	Valor p
<b>Faixa etária</b>		0,016*		0,001*
< 45 anos	1,52 (1,08 a 2,15)		1,57 (1,11 a 2,22)	
≥ 45 anos	1,00		1,00	
<b>Invasão do tumor</b>		0,054		0,305
Sim	1,41 (0,99 a 2,00)		1,20 (0,85 a 1,70)	
Não	1,00		1,00	
<b>Tumor multifocal</b>		0,016*		0,008*
Sim	1,57 (1,10 a 2,25)		1,61 (1,13 a 2,29)	
Não	1,00		1,00	
<b>Tamanho do tumor</b>				0,002*
< 2cm	1,00		1,00	
2 a 4cm	1,78 (1,25 a 2,55)	0,007*	1,74 (1,23 a 2,46)	0,002*
> 4cm	1,06 (0,59 a 1,93)		0,75 (0,36 a 1,54)	0,418
<b>Tireoglobulina pré (**)</b>	1,01 (1,00 a 1,02)	< 0,001*	1,01 (1,00 a 1,02)	< 0,001*

(\*): Significativo a 5,0%.

(\*\*): Variável contínua

### 3.4 DISCUSSÃO

Foi encontrada associação significativa entre persistência de CDT e idade inferior a 45 anos, tumores multifocais, tamanho tumoral entre 2 a 4 cm e TgE pré-dose ablativa de  $^{131}\text{I}$ .

O manejo otimizado do CDT requer uma abordagem adaptada ao risco, na qual a intensidade do tratamento e acompanhamento é individualizada de acordo com o risco de recorrência/persistência da doença (COOPER et al., 2009; ROSÁRIO et al., 2013; PACINI et al., 2006).

Dentre os vários sistemas de avaliação de risco que já foram propostos, destaca-se o criado pela ATA em 2009, que sugeriu um sistema de estratificação de risco de persistência/recorrência, no qual o paciente pode ser classificado em baixo, moderado e elevado risco. Para tanto, são utilizados os seguintes parâmetros: presença de metástase local ou a distância, ressecção completa do tumor, invasão local, tipo histológico, invasão vascular e captação fora do leito tireoidiano na varredura pós-ablação (COOPER et al., 2009).

Embora este critério de avaliação de risco seja o mais utilizado para guiar a estratégia terapêutica a ser adotada, uma parcela não desprezível destes pacientes apresenta doença persistente, apesar de tratamento compatível com seu grau de risco de persistência/recorrência. Por isso, vários trabalhos têm sido realizados no intuito de determinar outros possíveis fatores que afetem o risco de persistência do CDT (LEUNG et al., 2011; LEBOULLEUX et al., 2005).

A idade tem sido associada a um pior prognóstico em pacientes com CDT, sendo considerada como um critério de gravidade pelo sistema de estadiamento TNM (AJCC, 2010). No entanto, estes dados são relacionados à sobrevida e não a risco de persistência de doença. Na nossa série, pacientes com idade inferior a 45 anos tiveram maior prevalência de persistência da doença.

Este achado contrasta com os dados de estudo de Wada et al.(2008) que verificaram que pacientes com linfadenopatia palpável e idade superior a 45 anos apresentavam maior índice de recorrência do CDT. Şengöz et al. (2012) não encontraram associação entre idade e persistência do CDT após tratamento com RIT. Estudo de Leung *et al.* (2011) mostrou que a idade quando analisada como variável contínua foi um fator preditivo fraco, mas este fato não foi consistente em todos os modelos analisados.

Quanto à invasão local, embora na análise bivariada tenha mostrado associação com o CDT, tal fato não foi confirmado pela análise multivariada. Este achado é corroborado por estudo de Leboulleux et al. (2005) que mostrou não haver associação significativa entre invasão além da cápsula tireoidiana e persistência ou recorrência do CDT. Da mesma forma, Ahn et al. (2014) não encontraram associação significativa entre invasão microscópica e recorrência em pacientes com microcarcinoma papilífero.

Também observamos que tumores multifocais apresentaram associação significativa com persistência do CDT ( $p=0,008$ ). Kim et al. (2013) mostraram que multifocalidade, mas não bilateralidade, estava associada a um risco aumentado de recorrência / persistência da doença. Isto sugere que o número de focos de tumor, mas não a sua localização, é um preditor significativo dos resultados clínicos. Já Mazzaferri e Jhiang (1994) evidenciaram que pacientes com tumores multifocais têm um maior risco tanto de recorrência quanto de mortalidade. Um grande estudo retrospectivo recente ( $n=2309$ ) também confirmou que, nos tumores papilíferos maiores de 1 cm, a multifocalidade é um importante fator de prognóstico KIM et al., 2015).

O tamanho tumoral é um dos critérios utilizados no TNM (AJCC, 2010). Neste estadiamento, pacientes com tumores maiores que 4cm são considerados de pior prognóstico e por isso recomenda-se RIT, mesmo quando estes pacientes não apresentam outros critérios de risco<sup>3</sup>. No entanto, Leung et al. (2011) não observaram associação significativa entre tamanho do tumor e persistência do CDT.

Em contrapartida, estudos mostraram que pacientes com tumores maiores que 2cm tinham maiores taxas de recorrência do CDT (KIM et al., 2012; GUO; WANG, 2014). No presente estudo verificamos associação significativa entre tamanho do tumor e persistência, sendo esta maior naqueles com tumor entre 2 e 4 cm. Talvez o fato do grupo de pacientes com tumores maiores que 4cm ter sido menor em relação aos demais ( $n=44$ ) tenha interferido na presença de associação entre esses pacientes e persistência do CDT.

A concentração de Tg sérica comumente usada como marcador de doença residual, não é levada em consideração como fator de risco para persistência no CDT (COOPER et al., 2009; CARBALLO; RODERICK, 2012). No entanto, estudos sugerem que valores indetectáveis no pós-operatório têm um grande valor preditivo negativo para persistência de doença (LEE et al., 2013; WEBB et al., 2012).

