

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Fabiana Jaeger

**Papel da tireoglobulina sérica no
seguimento de pacientes com
carcinoma diferenciado da tireoide**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2023

Fabiana Jaeger

Papel da tireoglobulina sérica no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide

Dissertação submetida ao
Programa de PósGraduação
em Patologia da
Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto
Alegre como requisito para a
obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Profª Drª. Vanessa Suñé Mattevi

Coorientadora: Profª Drª. Erika Laurini de Souza Meyer

**Porto Alegre
2023**

Catálogo na Publicação

Jaeger, Fabiana

Papel da tireoglobulina sérica no seguimento de
pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide /
Fabiana Jaeger. -- 2023.

92 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientador(a): Vanessa Suñé Mattevi ; coorientador(a):
Erika Laurini Meyer.

1. Câncer Diferenciado de Tireoide. 2. Tireoglobulina.
3. Prognóstico. 4. Resposta ao Tratamento. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Aos pacientes que me ensinam diariamente.

Às professoras Vanessa, Erika e Lenara que me inspiram na vida acadêmica e que me guiaram nessa jornada de maneira extremamente presente.

À Cristiane Bundchen pelo auxílio no trabalho estatístico.

Às colegas Laura, Kamille e Giullia pelo auxílio na coleta de dados do trabalho e pelo compartilhamento das experiências ao longo dos nossos mestrados.

Aos meus pais Roberto e Marilu e ao meu irmão Roberto que jamais mediram esforços para me apoiar nos desafios da vida. Ao meu marido Bruno que me incentiva a buscar melhorar como pessoa e profissional todos os dias.

Resumo

Introdução: A tireoglobulina (Tg) sérica tem papel na avaliação do risco de persistência/recorrência tumoral e resposta a terapia no CDT. **Objetivo:** Correlacionar os níveis de tireoglobulina estimulada pré-radioiodoterapia (pré-RIT Tg) e a avaliação de resposta ao tratamento, e definir um valor da pré-RIT Tg preditora de excelente resposta. **Materiais e Métodos:** Coorte observacional, retrospectiva, com 166 pacientes com CDT submetidos a tireoidectomia e radioiodoterapia. Os níveis da pré-RIT Tg foram comparados conforme a resposta a terapia inicial. Analisamos a curva ROC e estabelecemos um ponto de corte. **Resultados:** A pré-RIT Tg foi diferente entre as diferentes respostas a terapia ($p < 0,001$). O grupo ER teve uma pré-RIT Tg menor que IndR ($p < 0,001$) e IncR ($P < 0,001$), e os níveis de pré-RIT Tg foram diferentes entre IndR e IncR ($p = 0,02$). A análise ROC demonstrou que valores de pré-RIT Tg $\leq 6,14$ ng/dl prediz excelente resposta à terapia (AUC = 0,808, IC95% 0,74-0,87), com sensibilidade de 75,7% e especificidade de 74,6%. Na análise univariada, sexo feminino (RR 1,77; IC 95% 1,04-3,0, $p = 0,03$), ATA baixo risco (RR 2,23, IC 95% 1,39-3,6, $p = 0,001$) e risco intermediário (RR 1,77, IC95% 1,09- 2,88, $p = 0,02$) e pré-RIT Tg $\leq 6,14$ ng/dL (RR 2,39, IC 95% 1,72-3,32, $p < 0,001$) foram associados a RE. Na análise multivariada, ATA baixo risco (RR 1,61, IC 95% 1,06-2,44, $p = 0,02$) e pré-RAI Tg $\leq 6,14$ ng/dL (RR 2,09, IC 95% 1,5-2,92, $p < 0,001$) foram associados a RE. Após 7,4 anos de seguimento (3,5-10 anos), 124 (74,7%) pacientes encontraram-se no grupo ER, 22 (13,2%) pacientes no IndR e 20 (12%) pacientes no IncR. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a pré-RIT Tg prediz a avaliação de resposta

inicial ao tratamento. A pré-RIT Tg ($\leq 6,14\text{ng/dL}$) foi preditora de desfechos clínicos em pacientes com CDT.

Palavras-chave: câncer diferenciado de tireoide, tireoglobulina, resposta ao tratamento, prognóstico

ODS: Saúde e bem estar

Abstract

Introduction: Serum thyroglobulin has an important role in evaluating risks of persistent/recurrent disease and response to therapy in DTC. **Objective:** To correlate pre-RAI Tg levels and the evaluation to therapy, and to define a cut-off level for pre-RAI Tg as a predictor of excellent response. **Design** Retrospective cohort study of 166 DTC patients submitted to total thyroidectomy and radioiodine. Pre-RAI Tg levels were compared according to response to initial therapy. A ROC curve analysis was performed, and a cut-off point was established. **Results:** Pre-RAI Tg levels were distributed differently in different responses to therapy ($p < 0.001$). The ER had a significantly lower pre-RAI Tg in comparison to IndR ($p < 0.001$) and IncR ($P < 0.001$), and pre-RAI Tg were different between the IndR and IncR ($p = 0.02$). ROC analysis demonstrated that pre-RAI Tg ≤ 6.14 ng/dl was predictive of excellent response to therapy (AUC 0.808, CI95% 0.74-0.87), 75.7% sensitivity and 74.6% specificity. In univariate analysis, female sex (RR 1.77; IC 95% 1.04-3.0, p 0.03), ATA low-risk (RR 2.23, IC 95% 1.39-3.6, p 0.001) and intermediate-risk (RR 1.77, IC95% 1.09-2.88, p 0.02) and Tg under 6.14ng/mL (RR 2.39, IC 95% 1.72-3.32, $p < 0.001$) as predictors of excellent response. In multivariate analysis, ATA low-risk (RR 1.61, IC 95% 1.06-2.44, p 0.02) and Tg below 6.14ng/mL (RR 2.09, IC 95% 1.5-2.92, $p < 0.001$) were associated with excellent response. After 7.4 years median follow-up, 124 (74.7%) patients were allocated in ER, 22 (13.2%) in IndR, and 20 (12%) in IncR. **Conclusion:** Our results suggest that pre-RAI Tg predicts

first therapy evaluation and response to treatment. Pre-RAI Tg cut-off was a key predictor of clinical outcomes in DTC patients.

Keywords: differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, response to treatment, prognostic

SDG: Good health and well-being

Lista de abreviaturas

7 Edicao TNM (TNM7)

8 Edição TNM (TNM8)

American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control
(AJCC/UICC)

American Thyroid Association (ATA)

Anticorpos Anti-Tireoglobulina (Tgab)

Carcinoma De Células Oncocíticas (CCO)

Carcinoma Folicular De Tireoide (CFT)

Carcinoma Medular Da Tireoide (CMT)

Carcinoma Papilar De Tireoide (CPT)

Carcinoma Diferenciado Da Tireoide (CDT)

Doubling-time da Tireoglobulina (Tg-DT)

Global Cancer Observatory (Globocan)

Hormônio Tireoestimulante (TSH)

Inibidores De Tirosina-Quinase (TKI)

Instituto Nacional Do Câncer (INCA)

Iodo¹³¹ (I¹³¹)

Levotiroxina (LT4)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Organização Mundial Da Saúde (OMS)

Programa Surveillance, Epidemiology, And End Results Do National Cancer
Institute (SEER)

Punção Por Agulha Fina (PAAF)

Radioiodoterapia (RIT)

Rastreio Corporal Total (RCT)

Ressonância Magnética (RNM)

Tireoglobulina Estimulada Por TSH (S-Tg)

Tireoglobulina Estimulada Imediatamente Antes da Radioiodoterapia
(pré-RIT Tg)

Tireoglobulina Sérica Basal (B-Tg)

Tireoglobulina (Tg)

Tireoidectomia Total (TT)

Tumor Node Metastasis (TNM)

Lista de Figuras

Figura 1. Patogênese Molecular dos Tumores Diferenciados da Tireoide15

Lista de Tabelas

Tabela 1: Risco Inicial de Recidiva24

Tabela 2: Resposta ao Tratamento27

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	14
1.1. Carcinoma Diferenciado da Tireoide	14
1.2. Tratamento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide	18
1.3. Avaliação do Risco de Recorrência e Mortalidade do Carcinoma Diferencial de Tireoide	23
1.4. Seguimento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide	25
1.5. A Tireoglobulina Sérica no Seguimento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide	29
1.5.1. Tireoglobulina Sérica Basal e/ou Estimulada Pós-operatória e Pré-radioiodoterapia	31
1.5.2. Tireoglobulina Sérica Basal e/ou Estimulada na Avaliação da Resposta ao Tratamento Inicial e no Seguimento a Longo Prazo	36
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
3. OBJETIVOS	48
3.1. Geral	
3.2. Específicos	
4. ARTIGO CIENTÍFICO	49
5. CONCLUSÕES	78
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
7. ANEXOS	81
7.1. Parece do Comitê de Ética da UFCSPA	
7.2. Parecer do Comitê de Ética da Santa Casa de Porto Alegre	

1. REFERENCIAL TEÓRICO

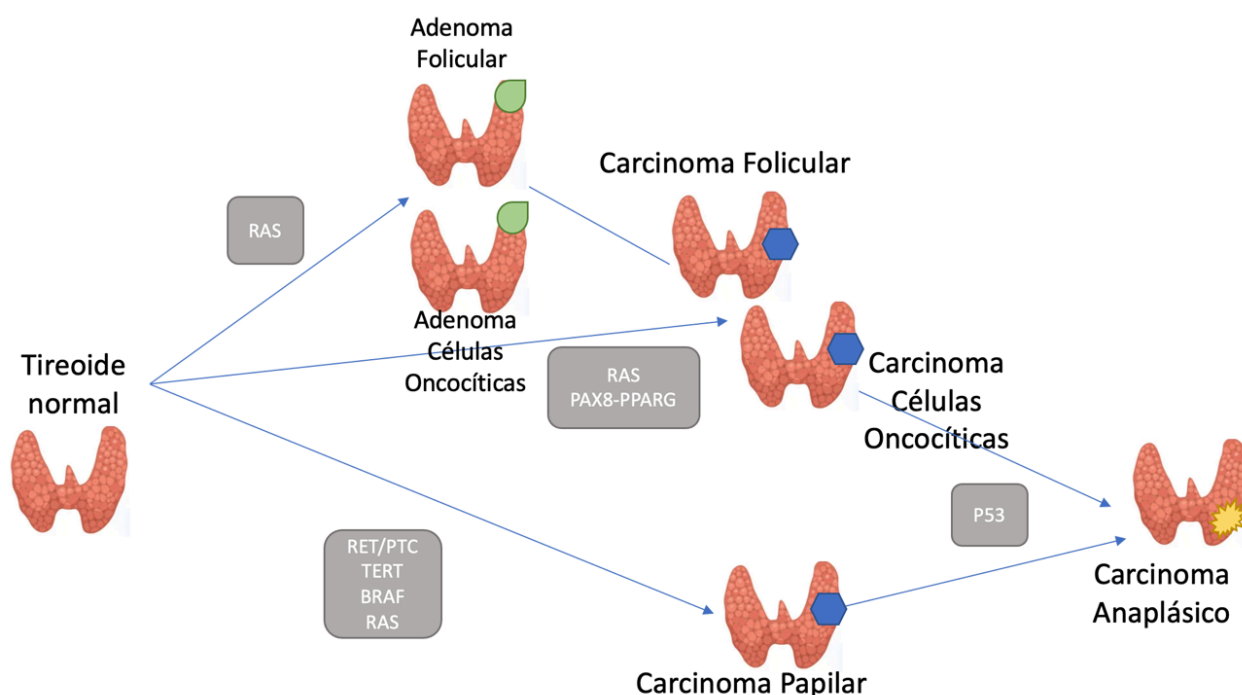
1.1. Carcinoma diferenciado da tireoide

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum, representando de 3,0 a 6,6% dos novos casos de câncer no mundo e sendo responsável por 0,4% de mortes por câncer¹. No Brasil, o câncer de tireoide é o sétimo tipo de tumor mais incidente. Conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), entre 2023 e 2025, estima-se 16.660 novos casos de câncer de tireoide por ano, equivalente a 7,68/100.000 habitantes². Conforme o *Global Cancer Observatory* (Globocan), espera-se um aumento em 25% na incidência do câncer de tireoide no Brasil para 2040¹. O aumento na incidência do câncer de tireoide nos últimos 30 anos, acima de 5% ao ano, está relacionado ao diagnóstico de carcinoma papilar de tireoide, principalmente por detecção de doença subclínica, associada ao maior uso de métodos de imagem na prática clínica, mas também por contribuição de fatores de risco ambientais como exposição à radiação e obesidade³.

Aproximadamente 90 a 95% das neoplasias malignas da tireoide se originam do epitélio folicular tireoidiano, sendo denominadas de carcinomas diferenciados da tireoide (CDT)⁴. O CDT é composto de carcinoma papilar de tireoide (CPT) em 85 a 90% dos casos e carcinoma folicular de tireoide (CFT) em 5 a 10%. Descreve-se também, dentro deste grupo, o carcinoma de células oncocíticas (CCO), que consiste em tumor encapsulado e/ou com invasão vascular que apresenta mais de 75% de células oncocíticas. Na última classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o termo carcinoma de

células oncocíticas substituiu o termo tumor de células de Hurtle⁵. O carcinoma pouco diferenciado representa menos de 5% dos cânceres de tireoide, é um tumor com origem celular folicular, com características intermediárias entre o carcinoma diferenciado e o carcinoma anaplásico, e possui mutações do gene RAS mais comumente⁵. Já o carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino das células C produtoras de calcitonina e representa aproximadamente 1 a 2% dos cânceres de tireoide^{1,2}. O Carcinoma anaplásico, por sua vez, responde por 1 a 2% dos casos de carcinoma da tireoide, é altamente agressivo com extensão para estruturas adjacentes e metástases a distância no diagnóstico. A mutação no gene TP53 está presente na maioria dos casos de carcinoma indiferenciado⁵.

Figura 1. Patogênese molecular dos tumores diferenciados da tireoide



Adaptado de: 1. Hsiao and Nikiforov Endocr Relat Cancer 2014. 2. Matsuo SE. et al. ABEMRA
 BRAF - proto-oncogene *BRAF*; RAS - família de genes *RAS*; PAX8-PPARG - fusão *PAX8-PPARG*; P53 - proteína *P53*;
 RET/PTC – oncogene *RET/PTC*; TERT - *telomerase reverse transcriptase*.

O CPT é um tumor epitelial maligno, com diferenciação de células foliculares e um conjunto de características específicas nucleares, geralmente núcleos maiores do que nas células normais, que podem conter fendas e conter cromatina hiperdensa (em vidro fosco), com limites irregulares e com inclusões citoplasmáticas, além de frequentemente apresentarem corpos psamomatosos. Os genes mais frequentemente mutados nos CPT (Fig. 1) são o proto-oncogene *BRAF* e a família de genes *RAS*⁶. É possível fazer o diagnóstico de CPT pré-operatório por esses achados nucleares característicos na punção por agulha fina (PAAF). Na classificação de 2022 da OMS houve mudanças na classificação do CPT: o termo “variante” foi substituído por “subtipo” de CPT, que incluem: clássico, clássico encapsulado, folicular infiltrativo, esclerosante difuso, sólido/trabecular, células altas, células colunares, hobnail, células claras, células fusiformes, Warthin-like, oncocítico e CPT com fibromatose/fasciíte-like/tipo estroma desmóide. Na edição de 2017 (4ª), as variantes (subtipos) foliculares do CPT incluíam os subtipos folicular infiltrativo, encapsulado invasor, macrofolicular e folicular difuso ou multinodular - os últimos dois subtipos não são citados na última classificação de 2022. Além dessas mudanças, o microcarcinoma ($\leq 1\text{cm}$) papilar deixa de ser considerado um subtipo distinto de CPT, passando a requerer a subtipagem histológica adicional⁷.

A maioria dos CPTs é classificada como estágio *Tumor Node Metastasis* (TNM) da *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) I ou II^{8,9}. A sobrevida no CPT é de 95% em 25 anos de seguimento. Conforme dados do Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* do *National Cancer Institute* (SEER), a sobrevida em pacientes no

estádio I é de 96,6%-99,7%, no estágio II de 88%-96,7%, no estágio III de 74,3%-85,2% e no estágio IV entre 49,5%-66,9%, taxa muito menor em comparação às outras histologias de câncer de tireoide¹⁰.

O CFT tende a ser mais comum em áreas insuficientes em iodo, sendo que, com a suplementação de iodo na dieta, houve uma redução da sua frequência¹¹⁻¹³. O CFT tende a ocorrer em pacientes com média de idade de 49 anos, um pouco maior que a média de idade dos pacientes de CPT. Assim como nas outras malignidades tireoidianas, o CFT também é mais comum em mulheres. Na maioria das séries de casos, o tamanho tumoral é maior nos CFT que nos CPT. Cerca de 15% a 27% dos pacientes possuem metástase à distância no diagnóstico no CFT, sendo os locais mais comumente acometidos os pulmões e os ossos, já no CPT apenas um a 7% dos pacientes tem metástase a distância no diagnóstico.

O diagnóstico do CFT depende da demonstração da invasão da cápsula tumoral em toda sua espessura, o que é dependente da experiência do patologista e pode não ser facilmente reproduzido, além de invasão de vasos sanguíneos e/ou invasão da glândula adjacente⁶. Da mesma forma, a avaliação da invasão vascular deve ser detalhada, pois é um fator que aumenta a recorrência inicial e risco de metástases. A patogênese dos CFT envolve eventos genéticos distintos do CPT (Fig. 1), sendo que, juntamente com os adenomas foliculares, envolve a mutação do oncogene *RAS*, mostrando a relação etiológica de ambas as lesões e sugerindo que os adenomas foliculares sejam neoplasias pré-malignas e que podem progredir para o CFT⁶. Geralmente a apresentação do CFT é um nódulo de tireoide indolor e, ao contrário do CPT, não apresenta acometimento de linfonodos cervicais.

Quando há esse acometimento, sugere-se reavaliação histológica para certificar-se de que não se trata de um CPT variante folicular/carcinoma de células oncocíticas/carcinoma pouco diferenciado.

1.2. Tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide

O tratamento primário do câncer de tireoide é a tireoidectomia (retirada cirúrgica da glândula tireoide). O procedimento pode ser tireoidectomia total (TT) ou lobectomia, conforme a avaliação pré-operatória⁴. No estudo de Matsuura *et al.* os pacientes selecionados para lobectomia (tamanho <4cm, intratireoidianos e N0) tiveram resultados semelhantes ao grupo de TT em pacientes de risco baixo/intermediário¹⁴. Em tumores de alto risco (pacientes com extensão extratireoidiana grosseira, tumores maiores que 4,0cm ou evidência de metástase linfonodal ao diagnóstico), há a necessidade de TT, com ou sem ressecção de linfonodos cervicais. Em tumores pequenos (<1cm), intratireoidianos, sem evidência de comprometimento linfonodal, pode-se optar pela lobectomia¹⁵. Já para tumores entre 1,0 e 4,0cm, sem extensão extratireoidiana grosseira, sem metástases linfonodais (N0), pode-se optar por TT, tireoidectomia quase total ou lobectomia^{4,16}. Alguns centros têm acompanhado pacientes com microcarcinomas de baixo risco sem tratamento cirúrgico, através da vigilância ativa a longo prazo¹⁷. Ito Y. *et al.* demonstraram que o microcarcinoma papilar pode ser observado sem cirurgia imediata, principalmente em pacientes acima de 60 anos de idade. Embora a idade jovem tenha sido um fator independente para progressão e evolução mais agressiva do microcarcinoma, em análise multivariada, não parece que seja tarde demais a decisão por cirurgia quando há a progressão para doença

clínica nestes pacientes. No seguimento da coorte, não houve surgimento de metástases à distância ou morte relacionada ao CPT¹⁸. Se aplicada de maneira adequada, a estratégia de vigilância ativa é segura e oferece desfechos favoráveis e de baixo custo^{4,17-20}.