Uma metanálise realizada por Webb *et al.* (2012) com 3947 pacientes constatou que uma Tg pré-ablação baixa deve ser considerada como um fator favorável à cura. Outras

pesquisas mostram que pacientes com níveis elevados de Tg após tireoidectomia total têm maior chance de persistência (KLOOS, 2010; PICCARDO et al., 2013). Neste estudo, encontramos associação significativa entre TgE pré-ablação e persistência do CDT. Sendo a probabilidade maior à medida que se elevaram os valores de TgE.

A presença de metástase linfonodal, apesar de não poder ter sido avaliada através da análise multivariada, mostrou-se importante fator de risco para persistência do CDT na análise bivariada. Estudo recente, em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide, mostrou que metástases em linfonodos cervicais estavam associadas a uma taxa elevada de persistência/recorrência, mesmo em pacientes sem outros fatores de risco (SOUNDRY et al., 2014).

Por nosso estudo ser retrospectivo, houve uma perda de amostra em função de preenchimento incompleto dos dados em prontuários médicos. Outra limitação foi o fato de os exames laboratoriais terem sido realizados em locais diferentes, visto que muitos pacientes eram procedentes de outras cidades. E como já é sabido, a Tg é um exame sensível e por isso pode haver variações interensaios (SCHLUMBERGER et al., 2007). Contudo, nossos resultados, com relação a Tg, mostram-se compatíveis com estudos semelhantes (POLACHEK et al., 2011; WEBB et al., 2012). Por ter um tempo de seguimento curto, em se tratando de CDT, não podemos inferir que tais resultados sejam aplicáveis também para recorrência da doença.

Neste estudo encontramos uma forte associação entre persistência do CDT e faixa etária, tamanho tumoral, multifocalidade e Tg estimulada pré-ablação. Os dois últimos parâmetros não têm sido utilizados, na prática clínica, como marcadores de pior prognóstico (COOPER et al., 2009). Nossos resultados sugerem que eles devem ser considerados na avaliação dos pacientes com CDT, a fim de identificar aqueles que merecem condutas mais agressivas, mesmo não estando dentro dos parâmetros atuais de risco. Como nosso estudo teve um tempo de seguimento relativamente curto para o CDT, sugerimos que outros estudos sejam realizados com um tempo de seguimento maior, a fim de ratificar estes resultados.

**VALOR PROGNÓSTICO DA TIREOGLOBULINA  
ESTIMULADA PRÉ-ABLAÇÃO COM RADIOIODO PARA  
PERSISTÊNCIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE**

#### **4. VALOR PROGNÓSTICO DA TIREOGLOBULINA ESTIMULADA PRÉ-ABLAÇÃO COM RADIOIODO PARA PERSISTÊNCIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE**

##### **4.1 INTRODUÇÃO**

O CDT é avaliado e tratado de acordo com fatores prognósticos que determinam seu risco de persistência/recorrência (COOPER et al., 2009; ROSÁRIO et al., 2013; PACINI et al., 2006). Entretanto, mesmo pacientes considerados de baixo risco têm chances não desprezíveis de persistir com a doença, a despeito de tratamento adequado (TUTTLE et al., 2010). Por isso, vários estudos têm sido realizados no intuito de definir possíveis fatores preditivos de persistência ou recorrência da doença (LEUNG et al., 2011; LEBoulLEUX et al., 2005).

O papel da tireoglobulina sérica (Tg) após radioiodoterapia (RIT) no seguimento do paciente com CDT já está bem estabelecido (COOPER et al., 2009; ROSÁRIO et al., 2013), sendo a Tg considerada o marcador mais sensível e específico para detectar doença persistente ou recorrente e metastática (PACINI, 2002).

Porém, estudos recentes têm sugerido que a Tg estimulada (TgE) antes da terapia ablativa com  $^{131}\text{I}$  também poderia ser utilizada como um marcador de prognóstico, já que valores baixos de TgE pré-ablação têm um importante valor preditivo negativo para persistência de doença (NASCIMENTO et al., 2011; KIM et al., 2005). No entanto, a utilização desse parâmetro, na prática clínica, para avaliação do risco de persistência de doença ainda não é amplamente recomendada (COOPER et al., 2009; PACINI et al., 2006).

Considerando-se a ausência de dados conclusivos em relação ao valor preditivo da Tg estimulada no risco de persistência do CDT, este estudo tem como objetivo principal determinar o ponto de corte de maior sensibilidade e especificidade da TgE pré-dose ablativa para prever

persistência do CDT um ano após o tratamento inicial com  $^{131}\text{I}$ . Pretende-se também, determinar o valor preditivo da TgE pré-dose terapêutica nestes pacientes.

## 4.2 PACIENTES E MÉTODOS

### Desenho do estudo:

Foi realizada uma coorte retrospectiva, na qual foram incluídos 375 pacientes portadores de CDT, que foram submetidos pela primeira vez à RIT no setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no período de janeiro de 2010 a agosto de 2013.

Foram avaliados 557 prontuários, dos quais foram excluídos aqueles com registros incompletos dos dados (n=136), bem como os de pacientes que apresentavam anticorpo antitireoglobulina (AATg) positivo (n=42) ou tinham menos de 18 anos (n=4) (Figura 5.1).