O esvaziamento cervical profilático não é uma prática de rotina no tratamento do câncer de tireoide^{4,21}. Nos casos de tumores com características pré-operatórias mais agressivas, está recomendada a dissecação profilática de linfonodos centrais (nível VI), quando se tem tumores primários avançados (T3 ou T4) ou então quando há envolvimento de linfonodos de cadeias laterais confirmado por PAAF (N1b)⁴. O esvaziamento cervical terapêutico deve ser acompanhado de TT. A dissecação do compartimento central (nível VI) deve ser realizada nos pacientes com doença clínica evidente; o esvaziamento cervical terapêutico lateral deve ser realizado nos pacientes com linfadenopatia cervical metastática comprovada por biópsia^{4,22}.

A radioiodoterapia (RIT) é o tratamento complementar à TT em casos selecionados. O Iodo¹³¹ (I^{131}) é um agente eficaz para a entrega de altas doses de radiação ao tecido tireoidiano normal e neoplásico, após a estimulação pelo hormônio tireoestimulante (TSH). A terapia com I^{131} é feita para facilitar o estadiamento inicial, aumentar a sensibilidade da tireoglobulina (Tg) sérica e tratar doença persistente ou recorrente nos pacientes de maior risco. Mesmo após o estímulo pelo TSH, o tecido neoplásico tem menos capacidade de captação do iodo em relação ao tecido tireoidiano saudável, portanto, a captação pode não ser detectável em até 30% dos casos^{4,6}.

Para administrar a terapia com I^{131} , o uso de levotiroxina (LT4) é normalmente suspenso por 4 semanas para que, no momento do tratamento, o nível sérico de TSH endógeno (THW, de *thyroid hormone withdrawal*) esteja em valores superiores a 30 mIU/mL¹⁶. Injeções intramusculares de TSH recombinante (rhTSH), administradas durante o tratamento com LT4, podem alcançar uma estimulação igualmente eficaz da captação de I^{131} pelo remanescente normal da tireoide, além de prevenir o hipotireoidismo. Um estudo retrospectivo mostrou resultados semelhantes, no seguimento de 10 anos, após a ablação em pacientes preparados com suspensão de LT4 ou uso de rhTSH²³.

A RIT está indicada com diferentes propósitos: 1) RIT ablativa: é feita com baixas doses de I^{131} com o objetivo de destruir os remanescentes tireoidianos e de facilitar o estadiamento inicial, além de auxiliar no seguimento do paciente aumentando a sensibilidade e especificidade das dosagens de Tg, e detectar precocemente a recorrência tumoral. 2) RIT adjuvante: em pacientes com maior risco de recorrência, pode-se optar por terapia com I^{131} para adjuvância ao tratamento, destinada a melhorar a sobrevida livre de doença, destruindo doença residual suspeita, mas não comprovada. 3) RIT terapêutica: em pacientes com doença estrutural persistente, o I^{131} terapêutico melhora a sobrevida específica de doença e livre de doença. Além disso, a RIT possibilita o rastreio corporal total (RCT) pós-dose de I^{131} , que é uma ferramenta sensível para a detecção de carcinoma persistente^{4,16}.

Nos pacientes com baixo risco de recidiva inicial, o prognóstico de longo prazo após a cirurgia isolada é tão favorável que a ablação com I^{131} não é

recomendada de rotina, pois há poucas evidências que sugiram que a RIT possa melhorar a mortalidade específica da doença nesses pacientes. Em uma coorte de 10 anos de seguimento, Schwartz C *et. al.*, em pacientes com CDT de baixo risco, demonstraram que não houve diferença entre os grupos que receberam ou não RIT, após a TT, em relação a sobrevida geral e sobrevida livre de doença²⁴. Leboulleux *et. al.*, demonstraram, em ensaio clínico randomizado, que o seguimento de pacientes de baixo risco (T1a/b e N0/Nx) que não receberam RIT após TT foi não inferior ao seguimento daqueles que receberam 30mCi de RIT após TT²⁵.

Já nos pacientes de alto risco inicial de recidiva, a RIT é recomendada rotineiramente, com escolha da dose conforme a avaliação individualizada de cada paciente. Houve melhora significativa na mortalidade geral e específica da doença, bem como na sobrevida livre de doença em pacientes com estadios III e IV²⁶. Além disso, a RIT pós-cirúrgica está associada à melhora da sobrevida geral em pacientes com CPT com metástases à distância, conforme dados do SEER, e, também, aumento de mais do dobro de tempo de sobrevida em pacientes com CFT metastáticos que receberam I¹³¹ no pós-operatório²⁷.

No caso dos pacientes com risco intermediário, a avaliação das características anatomopatológicas desses pacientes vai guiar a necessidade de terapia com I¹³¹. Dados do SEER sugerem que o tratamento com RIT pós-cirúrgico está associado a uma melhor sobrevida geral em pacientes com CPT com histologias agressivas como células altas, esclerosante difusa e variantes insulares⁴. Ruel *et. al.* observaram redução de 29% no risco de morte com RIT para todos os pacientes de risco intermediário e 36% de redução no

risco de morte para pacientes com menos de 45 anos de idade, além de sugerir benefício em sobrevida, em pacientes mais de 65 anos, que foram submetidos a RIT²⁸.

Em pacientes com CDT que evoluem para doença metastática progressiva, iodo-refratária, o uso de drogas sistêmicas, inibidores de tirosina-quinase (TKI), como Sorafenibe, Lenvatinibe e Cabozantinibe, tem demonstrado benefício na sobrevida livre de progressão, com atraso no tempo até a progressão da doença ou morte, e também na forma de regressão tumoral²⁹⁻³¹.

O TSH controla o crescimento de células tumorais, sendo que sua supressão com LT4 melhora as taxas de recorrência e sobrevida, em especial nos pacientes com alto risco³². A LT4 deve ser administrada a todos os pacientes submetidos a TT, com o intuito de controlar os níveis de TSH. O alvo do TSH varia conforme o risco inicial de recidiva dos pacientes e pode ser modificado ao longo do seguimento, conforme a resposta dinâmica ao tratamento e, também, conforme os possíveis efeitos colaterais da supressão de TSH a longo prazo (pacientes com osteopenia/osteoporose, taquicardia, fibrilação atrial, idosos com mais de 60 anos). De uma forma geral, para os pacientes de baixo risco, o alvo de TSH é entre 0,5-2,0mIU/mL, para os pacientes de risco intermediário, o alvo de TSH é de 0,1-0,5mIU/mL e para pacientes de alto risco, o alvo de TSH é <0,1mIU/mL.

1.3. Avaliação do risco de recorrência e mortalidade do CDT

Após o tratamento cirúrgico inicial, é realizada a avaliação inicial do risco de recorrência do câncer de tireoide no paciente com CDT⁴. O CDT é considerado uma neoplasia de comportamento indolente com uma taxa de sobrevida em cinco anos de 98,1%. Todavia, a persistência ou recorrência é uma condição relacionada a esse tipo de tumor, necessitando um acompanhamento a longo prazo. O risco estimado de doença persistente e/ou recorrente varia entre as coortes estudadas, sendo entre 0 a 14% nos pacientes que respondem bem ao tratamento^{4,33}.

O risco de recorrência do tumor é maior do que o risco de morte relacionada ao câncer de tireoide nos pacientes com tumores diferenciados; portanto, visto que esse risco impacta no cuidado clínico, a *American Thyroid Association* (ATA) propõe um sistema de estratificação para predizer o risco de recorrência após o tratamento inicial, que é levado em consideração para a indicação de RIT e também para o seguimento a longo prazo⁴. As diretrizes da ATA propõem um sistema de avaliação de risco inicial de recorrência/persistência tumoral que classifica em baixo risco (<5%), risco intermediário (5-20%) ou alto risco (> 20%), com base nas características clínico-patológicas no momento do diagnóstico, dentre eles o tipo histológico, tamanho tumoral, invasão vascular e/ou perineural, extensão extratireoidiana, presença de metástases linfonodais, ressecção cirúrgica incompleta e presença de metástases à distância ao diagnóstico. A Tabela 1 abaixo descreve as principais características incluídas nas categorias de risco da ATA.

Tabela 1. Risco inicial de recidiva

Sistema de Estratificação de Risco da American Thyroid Association (ATA) 2015*	
Baixo Risco	CPT (com todos os seguintes): • Ausência de metástases locais ou à distância • Sem invasão de tecidos ou estruturas locorregionais • Tumor sem histologia agressiva • RCT pós-I¹³¹ (se administrado) sem captação fora do leito tireoidiano • Ausência de invasão vascular • N0 clínico ou N1 com ≤5 micrometástases (<0,2 cm na maior dimensão) Carcinoma papilar variante folicular encapsulada intratireoidiano Carcinoma folicular de tireoide com invasão capsular e ausência de/mínima invasão vascular (<4 focos) Microcarcinoma papilar intratireoidiano, uni ou multifocal, com mutação BRAF V600E
Risco Intermediário	Invasão tumoral microscópica de tecidos peritireoidianos RCT pós-I¹³¹ dose inicial com captação cervical fora do leito tireoidiano Histologias agressivas Invasão vascular no CPT N1 clínico ou >5 micrometástase linfonodais (todos os linfonodos <3cm na maior dimensão) Microcarcinoma papilar intratireoidiano, multifocal, com extensão extratireoidiana e com mutação BRAF V600E
Alto Risco	Invasão macroscópica de tecidos peritireoidianos (extensão extratireoidiana grosseira) Ressecção tumoral incompleta Tireoglobulina pós-operatória sugestiva de metástase à distância N1 com qualquer linfonodo ≥3cm na maior dimensão CFT com invasão vascular extensa (>4 focos)

*Adaptado de ATA 2015 Guideline

CPT - Carcinoma papilar de tireoide; CFT - carcinoma folicular de tireoide; RCT - rastreo corporal total; I¹³¹ - radioiodoterapia com I¹³¹; N0 – sem comprometimento linfonodal; N1 = com comprometimento linfonodal

A utilização do sistema TNM é recomendado pela ATA para todos os pacientes com CDT por sua utilidade em prever a mortalidade relacionada ao câncer de tireoide. A 8ª edição do AJCC/UICC atualizada em 2017 trouxe mudanças significativas no ponto de corte da idade ao diagnóstico (de 45 para

55 anos) e na redefinição das classificações T3b e T4a. Alguns estudos exploraram o impacto dessa atualização, sendo que o aumento do ponto de corte de idade no diagnóstico resultou em melhor previsão de desfechos e evitou superestimação de pacientes de baixo risco³⁴. Em uma coorte brasileira, o novo TNM possibilitou a reclassificação de 37% dos pacientes para estádios inferiores em relação ao TNM anterior³⁵. As mudanças incorporadas no TNM8 selecionam pacientes com doença mais avançada para os estádios III e IV e mantém os pacientes com doença de prognóstico mais favorável nos estádios I e II.

Os sistemas de estadiamento inicial fornecem informações sobre o risco individual de recorrência (risco inicial) e mortalidade (TNM) específicas da doença, mas essas estimativas são avaliadas em um único ponto, conforme os dados disponíveis no momento da terapia inicial, fornecendo estimativas de risco estáticas. Por esse motivo, uma avaliação dinâmica, repetida a cada avaliação clínica durante o seguimento, é importante, pois o risco de mortalidade e recorrência da doença dos pacientes podem mudar ao longo do acompanhamento em resposta ao tratamento e/ou comportamento biológico tumoral.

1.4. Seguimento do carcinoma diferenciado de tireoide

O seguimento dos pacientes com CDT, após a terapia cirúrgica, com ou sem RIT, é realizado através de parâmetros clínicos, bioquímicos e de imagem^{16,22,36}. De uma forma geral, uma avaliação de resposta à terapia inicial é realizada após seis a 12 meses do tratamento e repetida ao longo do

seguimento⁴. O exame físico, a dosagem de Tg sérica, dos anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb) e a avaliação por imagem através da ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RNM), tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) serão realizadas, ao longo do seguimento, conforme o risco inicial e a resposta ao tratamento.

A abordagem de cada paciente é adaptada ao risco inicial de recorrência, o qual norteará a intensidade e a periodicidade das avaliações de seguimento. Os riscos iniciais determinados pelo AJCC/UICC e pela categoria de risco inicial da ATA não se modificam ao longo do seguimento, mas a resposta ao tratamento do paciente é continuamente reavaliada ao longo do seguimento³³.

Tuttle M. *et. al.* propuseram que as estimativas de risco inicial da ATA poderiam ser refinadas e fornecer uma avaliação dinâmica do paciente, consequentemente podendo-se adaptar com maior adequação às recomendações de acompanhamento a longo prazo dos pacientes³³. Desde o *guideline* da ATA de 2009, um sistema de avaliação dinâmica de resposta ao tratamento é proposto como uma ferramenta preditora com implicações no manejo dos pacientes com CDT. De fato, o sistema de avaliação dinâmica ao tratamento é confiável em prever o resultado a longo prazo e está bem validado, especialmente para os pacientes submetidos à TT com RIT³⁷.

A resposta ao tratamento é definida conforme os parâmetros clínico-laboratoriais e de imagem em resposta excelente, indeterminada, bioquímica incompleta e estrutural incompleta. A Tabela 2 demonstra os critérios laboratoriais e de imagem para cada resposta.

Tabela 2. Resposta ao tratamento

RESPOSTA	DEFINIÇÃO		RISCO DE RECORRÊNCIA (%)
	PACIENTES COM RIT	PACIENTES SEM RIT	
EXCELENTE	Imagem e TgAb negativos e Tg basal <0,2ng/mL ou Tg estimulada <1,0ng/mL	Imagem e TgAb negativos e Tg basal <0,2ng/ml ou Tg estimulada <2 ng/ml	<1-4%
BIOQUÍMICA INCOMPLETA	Imagem negativa e Tg basal ≥1,0ng/mL ou Tg estimulada ≥10ng/mL ou TgAb em ascensão	Imagem negativa e Tg basal >5ng/ml ou Tg estimulada >10ng/ml ou aumento dos valores de Tg ao longo do tempo com TSH estável ou TgAb em ascensão	20%
INDETERMINADA	Imagem indeterminada e/ou Tg basal ≥0,2 a <1,0ng/mL ou Tg estimulada ≥1,0 a <10ng/mL ou TgAb estáveis ou em queda	Imagem indeterminada e/ou Tg basal ≥0,2 a <5ng/ml ou Tg estimulada ≥2 a <10ng/ml ou TgAb estáveis ou em queda	15-20%
ESTRUTURAL INCOMPLETA	Evidência de doença estrutural	Evidência de doença estrutural	100%

Adaptada de: *American Thyroid Association Guideline*, 2015 e Lamartina L. *Nature Reviews Endocrinology* 2018.
RIT - Radioiodo; TgAb - Anticorpo anti-tireoglobulina; Tg - Tireoglobulina; RCT - Rastreo corporal total

A maioria dos pacientes é avaliada a cada três a seis meses durante o primeiro ano de acompanhamento, independentemente do risco inicial⁶. Nos pacientes de baixo risco inicial, o objetivo do acompanhamento é confirmar a ausência de doença e excelente resposta ao tratamento, com acompanhamento clínico entre seis a 12 meses, através da Tg sérica basal (b-Tg) (em vigência de tratamento com LT4) e US cervical anual. Nesses pacientes, a Tg estimulada (s-Tg) só é avaliada se o ensaio de b-Tg não tiver sensibilidade funcional para valores inferiores a 0,2 ng/mL³⁸. Nos pacientes que alcançam uma resposta excelente, o intervalo entre as medições de b-Tg pode ser prolongado para 12 a 24 meses. Porém, os pacientes com resposta

bioquímica incompleta, estrutural ou indeterminada (Tabela 2), devem ser avaliados com b-Tg a cada seis a 12 meses, assim como nos pacientes de alto risco. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN), em seu *guideline* de 2022, indica conduta semelhante no seguimento dos pacientes de baixo risco ou risco intermediário, submetidos a TT e sem RIT, além de reforçar uma abordagem menos intensiva, em relação a US cervical, naqueles pacientes que mantêm imagem/Tg/TgAb estáveis, podendo realizar US cervical a cada três a cinco anos¹⁶.

Os pacientes com risco intermediário são inicialmente acompanhados com os mesmos testes bioquímicos dos pacientes de baixo risco, mas com acompanhamento ultrassonográfico mais frequente (a cada seis meses), pelo maior risco de doença persistente/recorrente. Os pacientes de risco intermediário que evoluem para resposta excelente podem ser avaliados através b-Tg a cada 12 a 24 meses.

Em relação aos pacientes com risco intermediário ou baixo risco que foram submetidos à RIT, a avaliação inicial do tratamento é feita com a dosagem da b-Tg e/ou da s-Tg por THW ou rhTSH em seis a 18 meses^{39,40}. Nos pacientes com excelente resposta, repetir a s-Tg não é recomendado, sendo o seguimento mais apropriado através da b-Tg^{41,42}. Ainda, nos pacientes de risco intermediário, pode-se considerar seguimento com TC de tórax e região cervical em casos de extensa linfadenopatia metastática.

Os pacientes de alto risco requerem um seguimento mais frequente. Assim como os demais, utiliza-se o exame físico, a avaliação bioquímica da doença, com Tg e TgAb, mas a avaliação com exames de imagem pode ter maior frequência no seguimento, conforme a existência de doença estrutural

incompleta ou metástases à distância. Esses pacientes são avaliados a cada dois a três meses pela natureza agressiva de sua doença, podendo-se fazer alterações precoces em relação aos planos de tratamento. Segundo a ATA⁴, nos pacientes com alto risco, a s-Tg deve ser realizada de seis a 18 meses após a RIT, sendo a b-Tg medida a cada seis a 12 meses, independente da resposta à terapia. A NCCN, nos pacientes que realizaram TT e RIT, concorda com ATA no seguimento dos pacientes, mas nos traz o dado de que, se imagem/Tg/TgAb forem estáveis, a US pode ser anual por cinco anos e depois menos frequente.

De uma forma geral, independente do risco inicial do paciente, naqueles com imagem anormal, aumento da Tg sérica, aumento de TgAb ou TgAb que se torna positivo, devem ser avaliados adicionalmente com exames de imagem/biópsia de áreas suspeitas.

1.5. A tireoglobulina sérica no seguimento do carcinoma diferenciado da tireoide

A Tg é uma glicoproteína dimérica, com notável estabilidade, produzida e liberada pelos tirócitos do tecido folicular normal e neoplásico da tireoide, sendo encontrada em grande quantidade no lúmen dos folículos tireoidianos. Suas principais funções incluem o armazenamento de iodeto e a hormonogênese da tireoide⁴³. É a proteína precursora da síntese dos hormônios tireoidianos, sendo que todas as etapas de formação e liberação dos hormônios tireoidianos são estimuladas pelo TSH. A síntese de hormônios tireoidianos requer a expressão de várias proteínas específicas, tais como o

receptor de TSH, que traduz os efeitos do TSH extracelular para uma síntese hormonal eficiente, com diferenciação funcional das células foliculares da tireoide e início da hormonogênese^{6,43}. Como a Tg é sintetizada e utilizada inteiramente na tireoide, ela é um marcador tumoral ideal⁴⁴.