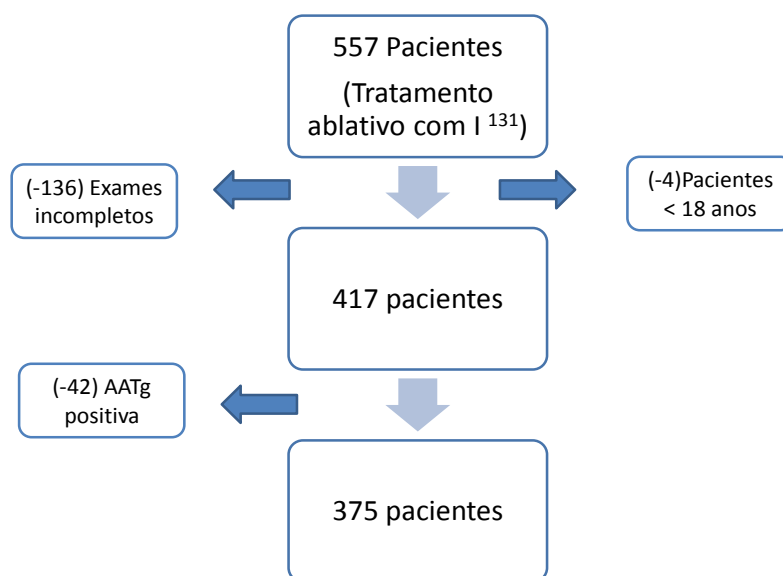


Figura 5.1 Etapas para seleção de pacientes elegíveis para pesquisa

Após revisão dos prontuários, foram coletados os dados clínicos (sexo e idade), resultados de dosagens séricas de hormônio tireoestimulante (TSH), tireoglobulina (Tg) e AATg antes e um ano após RIT, resultados de varredura de corpo inteiro (PCI) após dose ablativa de <sup>131</sup>I e um ano após tratamento inicial. Foram, ainda, avaliados os laudos dos exames histopatológicos, de onde foram coletados dados relativos ao tamanho do tumor, multifocalidade e invasão local, além de classificação TNM (tumor, linfonodo, metástase) da *American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer (AJCC/UICC)* (2010).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE.

### **Tratamento inicial e estratégia de seguimento adotados:**

Todos os pacientes foram encaminhados ao HC-UFPE após terem se submetido à tireoidectomia total. Linfadenectomia cervical foi realizada apenas naqueles em que metástase linfonodal foi detectada no pré ou transoperatório. Foram administradas doses de  $^{131}\text{I}$  de 30 a 200 mCi que variaram de acordo com a extensão da doença. Antes da RIT, todos os pacientes suspenderam o uso de levotiroxina ( $\text{LT}_4$ ) por um período de pelo menos 4 semanas e seguiram dieta pobre em iodo por cerca de 15 dias.

Na terceira semana após a suspensão do  $\text{LT}_4$ , cerca de 1 semana antes da administração do radioiodo, eram realizadas dosagens séricas de TSH, Tg e AATg. Apenas os pacientes que apresentavam  $\text{TSH} \geq 25 \mu\text{IU/mL}$  recebiam dose de iodo radioativo. Cerca de 5-7 dias após a RIT, uma PCI era realizada, sendo a terapia supressiva com  $\text{LT}_4$  reiniciada 48 horas após a dose de  $^{131}\text{I}$ .

Os pacientes eram acompanhados com consultas 3, 6 e 12 meses após a RIT. Nestas ocasiões, eram solicitados exames laboratoriais (Tg, AATg e TSH), alguns destes realizados no próprio serviço e outros em laboratórios nas cidades de origem dos pacientes. Na consulta de 12 meses, além dos exames laboratoriais (TSH, AATg e Tg), uma nova PCI com 5 mCi de  $^{131}\text{I}$  era realizada após suspensão da  $\text{LT}_4$  por 4 semanas. A partir de 2013 também era solicitada ultrassonografia (USG) cervical na consulta de um ano.

### **Definição dos desfechos clínicos:**

Foram considerados curados os pacientes que, um ano após dose ablativa com  $^{131}\text{I}$ , apresentavam tiroglobulina estimulada pela suspensão da  $\text{LT}_4$  ( $\text{TgE}$ )  $< 2,0 \text{ ng/mL}$ , PCI após 5mCi de  $^{131}\text{I}$  negativa e USG cervical, quando realizada, negativa, além de ausência de evidência clínica de doença residual. Doença persistente foi determinada pela presença de  $\text{TgE} \geq 2,0 \text{ ng/dL}$  e/ou presença de captação na PCI ou de imagem sugestiva em USG cervical realizadas após ano, esta última confirmada por exame histopatológico.

### **Classificação de risco de recorrência:**

Os pacientes foram classificados em três grupos, de acordo com o risco de recorrência (baixo, intermediário e alto), segundo os critérios da American Thyroid Association (ATA),

como descrito a seguir: *Baixo risco*- pacientes sem metástases locais ou à distância, ressecção tumoral completa, ausência de invasão loco regional, ausência de histologia tumoral agressiva (células altas, insular ou colunares) ou invasão vascular e PCI pós-dose de  $^{131}\text{I}$  sem captação fora do leito tireoideano; *Risco intermediário*- tumor com histologia agressiva ou invasão vascular, invasão microscópica dos tecidos peritireoideanos na ressecção inicial, metástases linfonodais ou captação além do leito tireoideano na PCI pós-dose de  $^{131}\text{I}$ ; *Alto risco*- invasão tumoral macroscópica, ressecção tumoral incompleta, metástases à distância, e tireoglobulinemia desproporcionalmente elevada com relação aos achados da PCI pós-dose.

### **Análise estatística:**

A partir dos dados analisados, foram obtidos percentuais para as variáveis categóricas e medidas estatísticas (média e desvio padrão) para as variáveis numéricas.

Curva ROC (*receiver operator characteristic curve*) foi realizada a fim de obter o valor de maior acurácia de TgE pré-ablação capaz de prever a persistência do CDT.

A partir do valor encontrado na curva ROC, foram obtidas as medidas: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia, gerais e separadamente para cada grupo, de acordo com estratificação de risco da ATA.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5% e os intervalos foram obtidos com 95% de confiabilidade.

Para a obtenção dos cálculos estatísticos foram utilizados os programas SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 21 e o STATA na versão 11.0

#### 4.3 RESULTADOS:

As características clínicas e histopatológicas dos 375 pacientes analisados podem ser observadas na Tabela 5.1. Os pacientes tinham idade média de  $46,5 \pm 12,8$  anos e houve predomínio do sexo feminino (88,8%). O tipo histológico mais encontrado foi o carcinoma papilífero (88,8%). O tempo médio de seguimento foi de  $15,5 \pm 4,66$  meses.

A Tg estimulada média pré-dose foi de  $23,2 \pm 133,7$  ng/mL (variação, 0,1 a 540ng/mL). Um ano após a RIT, a TgE média era de  $13,9 \pm 90,2$  ng/mL, variando de 0,01 a 1458 ng/mL.

Na PCI diagnóstica pós-dose, 298 pacientes (79,5%) apresentaram apenas captação em leito tireoidiano; 60 (16%) tiveram captação cervical fora de leito de tireoide, em 11 (2,9%) foram evidenciadas metástases a distância e em 6 (1,6%) não houve captação. Já na PCI de 1 ano, apenas 7,2% tinham evidência de captação.

Nos exames histopatológicos foi observado que 46,9% (n= 178) pacientes estava no estágio T3. Invasão linfonodal foi vista em 19,7% (n=74); 0,5% (n=2) já apresentavam metástase (M1) no diagnóstico inicial. Invasão local foi vista em 48,8% (n=183) dos casos e 22,4% (n=84) eram multifocais.

Quando realizada a estratificação pelos critérios da ATA, 42,9% (n= 161) dos pacientes foram classificados como baixo risco, 52,5% (n=197) risco intermediário e 4,5% (n=17) alto risco.

Tabela 5.1 Características dos pacientes submetidos à radioiodoterapia para tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período de janeiro de 2010 à dezembro de 2013.

Características	(Pacientes n = 375)	
• Idade (anos)	46,51	±12,8
• Tempo de seguimento (meses)	15,15	±4,6
• Sexo		
Masculino	42	(11,2%)
Feminino	333	(88,8%)
• Tipo histológico		
Papilífero	333	(88,8%)
Hurthle	4	(1,1%)
Folicular	38	(10,1%)
• Tamanho do tumor (classificação TNM)		
T1	133	(35,9%)
T2	52	(13,9%)
T3	178	(47,4%)
T4	12	(3,2%)
• Estadiamento linfonodal (N)		
N1	74	19,7%
N0	158	42,1%
NX	143	38,1%
• Estadiamento metástase (M)		
M0	132	35,2%
M1	2	0,5%
MX	241	64,3%
• Invasivo		
Sim	183	48,8%
• Multifocal		
Sim	84	22,4%
• Risco de recorrência *		
Baixo	161	42,9%
Intermediário	197	52,5%
Alto	17	4,5%

\*Estratificação de risco de recorrência segundo a *American Thyroid Association*

A análise da curva ROC da Tg estimulada pré-dose terapêutica com  $^{131}\text{I}$  (Figura 5.2) permitiu determinar um valor de maior sensibilidade e especificidade para prever persistência de doença. O ponto de corte encontrado foi de 7,4 ng/mL, com uma área sob a curva de 0,805 (sensibilidade de 65,5%, especificidade de 82,8% e acurácia de 78,4%).

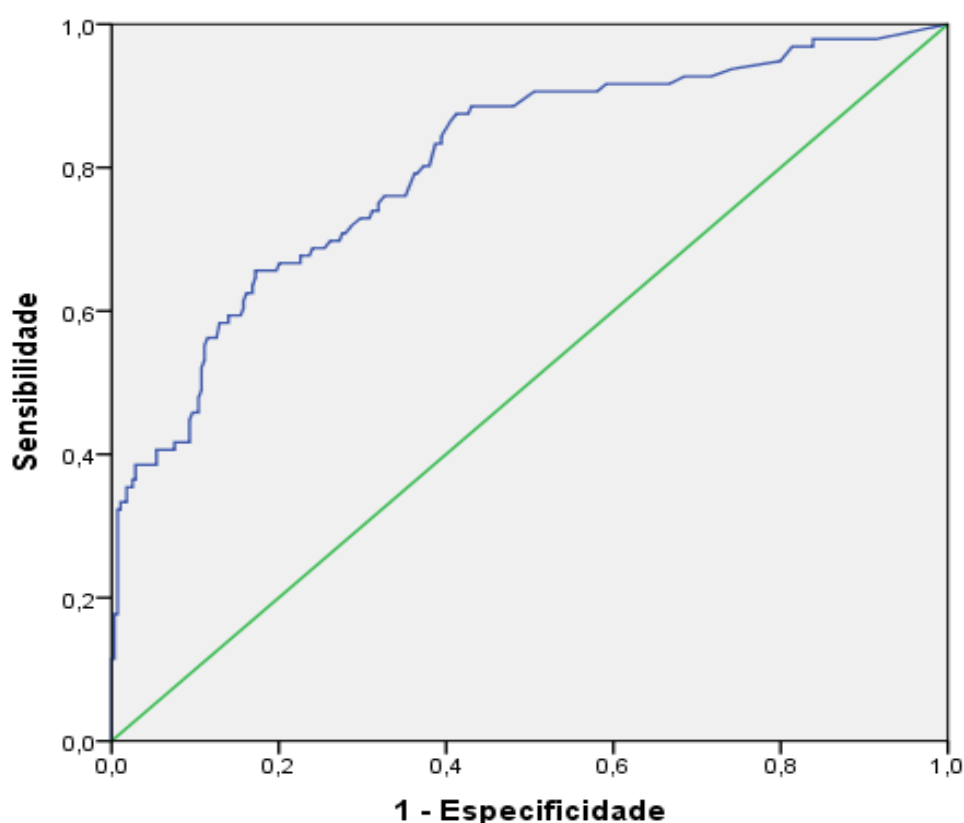


Figura 5.2 Curva ROC da tireoglobulina estimulada pré-dose ablativa de  $^{131}\text{I}$  e persistência da doença.

Os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) foram de 56,8% e 87,5%, respectivamente, para a amostra geral. Quando separamos os pacientes de acordo com o risco de recorrência da ATA, percebemos um VPN também elevado nos grupos de risco baixo e intermediário. No entanto, não foi possível medir o VPN no grupo de alto risco, visto que nele não havia pacientes com TgE <7,4 ng/mL que foram considerados curados. Já o VPP foi de 40,5% nos pacientes de baixo risco, 56,9% nos de risco intermediário e de 82,4% nos de alto risco (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 Valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da tireoglobulina estimulada (TgE) antes da radioiodoterapia nos grupos de pacientes de acordo com os critérios de risco de persistência/recorrência da *American Thyroid Association* (ATA).