O nível sérico de Tg é um marcador sensível da presença de tecido tireoidiano no organismo. A detecção de Tg após a retirada cirúrgica total da tireoide sugere tecido residual e/ou câncer persistente ou recorrente⁴. A RIT ablativa pós-operatória aumenta a sensibilidade da Tg sérica por eliminar o tecido tireoidiano remanescente⁴. A dosagem dos níveis séricos da Tg nos pacientes com CDT tem um papel importante para definir a resposta ao tratamento ao longo do seguimento (Tabela 2). Resultados falso-negativos ou falso-positivos podem ocorrer devido à interferência dos TgAb, presentes em até 30% dos pacientes com câncer de tireoide⁴⁵. Em adição, tumores que perdem a diferenciação celular podem deixar de produzir a Tg, perdendo seu papel como marcador tumoral⁴⁶.

Tanto a dosagem da b-Tg quanto da s-Tg são utilizadas na prática clínica para a avaliação da resposta ao tratamento, da estratificação dinâmica de risco e do prognóstico²². O estímulo da Tg sérica pelo TSH endógeno ou rhTSH aumenta a sensibilidade na detecção de doença residual/recorrente⁴⁷⁻⁴⁹. No entanto, o uso de métodos de dosagem da Tg ultrasensíveis (sensibilidade funcional <0,1 ng/ml) tem melhorado a acurácia diagnóstica da b-Tg, o que pode reduzir a indicação de s-Tg durante o seguimento de alguns pacientes com CDT⁵⁰⁻⁵⁴.

1.5.1. Tireoglobulina sérica basal e/ou estimulada pós-operatória e pré-radioiodoterapia

A indicação da forma de dosagem da Tg (b-Tg ou s-Tg) e o momento do seguimento que essa deve ser realizada, nos pacientes com CDT, geralmente são definidos pelo risco inicial de recorrência e pela resposta dinâmica ao tratamento inicial^{4,22}. O valor preditivo da Tg no pós-operatório dos pacientes com CDT é influenciado por vários fatores: quantidade de câncer residual ou tecido tireoidiano remanescente, nível de TSH sérico no momento da dosagem de Tg, sensibilidade funcional do ensaio da Tg, tempo de pós-operatório, terapia com radioiodo e o ponto de corte de Tg usado na análise⁵⁵⁻⁵⁷. No pós-operatório, uma avaliação mais precoce da Tg sérica é realizada após seis a 12 semanas da TT, sendo um auxiliar no diagnóstico de doença persistente ou tecido tireoidiano remanescente, e na predição de doença recorrente^{16,58}. Além disso, a dosagem da Tg pode ter a função de auxiliar a estratificação inicial de risco e de indicar qual paciente seria candidato à RIT⁵⁸.

Sobre o papel da Tg pós-operatória precoce (b-Tg ou s-Tg) no diagnóstico da persistência tumoral, sabe-se que uma s-Tg entre 20 e 30ng/mL é preditiva de recorrência ou persistência de doença, além de s-Tg maior que 10 e 30ng/mL estar associada com pior sobrevida^{56,59,60}. Uma dosagem de b-Tg ou s-Tg maior que cinco a 10ng/mL tem maior probabilidade de identificar presença de metástases locais ou à distância na RCT^{61,62}. Malandrino *et. al.* sugeriram que níveis pós-operatórios de b-Tg abaixo de 0,15 ng/mL é um fator associado a bom prognóstico, indicando um risco muito baixo de doença persistente/recorrente, mesmo em pacientes com risco inicial intermediário ou

alto³⁸. Em adição, outros estudos têm demonstrado que mesmo níveis baixos detectáveis de Tg pós-operatória (< 0,5 ng/mL) podem indicar da mesma forma um baixo risco de recorrência⁶³⁻⁶⁵. Robenshtok *et. al.* evidenciaram que uma b-Tg <0,6ng/mL, dosada entre dois a seis meses do PO, não exclui a presença de metástases em SPECT-CT pós-RIT nos pacientes de risco intermediário de recidiva. Nesse estudo, os pacientes com b-Tg entre cinco a 10 ng/mL tiveram maior identificação de metástases iodocaptantes pós-RIT⁶⁶. Em outro estudo, entretanto, pacientes com b-Tg <1ng/ml apresentaram uma baixa taxa de achados ultrassonográficos relacionados a comprometimento linfonodal cervical metastático⁶⁷. Campennì *et al.* demonstraram que valores de b-Tg maior que 1,55 ng/mL conferiram um maior risco de resposta incompleta ao tratamento⁵⁵. Chou *et. al.*, em recente revisão sistemática, avaliaram a acurácia diagnóstica da medição de b-Tg para recorrência, persistência ou doença metastática em pacientes com TT não submetidos a terapia com RIT ou antes da terapia com RIT, porém as evidências foram limitadas devido à prevalência/incidência muito baixa de recorrência ou persistência de doença nos estudos. Além disso, os autores demonstraram que níveis de b-Tg entre um a 2,5 ng/mL, medidos entre três a nove meses de seguimento PO, podem ser úteis na identificação de pacientes com baixo risco de persistência tumoral ou presença de metástases⁶⁸.

O papel da Tg pós-operatória (b-Tg ou s-Tg) que guia a decisão de RIT é um tema em discussão. Pacientes com b-Tg menor que 0,1ng/mL, dosada em nove a 12 semanas de PO, e US cervical negativa, independente do risco de recidiva inicial, podem ser considerados livres de doença e sem indicação da RIT⁶⁹. Em pacientes com risco de recidiva baixo ou intermediário, uma b-Tg

menor que 1ng/ml, dosada de seis a oito semanas após a TT, prediz excelente desfecho e permite que esses pacientes sejam manejados com segurança sem RIT⁷⁰. Em pacientes de baixo risco, com s-Tg menor que 1ng/mL, em 16 semanas pós-TT, TgAb negativo e US cervical negativa, a administração de RIT ablativo provavelmente não influenciará na evolução do paciente⁷¹. Mourão *et al.* demonstraram em estudo prospectivo, que pacientes com PTC que apresentam b-Tg menor que 0,3ng/ml, medida com um ensaio de segunda geração, na ausência de TgAb, e US cervical negativa após TT, não requerem terapia ablativa com I¹³¹⁷². O *guideline* da NCCN considera o uso da b-Tg, dosada em seis a 12 semanas após a cirurgia, conjuntamente com outros fatores anatomopatológicos, na indicação de RIT: em pacientes com CPT clássico, intratireoidiano, menor do que 2cm, unifocal ou multifocal (todos os focos ≤ 1 cm), com ausência de invasão vascular e TgAb negativo, que apresentem b-Tg PO menor que 1ng/mL, não há indicação de RIT; há uma recomendação individualizada de RIT quando a combinação de fatores clínicos individuais prevê um risco significativo de recorrência, e de metástases à distância, ou mortalidade, associadas a b-Tg entre 1,0 e 10,0ng/mL, TgAb positivo, tumor primário de 2 a 4cm, invasão linfovascular presente, histologias agressivas, N1, multifocalidade macroscópica, invasão extratireoidiana mínima; em casos com extensão extratireoidiana grosseira, tumor >4cm, N1 com extravasamento extranodal ou b-Tg PO maior que 10,0ng/mL, a RIT é rotineiramente recomendada¹⁶.

Para os pacientes com indicação de RIT, a avaliação da Tg estimulada pós-operatória imediatamente antes da terapia com radioiodo (pré-RIT Tg) é utilizada como marcador precoce para identificar tanto pacientes em remissão,

quanto pacientes com alto risco de persistência/recorrência^{57,59-61,73-76}. Estudos demonstraram que a pré-RIT Tg poderia ser útil para a previsão de recorrência clínica^{57,59,73} e para a detecção de metástases à distância⁶⁰. Da mesma forma, a pré-RIT Tg pode prever os resultados de RCT pós-tratamento^{61,74}. Heemstra *et. al.* demonstraram que o nível de pré-RIT Tg é marcador independente de remissão com um *cut-off* de 27,5mcg/L e valor preditivo positivo (VPP) de 98%⁵⁶. Em geral, os valores de pré-RIT Tg menores que 10ng/mL atingem melhores sensibilidade e especificidade para prever doença persistente ou recorrente e sobrevida^{56,77}. Webb *et. al.* demonstrou em sua metanálise que valores de pré-RIT Tg menores que 10 ng/ml tem um valor preditivo negativo (VPN) de 94,2% (95% IC 92,8-95,3) para ausência de doença bioquímica ou estrutural a longo prazo⁷⁶. González C. *et. al.*, por sua vez, demonstraram que uma pré-RIT Tg menor que 8,55µg/L foi associada a uma alta probabilidade de remissão do câncer de tireoide em 18 a 24 meses após a cirurgia⁷⁵. Bandeira L. sugere que um valor de pré-RIT Tg $\geq 3,75$ ng/mL representa um bom ponto de corte para resposta incompleta⁷⁸. Mais recentemente, Tian T. *et. al.* demonstraram um *cut-off* de pré-RIT Tg $\leq 10,1$ ng/mL como preditora de *status* livre de doença, validado para todas as categorias de risco inicial da ATA⁷⁹. Em recente revisão sistemática, as evidências sugerem que a pré-RIT Tg possui alta especificidade, mas sensibilidade variável (moderada a alta) para o diagnóstico de doença metastática ou recorrência⁶⁸.

Quanto à forma de estímulo da pré-RIT Tg através do TSH endógeno ou exógeno (rhTSH) e a definição de ponto de corte preditor de doença recorrente/persistente, existem diferenças entre os valores conforme o tipo de estímulo à tireoglobulina. Um estudo de Melo M. *et al.* evidenciou que, para um

ponto de corte estabelecido de 7,2 ng/mL, os pacientes do grupo THW com Tg nos valores abaixo do ponto de corte apresentaram 5% de probabilidade de ter doença persistente ou recorrente, já os pacientes do grupo rhTSH demonstraram uma probabilidade de cerca de 10% de ter doença persistente um ano depois, independente do risco inicial⁸⁰. Da mesma forma, outro estudo avaliou o ponto de corte de pré-RIT Tg para resposta ao tratamento inicial e para avaliação de resposta estrutural incompleta, em pacientes com estímulo por rhTSH ou THW, e encontrou diferentes valores para cada estímulo: pré-RIT Tg no grupo de rhTSH com *cutt-off* de 8 ng/mL prediz resposta excelente inicial ao tratamento (VPP 61%), já no grupo THW, o valor de corte foi de 22 ng/mL (VPP 61%); para a predição de doença estrutural, no grupo rhTSH, o ponto de corte de pré-RIT Tg de 20ng/mL teve VPN de 91%, enquanto no grupo THW esse valor foi de 25 ng/mL (VPN 98%)⁸¹. Outro estudo, avaliou a dosagem de pré-RIT Tg, somente com estímulo por rhTSH, em dois pontos (3 e 5 dias da administração de rhTSH - precoce e tardiamente) e demonstrou que pontos de cortes distintos de 2,6 ng/mL (precoce) e 4,9 ng/mL (tardio) forneceram alta sensibilidade (90,9% em ambos os casos) e VPN (99,1% e 99%) para prever uma resposta excelente, além de os níveis de pré-RIT Tg dosadas precocemente fornecerem boas especificidade e VPP para prever resposta não excelente⁵⁵.

1.5.2. Tg sérica basal e/ou estimulada na avaliação da resposta ao tratamento inicial e no seguimento a longo prazo

De uma forma geral, a primeira avaliação da resposta ao tratamento é realizada em seis a 18 meses após a terapia inicial, sendo que as dosagens subsequentes de Tg são indicadas conforme o resultado obtido dessa avaliação^{4,22}. Sobre a forma de dosagem de Tg (b-Tg ou s-Tg) nesse momento ainda existem algumas indefinições. A ATA recomenda que, nos pacientes com baixo risco ou risco intermediário, submetidos à RIT, a dosagem da b-Tg e/ou da s-Tg está indicada para definição da resposta terapêutica (Tabela 2)^{4,39,40}. Nos pacientes com excelente resposta nesse momento, repetir a s-Tg não é recomendado, sendo o seguimento a longo prazo mais apropriado através da b-Tg^{4,41,42}. Dessa forma, a s-Tg teria importância para pacientes com alto risco e/ou pacientes com resposta indeterminada, bioquímica incompleta ou estrutural incompleta após terapias adicionais ou redução espontânea dos valores de b-Tg, com o propósito de reavaliar a resposta ao tratamento⁴.

Vários estudos têm avaliado a acurácia de ambas as formas de Tg (b-Tg ou s-Tg) no diagnóstico ou prognóstico dos pacientes com CDT. Spencer *et. al.*, avaliaram 1.029 amostras de soro pareadas, comparando valores de b-Tg e de s-Tg por rhTSH, e encontraram uma forte correlação linear entre os dois testes⁸². Giovanella *et. al.*, em metanálise, mostrou que a b-Tg (com ensaios ultrassensíveis) tem poder insuficiente para eliminar a medição de s-Tg, mas demonstrou que uma b-Tg indetectável pode evitar a necessidade de dosagem da s-Tg pacientes com CDT⁸³. Em outra metanálise e revisão sistemática, foi demonstrado que, nos pacientes com CDT submetidos a TT e RIT que

apresentem níveis de b-Tg indetectáveis (com TgAb negativo), a dosagem da s-Tg não determinaria informações adicionais, sendo 0,6% de probabilidade de apresentarem doença estrutural no seguimento clínico⁸⁴. Da mesma forma, uma taxa de recorrência de 11% foi encontrada em pacientes com b-Tg <0,27 ng/mL e com s-Tg >1,4 ng/mL⁶³. Em adição, Hu *et. al.*, não detectaram recorrência em pacientes com excelente resposta por b-Tg <0,2 ng/mL e s-Tg >1 ng/mL⁸⁵.

De fato, tanto a b-Tg quanto a s-Tg podem ser utilizadas para definir a resposta ao tratamento inicial. Rosario *et. al.*, demonstraram que pacientes de risco inicial intermediário com s-Tg pós-operatória (nove a 12 meses após a terapia inicial) ≤ 2 ng/mL podem ser reclassificados como baixo risco inicial⁸⁶. No entanto, apesar de uma boa correlação entre os testes, um valor de s-Tg pode não corresponder à mesma categoria de resposta ao tratamento que foi definida pela b-Tg⁸². Uma mudança de categoria pode ocorrer em 10,2% e 44% dos pacientes com resposta excelente ou indeterminada definida pela b-Tg, respectivamente, e sugere que, quando b-Tg define a resposta como excelente, não é necessário avaliar a resposta ao tratamento com s-Tg⁸⁷. Em pacientes de risco intermediário sem evidência de doença durante os primeiros 2 anos de seguimento, a adição de s-Tg acrescenta pouca informação prognóstica - quando b-Tg <0,2 ng/mL, apenas 2,5% dos pacientes apresentarão um s-Tg positiva⁶⁵.

O acompanhamento da curva de Tg a longo prazo também é importante no seguimento dos pacientes com CDT. Castagna *et al.* destacaram a importância de monitorar a tendência de Tg ao longo do seguimento,

particularmente quando concentrações 0,1–1µg/L, porque baixos níveis detectáveis de Tg ultrasensível converteram-se espontaneamente em indetectáveis (<0,1 ng/ml) na maioria dos pacientes (80%), sugerindo que tais níveis ultrasensíveis de Tg não são clinicamente relevantes e devem ter sua tendência monitorada ao longo do tempo⁴². O *doubling-time* da Tireoglobulina (Tg-DT) foi avaliado como fator prognóstico e se mostrou um potente preditor de sobrevida específica, metástases à distância e recorrência locorregional em pacientes com CPT, Tg-DT menor do que um ano teve uma taxa de sobrevida de 50%, enquanto Tg-DT 1 a 3 anos de 95% e maior do que 3 anos de 100%⁸⁸. Matrone *et. al.* demonstraram que os valores médios de b-Tg possuem estabilidade ao longo do tempo, havendo variações dos valores conforme os valores de TSH⁶⁹. Mais recentemente, Pabst *et. al.*, demonstraram, em estudo retrospectivo, que b-Tg de alta sensibilidade, dosada até 24 meses após terapia inicial com RIT, possui maior poder preditivo que s-Tg para sobrevida livre de doença em mais de 10 anos de seguimento, tornando dispensável a avaliação de s-Tg. Entretanto, 30% dos pacientes com recorrência apresentaram b-Tg indetectável na primeira avaliação pós-RIT, indicando que medições periódicas de b-Tg seriam indicadas no seguimento a longo prazo para detecção de recorrência⁸⁹.

O CDT apresenta um curso clínico indolente com necessidade de seguimento clínico-laboratorial a longo prazo devido ao maior risco de recorrência e/ou persistência tumoral. Nas últimas décadas, as diretrizes recomendam a individualização do tratamento e do seguimento dos pacientes com CDT, criando ferramentas que norteiam o acompanhamento inicial e a longo prazo. A Tg tem um papel bem estabelecido no seguimento dos

pacientes com CDT, sendo que, com a disponibilização de métodos ultrasensíveis de dosagem sérica, a determinação da b-Tg tem apresentado um importante papel no diagnóstico e prognóstico de doença residual ou recorrente. No entanto, mais estudos são necessários sobre a acurácia prognóstica da b-Tg, especialmente nos pacientes submetidos a tireoidectomia, mas que não receberam RIT. A pré-RIT Tg tem valor prognóstico estabelecido, indicando o risco de doença estrutural a longo prazo nos pacientes com CDT submetidos a RIT, porém, existe uma variabilidade nos pontos de corte da Tg que predizem a resposta incompleta ao tratamento. A avaliação inicial do tratamento tem importância no planejamento do seguimento e dos tratamentos adicionais dos pacientes. Dessa forma, é necessário avaliar o papel da pré-RIT Tg preditora da resposta ao tratamento inicial com implicação na forma de seguimento e nos desfechos a longo prazo dos pacientes com CDT.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. INCA 2022. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
3. VACCARELLA, S. et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: A population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid.* 2015 Oct;25(10):1127-36. doi: 10.1089/thy.2015.0116. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26133012.
4. HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
5. BALOCH, Z. W. et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.
6. BADIU C MD, PHD.; MELMED, S. Williams Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Jul-Sep;15(3):416. doi: 10.4183/aeb.2019.416. PMCID: PMC6992389.
7. JUNG, C. K.; BYCHKOV, A.; KAKUDO, K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022 Oct;37(5):703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36193717; PMCID: PMC9633223.
8. BRIERLEY J, G. M. W. C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Eighth edition. | Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc., 2017. ISBN 9781119263562 (epub)
9. TUTTLE, R. M.; HAUGEN, B.; PERRIER, N. D. Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): What changed and why? *Thyroid.* 2017 Jun;27(6):751-756. doi: 10.1089/thy.2017.0102. Epub 2017 May 19. PMID: 28463585; PMCID: PMC5467103.
10. LAMARTINA L. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3):L7-L11. doi: 10.1530/ERC-17-0453. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29192093.
11. HARACH, H. R. et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985 Jan;108(1):55-60. doi: 10.1530/acta.0.1080055. PMID: 3969810.
12. FELDT-RASMUSSEN, U. Iodine and Cancer. *Thyroid.* 2001 May;11(5):483-6. doi: 10.1089/105072501300176435. PMID: 11396706.