<b>Risco ATA</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Baixo</b>	40,5	86,3
<b>Intermediário</b>	56,9	88,6
<b>Alto</b>	82,4	**

\*\*Não foi definido devido à ausência de pacientes com TgE < 7,4ng/dl com cura

#### 4.4 DISCUSSÃO

Neste estudo, verificou-se que a TgE pré-ablação tem um importante papel na detecção de pacientes com maior risco de persistência do CDT. O valor de maior sensibilidade e especificidade encontrado para tal finalidade foi de 7,4 ng/mL, apresentando um VPN de 87,5% e VPP de 56,8%.

A Tg é uma glicoproteína produzida somente pelo tecido tireoidiano, seja ele normal ou neoplásico. Em pacientes tireoidectomizados, a detecção de Tg no sangue indica presença de remanescentes do tecido tireoidiano ou do CDT (FRANCIS; SCHLUMBERGER, 2008). Até 57% dos pacientes com CDT atingem uma Tg indetectável após a realização apenas da tireoidectomia total (VAISMAN et al., 2010), no entanto tais pacientes recebem o mesmo tratamento e seguimento dos demais (TUTTLE et al, 2010).

Apesar dos muitos estudos realizados acerca da utilidade da Tg pré-ablativa como um fator prognóstico para persistência do CDT (POLACHEK et al, 2011; LEE et al., 2013; PELTTARI et al., 2010), diretrizes atuais não têm utilizado este parâmetro para avaliação de risco de persistência/recorrência nestes pacientes (COOPER et al., 2009; PACINI et al., 2006). Neste estudo, a análise da curva ROC definiu um ponto de corte de 7,4 ng/mL como o de maior sensibilidade e especificidade para prever persistência do CDT.

Webb et al.(2012) realizaram metanálise envolvendo 3947 pacientes oriundos de 15 estudos publicados entre 1996 e 2011, e encontraram um ponto de corte de maior sensibilidade e especificidade de TgE pré-ablação de 10ng/mL. Utilizando este valor, determinou-se um VPN de 94,2% para persistência de CDT.

Estudo prospectivo utilizando TSH recombinante para estimular a Tg encontrou um ponto de corte de TgE pré-ablação 7,2 ng/mL, valor muito próximo ao observado no nosso

estudo. TgE com TSH recombinante apresentou um importante valor para sobrevida livre de doença após um ano, com um VPN de 95% (MELO et al, 2013).

No presente estudo encontramos um VPN de 87,5% para a TgE pré-dose quando usado um ponto de corte de 7,4 ng/mL. Outros estudos também têm mostrado um importante VPN da Tg estimulada no pós-operatório, chegando a 98,4% para exclusão de recorrência da doença (POLACHEK et al., 2011; WEBB et al., 2012; RONGA et al., 1999).

Lee et al. (2013) encontraram um VPN de 94,8% quando usado um valor de 2 ng/mL de Tg estimulada pré-dose de  $^{131}\text{I}$ ; com este mesmo ponto de corte, já Kim *et al.* (2005) encontraram em pacientes de baixo risco um VPN de 98,4%. Outro estudo mostrou que pacientes com Tg estimulada <1 ng/mL, associada à ultrassonografia cervical normal antes da ablação, continuaram a mostrar os mesmos resultados 8–12 meses após terapia inicial (ROSÁRIO et al., 2011).

Quando analisados apenas pacientes de baixo risco, o VPN para TgE pré ablação pode chegar a 100%, como observado em pesquisa, liderada por Piccardo (2010) com 169 pacientes, que encontrou um VPN de 100% quando TgE pré-ablação era menor que 10 ng/mL. Considerando um ponto de corte de TgE<2 ng/mL, Lee et al (2013) evidenciaram um VPN de 98,48% e 94,1% quando avaliados isoladamente pacientes de risco baixo e intermediário, respectivamente.

Nosso estudo encontrou um VPN de 86,3% em pacientes de baixo risco e de 88,6% em pacientes com risco intermediário de recorrência. Embora tenha apresentado valores mais modestos, o ponto de corte de TgE no nosso estudo foi bem mais elevado. Este dado é muito relevante para a realidade local, visto que estudos realizados na américa latina mostraram que apenas 10% dos pacientes apresentaram níveis de TgE indetectáveis no pós operatório (PITOIA et al., 2013).

Por outro lado, outras pesquisas mostram que pacientes com níveis elevados de Tg após tireoidectomia total têm maior chance de persistência do CDT (KLOOS, 2010; PICCARDO et al., 2013). No entanto, o fraco VPP encontrado em nosso estudo para pacientes de risco baixo e intermediário é corroborado por outros estudos que mostram VPP mais comedido para TgE pré-ablação (POLACHEK et al., 2011; RONGA et al., 1999; ROSÁRIO et al., 2011; WEBB et al., 2012). Tal fato é atribuído à presença de remanescentes tireoidianos, quem podem levar a um aumento na Tg mesmo em pacientes de baixo risco (WEBB et al., 2012).

O fato de a TgE pré ablação ter um VPN elevado torna-se muito interessante neste contexto, pois a maioria dos casos de CDT evolui de forma favorável, por isso exames com VPN elevado permitem identificar os pacientes que têm uma menor chance de persistir com a doença (MELO et al., 2013), podendo evitar que os mesmos sejam expostos a tratamentos desnecessários (ROSÁRIO et al., 2013).

Por ser nosso estudo retrospectivo, houve perda de amostra em função da existência de prontuários com dados não relatados. Outra limitação de nosso estudo é o fato de os exames laboratoriais terem sido realizados em locais diferentes, pois como é de notório conhecimento, podem haver variações interensaios de Tg (SCHLUMBERGER et al., 2007). O pequeno número de pacientes com alto risco de recorrência limitou a análise do VPN neste grupo, porém a maioria dos pacientes com CDT é, de fato, composta por pacientes de baixo risco de recorrência (MCLEOD et al., 2013).