13. LANGSTEGER, W. et al. The Impact of Geographical, Clinical, Dietary and Radiation-induced Features in Epidemiology of Thyroid Cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(11):1547-53. doi: 10.1016/0959-8049(93)90292-n. PMID: 8217360.
14. MATSUURA, D. et al. Surgical Management of Low-/Intermediate-Risk Node Negative Thyroid Cancer: A Single-Institution Study Using Propensity Matching Analysis to Compare Thyroid Lobectomy and Total Thyroidectomy. *Thyroid*. 2022 Jan;32(1):28-36. doi: 10.1089/thy.2021.0356. PMID: 34861772; PMCID: PMC8792497.
15. TUTTLE, R. M. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med*. 2018 Aug;59(8):1187-1194. doi: 10.2967/jnumed.117.192559. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29653980; PMCID: PMC6071505.
16. HADDAD RI. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma Version. 5 abr. 2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Aug;20(8):925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040. PMID: 35948029.
17. SUGITANI, I. et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):183-192. doi: 10.1089/thy.2020.0330. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33023426; PMCID: PMC7891203.
18. ITO, Y. et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24001104; PMCID: PMC3887422.
19. ITO, Y.; MIYAUCHI, A.; ODA, H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Mar;44(3):307-315. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.004. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28343733.
20. ITO, Y. et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):28-35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0. PMID: 20020290.
21. VIOLA, D. et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1316-24. doi: 10.1210/jc.2014-3825. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25590215.
22. LAMARTINA, L. et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nature Reviews Endocrinology*. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):538-551. doi: 10.1038/s41574-018-0068-3. PMID: 30069030.
23. MOLINARO, E. et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2693-700. doi: 10.1210/jc.2012-4137. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23626005.
24. SCHVARTZ C; BONNETAIN F; DABAKUYO S. Impact on Overall Survival of Radioactive Iodine in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer

- Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1526-35. doi: 10.1210/jc.2011-2512. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344193.
25. LEBoulLEUX S. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386(10):923-932. doi: 10.1056/NEJMoa2111953. PMID: 35263518.
 26. JONKLAAS, J. et al. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy*. *Thyroid.* 2006 Dec;16(12):1229-42. doi: 10.1089/thy.2006.16.1229. PMID: 17199433.
 27. PODNOS, Y. D. et al. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *J Surg Oncol.* 2007 Jul 1;96(1):3-7. doi: 10.1002/jso.20656. PMID: 17567872.
 28. RUEl E. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1529-36. doi: 10.1210/jc.2014-4332. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25642591; PMCID: PMC4399282.
 29. BROSE, M. S. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.
 30. SCHLUMBERGER, M. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 12;372(7):621-30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470. PMID: 25671254.
 31. BROSE, M. S. et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer.* 2022 Dec 15;128(24):4203-4212. doi: 10.1002/cncr.34493. Epub 2022 Oct 19. Erratum in: *Cancer.* 2023 Jan 13;: PMID: 36259380; PMCID: PMC10092751.
 32. DIESSL, S. et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Apr;76(4):586-92. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x. PMID: 22059804.
 33. TUTTLE, R. M. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American thyroid association staging system. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034228; PMCID: PMC4845674.
 34. NIXON, I. J. et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):410-5. doi: 10.1245/s10434-015-4762-2. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26215199; PMCID: PMC4959904.
 35. NAVA, C. F. et al. Impact of the updated TNM staging criteria on prediction of persistent disease in a differentiated thyroid carcinoma cohort. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):5-11. doi: 10.20945/2359-3997000000097. PMID: 30864625; PMCID: PMC10118844.
 36. LAMARTINA, L. et al. Imaging in the follow up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted

- approach. *Eur J Endocrinol*. 2016 Nov;175(5):R185-202. doi: 10.1530/EJE-16-0088. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27252484.
37. MUKHTAR, N. et al. Natural Course of the American Thyroid Association Response to Therapy Statuses (Dynamic Risk Stratification) in Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2021 Jun;10(3):198-207. doi: 10.1159/000511708. Epub 2020 Dec 1. PMID: 34178705; PMCID: PMC8216009.
 38. MALANDRINO, P. et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1703-9. doi: 10.1210/jc.2010-2695. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21450986.
 39. MAZZAFERRI, E. L. et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1433-41. doi: 10.1210/jc.2002-021702. PMID: 12679418.
 40. SCHLUMBERGER, M. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2004 Feb;150(2):105-12. doi: 10.1530/eje.0.1500105. PMID: 14763906.
 41. NASCIMENTO, C. et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Mar 3;18(2):R29-40. doi: 10.1677/ERC-10-0292. PMID: 21183629.
 42. CASTAGNA, M. G. et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2011 Sep;34(8):e219-23. doi: 10.3275/7571. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21399390.
 43. COSCIA F; TALER-VERČIČ A; CHANG VT. The structure of human thyroglobulin. *Nature*. 2020 Feb;578(7796):627-630. doi: 10.1038/s41586-020-1995-4. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32025030; PMCID: PMC7170718.
 44. EVANS, C.; TENNANT, S.; PERROS, P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Clin Chim Acta*. 2015 Apr 15;444:310-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.035. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25444737.
 45. ALGECIRAS-SCHIMNICH, A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 May;55(3):205-218. doi: 10.1080/10408363.2018.1450830. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29546779.
 46. GRAY, J. L. et al. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer—Where is the evidence? *Endocrine*. 2018 Oct;62(1):26-33. doi: 10.1007/s12020-018-1720-3. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128957; PMCID: PMC6153587.
 47. SCHLUMBERGER MARTIN JEAN. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):297-306. doi: 10.1056/NEJM199801293380506. PMID: 9445411.
 48. HAUGEN, B. R. et al. A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant

- or Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):3877-85. doi: 10.1210/jcem.84.11.6094. PMID: 10566623.
49. EUSTATIA-RUTTEN, C. F. A. et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jul;61(1):61-74. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02060.x. PMID: 15212646.
 50. IERVASI, A. et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Sep;67(3):434-41. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02907.x. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17555505.
 51. ROSARIO, P. W.; PURISCH, S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Mar;68(3):338-42. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03043.x. Epub 2007 Sep 10. PMID: 17850379.
 52. SMALLRIDGE, R. C. et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):82-7. doi: 10.1210/jc.2006-0993. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17077133.
 53. SCHLUMBERGER, M. et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2487-95. doi: 10.1210/jc.2006-0723. Epub 2007 Apr 10. PMID: 17426102.
 54. ZÖPHEL, K.; WUNDERLICH, G.; SMITH, B. R. Serum Thyroglobulin Measurements with a High Sensitivity Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: Is There a Clinical Benefit in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma? *Thyroid.* 2003 Sep;13(9):861-5. doi: 10.1089/105072503322401050. PMID: 14588100.
 55. CAMPENNI, A. et al. Early preablation rhTSH-stimulated thyroglobulin predicts outcome of differentiated thyroid cancer (DTC) patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(8):2466-2475. doi: 10.1007/s00259-020-05153-7. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33416957.
 56. HEEMSTRA, K. A. et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jan;66(1):58-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x. PMID: 17201802.
 57. KIM, TY. et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I 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.* 2005 Mar;90(3):1440-5. doi: 10.1210/jc.2004-1771. Epub 2004 Dec 21. PMID: 15613412.
 58. MATRONE A. Postoperative thyroglobulin and neck ultrasound in the risk restratification and decision to perform 131I ablation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):893-902. doi: 10.1210/jc.2016-2860. PMID: 27929713.

59. HALL, F. T. et al. Predictive Value of Serum Thyroglobulin After Surgery for Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope*. 2003 Jan;113(1):77-81. doi: 10.1097/00005537-200301000-00014. PMID: 12514386.
60. RONGA G. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1999 Nov;26(11):1448-52. doi: 10.1007/s002590050477. PMID: 10552086.
61. GIOVANELLA, L. et al. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):843-7. doi: 10.1515/CCLM.2005.142. PMID: 16201895.
62. ROSARIO, P. W. et al. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: Implication for radioiodine indication. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):957-61. doi: 10.1111/cen.12668. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25393656.
63. BRASSARD, M. et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: A prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1352-9. doi: 10.1210/jc.2010-2708. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21389143.
64. ROSARIO PW et al. Serum Thyroglobulin Measured With a Second-Generation Assay in Patients Undergoing Total Thyroidectomy Without Radioiodine Remnant Ablation: A Prospective Study. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):769-75. doi: 10.1089/thy.2014.0496. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25763842.
65. MORENO I; HIRSCH D. Response to Therapy Assessment in Intermediate-Risk Thyroid Cancer Patients: Is Thyroglobulin Stimulation Required? *Thyroid*. 2020 Jun;30(6):863-870. doi: 10.1089/thy.2019.0431. Epub 2020 Mar 2. PMID: 31928205.
66. ROBENSHTOK E. A Low Postoperative Nonstimulated Serum Thyroglobulin Level Does Not Exclude the Presence of Radioactive Iodine Avid Metastatic Foci in Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2013 Apr;23(4):436-42. doi: 10.1089/thy.2012.0352. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23067402.
67. VERBURG, F. A. et al. Low or undetectable basal thyroglobulin levels obviate the need for neck ultrasound in differentiated thyroid cancer patients after total thyroidectomy and 131 I ablation. *Thyroid*. 2018 Jun;28(6):722-728. doi: 10.1089/thy.2017.0352. Epub 2018 May 14. PMID: 29665748.
68. CHOU, R. et al. Serum Thyroglobulin Measurement Following Surgery Without Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022 Jun;32(6):613-639. doi: 10.1089/thy.2021.0666. Epub 2022 May 10. PMID: 35412871.
69. MATRONE, A. et al. Thyroglobulin changes are highly dependent on TSH in low-risk DTC patients not treated with 131 I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):dgaa297. doi: 10.1210/clinem/dgaa297. PMID: 32453405
70. IBRAHIMPASIC, T. et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer - Is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery*. 2012 Dec;152(6):1096-105. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.034. PMID: 23158181.