*Em conclusão*, nossos resultados mostram que a TgE antes da administração da dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  tem uma importante relação com a persistência do CDT, apresentando um alto valor preditivo negativo quando utilizado um ponto de corte de 7,4 ng/dL. Assim, a dosagem de TgE pré-ablação pode ser bastante útil como marcador de prognóstico nos

pacientes com CDT. Com base nos dados expostos, sugerimos que a TgE pré-ablação seja utilizada para identificar os pacientes que têm uma menor chance de persistir com a doença, podendo evitar que os mesmos sejam expostos a tratamentos desnecessários.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES**

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Neste estudo encontramos uma forte associação entre persistência do CDT e faixa etária, tamanho tumoral, multifocalidade e Tg estimulada pré-ablação. A TgE antes da administração da dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  tem uma importante relação com a persistência do CDT, apresentando um alto valor preditivo negativo quando utilizado um ponto de corte de 7,4 ng/dL.

Nossos resultados sugerem que estes parâmetros devem ser considerados na avaliação de risco dos pacientes com CDT, mesmo não estando dentro das estratificações de risco utilizadas atualmente.

A utilização destes critérios de avaliação de prognóstico poderão identificar pacientes que merecem condutas terapêuticas mais agressivas e seguimento mais rigoroso, mesmo não estando dentro dos parâmetros atuais de risco de persistência/recorrência.

Para utilização destes parâmetros como preditores de risco de recorrência do CDT em longo prazo, sugerimos que outros estudos sejam realizados com um tempo de seguimento maior, a fim de ratificar nossos resultados também para esta finalidade.

## REFERÊNCIAS

AHN, D.; SOHN, J.H.; JEON, J.H.; JEONG, J.Y.; Clinical impact of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma treated with hemithyroidectomy. *J Endocrinol Invest*, v. 37 n. 2, p. 167-173, 2014.

ALZAHRANI, A.S.; XING, M. Impact of lymph node metastases identified on central neck dissection (CND) on the recurrence of papillary thyroid cancer: potential role of BRAFV600E mutation in defining CND. *Endocr Relat Cancer*, v.20, n. 1, p. 13-22, 2013.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Thyroid. EDGEM, S. B.; BYRD, C. C.; COMPTON, C. C.; FRITZ, A. G.; GREENE, F. L.; TROTTI, A. (eds). 7ed, Springer, New York, p 87-96, 2010.

RENDEL, A.J; LAMBERT, B., GUYOT, M., JEANDOT, R.; DUBOURG, H.; ROGER, P.; WYNCHAUK, S.; MANCIET, G.; LEFORT, G. Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, v. 16, p.35-38, 1990.

CARBALLO, M.; RODERICK, M. Q. To Treat or Not to Treat: The Role of Adjuvant Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Patients. *Journal of Oncology*, v.2012, p.1-11, 2012.

COOPER, D. S.; DOHERTY, G. M.; HAUGEN, B. R.; HAUGER, B. R.; KLOOS, R. T.; LEE, S.L.; MANDEL, S.J.; MAZZAFERRI, E. L.; MCIVER, B.; PACINI, F.; SCHLUMBERGER, M.; SHERMAN, S. I.; STEWARD, D. L.; TUTTLE, R. M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, v. 19, p.1167-1214, 2009.

DELELLIS, R. A.; LLOYD, R. V.; HEITZ, P. U.; ENG, C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology And Genetics Of Tumors Of Endocrine Organs, IARC Press, 2004.

FRANCIS, Z.; SCHLUMBERGER, M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*, v. 22, p.1039-46, 2008.

GIUFFRIDA, D.; PRESTIFILIPPO, A.; SCARFIA, A. New Treatment in Advanced Thyroid Cancer. *Journal of Oncology*, v.2012, p. 1-10, 2012.

GUO, K.; WANG, Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, v. 7, n. 4, p. 5393-403, ago 2014.

HUGHES, D. T.; DOHERTY, G. M. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control*, p.1883-88, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2014 – Incidência do câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>>, acesso em 06/04/2015.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M. M.; FERLAY WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2012.

KIM, K. J.; KIM, S.M.; LEE, Y. S.; CHUNG, W. Y.; CHANG, H. S.; PARK, C. S. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Annals of surgical oncology*, v. 22, n. 1, p. 125-131, 2015.

KIM, H. J.; SOHN, S.Y.; JANG, H. W.; KIM, S.W.; CHUNG J. H. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, v. 37, p. 376-384, 2013.

KIM, K. J.; KIM, S.M.; LEE, Y.S.; CHUNG, W. Y.; CHANG, H. S.; PARK, C. S. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Annals of surgical oncology*, v. 22, n. 1, p. 125-131, 2015.

KIM, K. M.; PARK, J. B.; BAE, K. S.; KANG, S. J. Analysis of prognostic factors in patients with multiple recurrences of papillary thyroid carcinoma. *Surg Oncol*, v.21 n.3:p. 185-90, 2012.

KIM, S. J.; PARK, S. Y.; LEE, Y. J.; LEE, E. K.; KIM, S. K.; KIM, T. H.; JUNG, Y. S.; RYU, J.; MYONG, J.P.; CHUNG, K. W. Risk factors for recurrence after therapeutic lateral neck dissection for primary papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*, v. 21, n. 6, p. 1884-90, 2014.

KIM, T. Y.; KIM, W. B.; KIM, E. S.; RYU, J. S.; YEO, J. S.; KIM, S. C.; HONG, S. J.; SHONG, Y. K. Serum thyroglobulin levels at the time of 131-I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 1440-45, 2005.

KLOOS, R. T. Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 12, p. 524, 2010.

LEBOULLEUX, S.; RUBINO, C.; BAUDIN, E.; CAILLOU, B.; HARTL, D. M.; BIDART, J. M.; TRAVAGLI, J. P.; SCHLUMBERGER, M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, n. 10, p. 5723-9, out 2005.

LEE, J. I.; CHUNG, Y. J.; CHO, B. Y.; CHONG, S.; SEOK, J. W.; PARK, S. J. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of <sup>131</sup>I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, v. 153, n. 6, p. 828-35, jun 2013.

LEUNG, A. M.; DAVE, S.; LEE, S. L.; CAMPION, F. X.; GARBER, J. R.; PEARCE, E. N. Factors determining the persistence or recurrence of well-differentiated thyroid cancer treated by thyroidectomy and/or radioiodine in the Boston, Massachusetts area: A retrospective chart review. *Thyroid Res*, v. 4, p.9, 2011.

LIN, H. W.; BHATTACHARYYA, N. Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. *Laryngoscope*, v.119, p. 1983, 2009.

MAZZAFERRI, E. L.; JHIANG, S. M.; Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, v.97, p. 418-28, 1994.

MCLEOD, D. S.; SAWKA, A. M.; COOPER, D. S. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *The Lancet*, v.381, n. 9871, p. 1046-1057, 2013.

MEHANNA, H.; AL-MAQBILI, T.; CARTER, B.; MARTIN, E.; CAMPAIN, N.; WATKINSON, J.; MCCABE, C.; BOELAERT, K.; FRANKLYN, K. A. Differences in the Recurrence and Mortality Outcomes Rates of Incidental and Nonincidental Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 21 329 Person-Years of Follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 99, n. 8, p. 2834 –2843, 2014.

MELO, M.; COSTA, G.; RIBEIRO, C.; CARRILHO, F.; MARTINS, M. J.; DA ROCHA, A.G.; SOBRINHO-SIMÕES, M.; CARVALHEIRO, M.; SOARES, P. Stimulated thyroglobulin at recombinant human TSH-aided ablation predicts disease-free status one year later. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 98, n. 11, p. 4364-72, 2013.

NASCIMENTO, C.; BORGET, I.; , AL GHUZLAN, A.; DEANDREIS, D.; CHAMI, L.; TRAVAGLI, J. P.; HARTL, D.; LUMBROSO, J.; CHOUGNET, C.; LACROIX, L.; BAUDIN, E.; SCHLUMBERGER, M.; LEBOULLEUX, S. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocrine-Related Cancer*, v.18, p. R29-R40, 2011.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER Stat Fact Sheets: Thyroid Cancer. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>>, acesso em 06/04/15.

PACINI, F.; SCHLUMBERGER, M.; DRALLE, H.; ELISEI, R.; SMIT, J. W.; WIERSINGA, W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, v. 154, p. 787-803, 2006.

PACINI, F.; CASTAGNA, M. G.; BRILLI, L.; PENTHEROUDAKIS, G. and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, v.23, sup. 7, p. vii110-vii119, 2012.

PACINI, F.; MARIOTTI, S.; FORMICA, N., et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol*, v. 119, n. 3, p. 373-380, 1988.

PACINI, F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 29, sup.2, p. S492–S496, 2002.

PARK, E. K.; CHUNG, J. K.; LIM, I. H.; PARK, D. O. J.; LEE, D. S.; LEE, M. C.; CHO, B. Y. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v.36, p.172–179, 2009

PARK, J.P.; ROH, J. L.; LEE, J. H.; BAEK, J. H.; GONG, G.; CHO, K. J.; CHOI, S. H.; NAM, S. Y.; KIM, S.Y. Risk factors for central neck lymph node metastasis of clinically Noninvasive, node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Am J Surg*, v. 208, n. 3, p. 412-18, 2014.

PELTTARI, H.; VÄLIMÄKI, M. J.; LÖYTTYNIEMI, E.; SCHALIN-JÄNTTI, C. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*, v. 163, n. 5, p. 757-63, 2010.

PICCARDO, A.; ARECCO, F.; MORBELLI, S.; BIANCHI, P.; BARBERA, F.; FINESSI, M.; CORVISIERI, S.; PESTARINO, E.; FOPPIANI, L.; VILLAVECCHIA, G.; CABRIA, M.; ORLAND, F. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levothyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, v.33, n. 2, p. 83-7, 2010.

PICCARDO, A.; ARECCO, F.; PUNTONI, M.; FOPPIANI, L.; CABRIA, M.; CORVISIERI, S.; ARLANDINI, A.; ALTRINETTI, V.; BANDELLONI, R., ORLANDI F. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med*. 2013 Jan; 38(1):18-24.

PITOIA, F.; BUENO, M. F.; ABELLEIRA, E.; SALVAI, M. E.; BERGOGLIO, L.; LUSTER, M.; NIEPOMNISZCZE, H. Undetectable pre-ablation thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer: it is not always what it seems. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 57, n. 4, June 2013.

POLACHEK, A.; HIRSCH, D.; TZVETOV, G.; GROZINSKY-GLASBERG, S.; SLUTSKI, I.; SINGER, J.; WEINSTEIN, R.; SHIMON, I.; BENBASSAT, C. A.; Prognostic value of post-

thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, v. 34, n. 11, p. 855-60, 2011.

ROH, J. L.; KIM, J. M.; PARK, C. I. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Annals of Surgical Oncology*, v.18, p. 2245–2250, 2011

RONGA, G.; FILESI, M.; VENTRONI, G.; VESTRI, A. R.; SIGNORE, A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, v. 26, p. 1448-52, 1999.

ROSÁRIO, P. W.; WARD, L. S.; CARVALHO, G. A.; GRAF, H.; MACIEL, R. M.; MACIEL, L. M.; MAIA, A. L.; VAISMAN, M. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do Consenso Brasileiro. *Endocrinol Metab*, v.57, n. 4, p. 240-64, 2013.

ROSARIO, P. W.; XAVIER, A.C.; CALSOLARI, M. R. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and <sup>131</sup>I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid*, v. 21, p.49 –53, 2011.

SABRA, M. M.; TUTTLE, R. M. Recombinant human thyroid-stimulating hormone to stimulate <sup>131</sup>I uptake for remnant ablation and adjuvant therapy. *Endocr Pract*, v.19, n. 1, p. 149–56, 2013.

SCHLUMBERGER, M.; HITZEL, A.; TOUBERT, M. E.; et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 92, p. 2487, 2007.

SENGÖZ, T.; SÜRÜCÜ, E.; DEMIR, Y.; DEREBEK, E. The Effects of the Factors Related to the Patient and the Disease on the Performance of Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer who have Received I-131 Ablation Therapy. *Mol Imaging Radionucl Ther*, v.21, n. 3, p. 103-9, 2012.

SOUDRY, E.; HILLY, O.; PREIS, M.; HADAR, T.; SEGAL, K.; BACHAR, G.; FEINMESSER, R. Analysis of the prognostic significance of lymph node related characteristics in papillary thyroid carcinoma patients presenting with pre- or intra-operative evidence of cervical lymph node metastases. *J Laryngol Otol*, v. 128, n.3, p.284-8, 2014.

SPENCER, C.; FATEMI, S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths falls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 27, n. 5, p.701–12, 2013.

SPENCER, C.; FATEMI, S.; SINGER, P.; NICOLOFF, J.; LOPRESTI, J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, v. 20, n. 6, p. 587–95, 2010.

TUTTLE, R. M.; TALA, H.; SHAH, J.; LEBOEUF, R.; GHOSSEIN, R.; GONEN, M.; BROKHIN, M.; OMRY, G.; FAGIN, J. A.; SHAHA, A. 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, 2010.

VAISMAN, A.; ORLOV, S.; YIP, J.; HU, C.; LIM, T.; DOWAR, M.; FREEMAN, J. L.; WALFISH, P. G. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*, v.32, p. 689-98, 2010.

WADA, N.; MASUDO, K.; NAKAYAMA, H.; SUGANUMA, N.; MATSUZU, K.; HIRAKAWA, S.; RINO, Y.; MASUDA, M.; IMADA, T. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age. *Eur J Surg Oncol*, v. 34, n. 2, p. 202-7, 2008.

WEBB, R. C.; HOWARD, R. S.; STOJADINOVIC, A.; GAITONDE, D. Y.; WALLACE, M. K.; AHMED, J.; BURCH, H. B. 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, 2012.

XING, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*, v.13, n. 3, p. 184-99, 2013.

**ANEXOS**

## ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa

<b>Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos</b>		<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-</b>	
--	--	---	--

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** FATORES ASSOCIADOS À PERSISTÊNCIA DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE UM ANO APÓS RADIOIODOTERAPIA

**Pesquisador:** Giulliana Nóbrega Guimarães

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 24441414.3.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

**Tipo de Notificação:** Envio de Relatório Final

**Detalhe:**

**Justificativa:** Envio de Relatório Final

**Data do Envio:** 27/07/2015

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.165.661

**Data da Relatoria:** 31/08/2015

**Apresentação da Notificação:**

A notificação foi apresentada para avaliação do relatório final da pesquisa

**Objetivo da Notificação:**

O pesquisador solicita a aprovação do relatório final da pesquisa.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O TCLE com Riscos e Benefícios não foram utilizados pelo pesquisador, tendo em vista que o

<b>Endereço:</b> Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS	
<b>Bairro:</b> Cidade Universitária	<b>CEP:</b> 50.740-600
<b>UF:</b> PE	<b>Município:</b> RECIFE
<b>Telefone:</b> (81)2126-8588	<b>E-mail:</b> cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética  
em Pesquisa  
Envolvendo  
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.165.661

projeto foi utilizado com prontuários de pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

A notificação foi apresentada com o relatório e o mesmo está adequado e indicou resultados e conclusão.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos foram considerados adequados

**Recomendações:**

s/recomendação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Relatório Final foi analisado e APROVADO pelo colegiado do CEP.

RECIFE, 31 de Julho de 2015

---

**Assinado por:**  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 50.740-600


**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2126-8588

**E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B –Ficha de registro dos dados dos pacientes medicina nuclear utilizada para coleta de dados

	<b>CÂNCER DE TIREÓIDE</b>		Código: PQ-001	
	Elaborado por: <b>S M N</b>		Ass.:	
	Aprovado por: <b>Simone Brandão</b>		Ass.:	

**DATA DA CONSULTA:** 24/04/15      **DOSE:** mCi      **DT. DA DOSE:** 02/06/15

1. OBJETIVO DO TRATAMENTO:

- ☐ ABLAÇÃO DE RESTOS TIREOIDEANOS  
☐ TRATAMENTO DE METÁSTASES  
☐ Cervicais ☐ Pulmonares ☐ ósseas

2.SERV.

**ENCAMINHADOR:** ENDOCRINOLOGIA-HC

**RG:** 0

3.IDENTIFICAÇÃO:

**NOME:** 0

**IDADE:** 0 anos

**PROFISSÃO:** Não informado

**ENDEREÇO:** 0

**TELEFONES:** 0

4. ANAMNESE:

**PESO:**

**ALTURA:**

Queixas

Clínicas: \_\_\_\_\_

☐ HAS ☐ CARDIOPATIA ☐ DM ☐ ALERGIAS

PARENTESCO:

☐ AF CA \_\_\_\_\_

TIREÓIDE \_\_\_\_\_

Medicações:

\_\_\_\_\_

5. CIRURGIAS:

Tireoidectomia: Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2 Tempos: 1º \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2º \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Esv. Cervical ☐ SIM ☐ NÃO

☐ D-

☐ E-

6. ANATOMO PATOLÓGICO Data:\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ :

Tamanho do Tumor:

TNM:

( ) CA  
Papilífero

( ) CA  
Folicular

( ) CA  
Hurthle

( ) Outros

Invasão:( ) Capsular ( ) Vascular ( ) Linfático ( ) Muscular ( ) Outros

Linfonodos: ( ) Não ( )  
Sim

DT Prévia: Não ( ) Sim ( ) Atividade:\_\_\_\_\_ mCi em  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DT:\_\_\_\_\_ PCI pós-

## EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL ATÉ UM (01) ANO:

DATAS	____/____/____ BASAL	____/____/____ PRÉ-DT	____/____/____ 3 MESES	____/____/____ 6 MESES	____/____/____ 1 ANO
T4 LIVRE					
TSH					
TG					
ANTI-TG					
UREIA					
CREATININA					
HB/HT					
HEMÁCIAS					
LEUCÓCITOS					
PLAQUETAS					
QUEIXAS					
MEDICAMENTO EM USO					
EXAMES					
CPK/ V. DE R.					

OBS/OUTROS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_