71. ROSARIO, P. W. et al. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1ng/mL as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1140-3. doi: 10.1089/thy.2012.0190. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23050786.
72. MOURAO, G. F.; ROSARIO, P. W.; CALSOLARI, M. R. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Jan;23(1):47-52. doi: 10.1530/ERC-15-0458. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26503963.
73. POLACHEK, A. et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2011 Dec;34(11):855-60. doi: 10.3275/7768. Epub 2011 May 30. PMID: 21646855.
74. GIOVANELLA, L. et al. Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided ¹³¹I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Oct;69(4):659-63. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03244.x. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18363882.
75. GONZÁLEZ C. Thyroglobulin as early prognostic marker to predict remission at 18–24 months in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Feb;80(2):301-6. doi: 10.1111/cen.12282. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23826916.
76. WEBB, R. C. et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: A meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2754-63. doi: 10.1210/jc.2012-1533. Epub 2012 May 25. PMID: 22639291.
77. PICCARDO, A. et al. 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. doi: 10.1097/RLU.0b013e318266d4d8. PMID: 23242039.
78. BANDEIRA, L. et al. Thyroglobulin levels before radioactive iodine therapy and dynamic risk stratification after 1 year in patients with differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Dec;61(6):590-599. doi: 10.1590/2359-3997000000308. PMID: 29412384.
79. TIAN, T. et al. Prognostic Implications of Preablation Stimulated Tg: A Retrospective Analysis of 2500 Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Oct 21;106(11):e4688-e4697. doi: 10.1210/clinem/dgab445. PMID: 34143886.
80. MELO, M. et al. Stimulated thyroglobulin at recombinant human TSH-aided ablation predicts disease-free status one year later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4364-72. doi: 10.1210/jc.2013-2267. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24037891.
81. PITOIA, F.; ABELLEIRA, E.; CROSS, G. Thyroglobulin levels measured at the time of remnant ablation to predict response to treatment in differentiated thyroid cancer after thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):200-208. doi: 10.1007/s12020-016-1104-5. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655291.

82. SPENCER, C. et al. 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*. 2010 Jun;20(6):587-95. doi: 10.1089/thy.2009.0338. PMID: 20470203.
83. GIOVANELLA, L. et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):440-7. doi: 10.1210/jc.2013-3156. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24285679.
84. GIOVANELLA, L.; CASTELLANA, M.; TRIMBOLI, P. Unstimulated high-sensitive thyroglobulin is a powerful prognostic predictor in patients with thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Dec 18;58(1):130-137. doi: 10.1515/cclm-2019-0654. PMID: 31444962.
85. HU, H. Y. et al. Suppressed thyroglobulin performs better than stimulated thyroglobulin in defining an excellent response in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2018 Mar;39(3):247-251. doi: 10.1097/MNM.0000000000000796. PMID: 29438217.
86. ROSARIO PW et al. Patients with Papillary Thyroid Carcinoma at Intermediate Risk of Recurrence According to American Thyroid Association Criteria Can Be Reclassified as Low Risk When the Postoperative Thyroglobulin Is Low. *Thyroid*. 2015 Nov;25(11):1243-8. doi: 10.1089/thy.2015.0294. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26359309.
87. ROSARIO, P. W.; MOURÃO, G. F.; CALSOLARI, M. R. Definition of the Response to Initial Therapy with Radioiodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Basal or Stimulated Thyroglobulin? *Horm Metab Res*. 2019 Oct;51(10):634-638. doi: 10.1055/a-0991-0231. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31578049.
88. MIYAUCHI, A. et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011 Jul;21(7):707-16. doi: 10.1089/thy.2010.0355. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21649472.
89. PABST, K. M. et al. Predictive value of highly sensitive basal versus stimulated thyroglobulin measurement in long-term follow-up of thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2023 Jan 24;12(2):e220312. doi: 10.1530/EC-22-0312. PMID: 36507775; PMCID: PMC9880903.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral: Avaliar o papel dos níveis séricos da tireoglobulina pré-radioiodoterapia na avaliação da resposta inicial do tratamento nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide.

3.2. Específicos:

- Correlacionar os níveis de tireoglobulina pré-radioiodoterapia com as respostas iniciais ao tratamento (Resposta Excelente, Resposta Indeterminada e Resposta Incompleta).
- Determinar os fatores clínico-patológicos associados à resposta excelente inicial.
- Determinar o ponto de corte de tireoglobulina pré-radioiodoterapia preditor de resposta excelente ao tratamento.
- Avaliar o *status* de doença dos pacientes com CDT no seguimento a longo prazo.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo submetido ao periódico
Journal of Endocrinology Investigation.

Role of stimulated thyroglobulin levels before radioiodine therapy in first evaluation of response to therapy in differentiated thyroid carcinoma.

Fabiana Jaeger^{1,2}, Laura Berton Eidt¹, Kamille Guidolin¹, Giullia Menuci

Chianca Landenberger¹, Cristiane Bündchen², Lenara Golbert^{1,2},

Vanessa Suñé Mattevi², Erika Laurini de Souza Meyer^{1,2}

¹Endocrine Division, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Graduation Program in Pathology - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence: Erika Laurini de Souza Meyer, MD, PhD
Department of Internal Medicine
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA
Rua Sarmento Leite, 245
Porto Alegre, RS, CEP 90050-170, Brazil.
Phone: +55 51 33303400
E-mail: erikam@ufcspa.edu.br

ABSTRACT

Introduction

In differentiated thyroid cancer (DTC) persistence/recurrence is a condition related to the tumor. Thyroglobulin has an important role to evaluate risks and response to therapy in the follow-up.

Objective

To evaluate the role of pre-radioiodine therapy stimulated Tg (pre-RAI Tg) serum levels in the assessment of initial response to treatment in patients with DTC and to define a cut-off level for pre-RAI Tg as a predictor of excellent response.

Design

Retrospective cohort study of 166 DTC patients submitted to total thyroidectomy and radioiodine, between 1995 and 2022. Response to therapy was evaluated 6 to 24 months after completing initial therapy, and patients were classified as: excellent response (ER); indeterminate response (IndR); incomplete response (IncR). Pre-RAI Tg levels were compared among the groups, a receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed, and a cut-off point was established.

Results

Pre-RAI Tg levels were distributed differently in patients who had ER, IndR and IncR ($p < 0.001$). The ER had a significantly lower pre-RAI Tg in comparison to IndR ($p < 0.001$) and IncR ($P < 0.001$), and pre-RAI Tg were different between the IndR and IncR ($p = 0.02$). ROC curve demonstrated that pre-RAI Tg was

predictive of excellent response. Cut-off value of 6.14mg/dL was found (AUC 0.808, CI95% 0.74-0.87), 75.7% sensitivity and 74.6% specificity. In univariate analysis, female sex (RR 1.77; IC 95% 1.04-3.0, p 0.03), ATA low-risk (RR 2.23, IC 95% 1.39-3.6, p 0.001) and intermediate-risk (RR 1.77, IC95% 1.09-2.88, p 0.02) and Tg under 6.14ng/mL (RR 2.39, IC 95% 1.72-3.32, p <0.001) were predictors of excellent response. In multivariate analysis, ATA low-risk (RR 1.61, IC 95% 1.06-2.44, p 0.02) and Tg below 6.14ng/mL (RR 2.09, IC 95% 1.5-2.92, p <0.001) were associated with excellent response. After 7.4 years median follow-up, 124 (74.7%) patients were allocated in ER, 22 (13.2%) in IndR, and 20 (12%) in IncR.

Conclusion

Our results suggest that pre-RAI Tg predicts first therapy evaluation and response to treatment. Pre-RAI Tg cut-off was a key predictor of clinical outcomes in DTC patients.

Keywords: differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, response to treatment, prognostic

Introduction

Differentiated thyroid cancer (DTC) comprises approximately 90-95% of malignant thyroid neoplasms. Papillary thyroid carcinoma (PTC) represents 85-90% of cases, and it is considered a neoplasm of indolent behavior with a 5-year survival rate of 98.1%¹. However, persistence or recurrence is a condition related to this tumor, requiring long-term follow-up¹. The estimated risk of persistent and/or recurrent disease varies among the cohorts studied, being between 0-14% in patients with excellent response to treatment^{2,3}.

The initial treatment of DTC consists in total thyroidectomy (TT) with or without radioactive iodine therapy (RAI) according to tumor staging and the risk of disease recurrence^{1,4,5}. Nowadays, low risk patients (PTC < 1cm) may have the treatment option of active surveillance or lobectomy^{6,7}.

Initial recurrence risk assessment is performed after initial surgery, based on clinicopathological features¹. According to the ATA risk stratification guideline, patients are classified as being at low (< 5%), intermediate (5-20%) or high (>20%) risk of recurrence¹. Most patients with DTC are currently stratified as being at low risk^{1,3}. A dynamic risk evaluation continually updates the risks for the patient, because the risk of recurrence and mortality can change over time in response to treatment and/or biological tumoral behavior³. Dynamic risk assessment is a reliable and well validated tool to predict long-term outcomes in patients treated with TT, submitted or not to RAI, being an effective tool to guide therapeutic choices^{3,8,9}.

Thyroglobulin (Tg) is a protein produced by follicular thyroid cells, both normal or tumoral, and it is considered one of the key points in evaluation of therapy response of DTC¹⁰. It has an important role in indicating the need of RAI

therapy, to evaluate initial response to treatment and define response on long-term follow-up^{1,11}. The evaluation of stimulated Tg (s-Tg) immediately before RAI (pre-RAI Tg) is used as an early marker to predict clinical recurrence, to detect distant metastasis, and also to predict the results of radioiodine whole-body scintigraphy (WBS) after RAI^{12,13}. Several studies have demonstrated a wide range of pre-RAI Tg cut-offs, between 2.8 and 38.1 ng/ml to predict outcomes on long-term follow-up, with variable sensitivity and specificity, and variable thresholds^{7,11,13,14}. Therefore, the prognostic value of pre-RAI Tg in long term outcomes can be influenced by other intervening factors such as additional treatments. Recently, it has been proposed that values of pre-RAI Tg ≥ 10 ng/mL have shown better sensitivity and specificity to predict persistent/recurrent disease and survival related to DTC¹⁵⁻¹⁷.

Identifying patients with excellent response to the initial therapy enables having less follow-ups and consequently decreasing the psychological and economic impact on the patients and their families^{1,4,18}. Indeed, parameters in favor of excellent response or long-term remission are necessary to individualize the management of each patient. The first evaluation of initial treatment response allows to guide thyrotropin (TSH) goals and to better accommodate the subsequent long-term follow-up¹. Both b-Tg and/or s-Tg are usually used in clinical practice to evaluate response to treatment, although there is no consensus on the form of Tg dosage, especially in low/intermediate risk patients⁴. Even though several studies have tried to identify the Tg cut-off in different points during follow-up, there is no agreement on what would be the best value of Tg to predict initial response to therapy and/or disease progression over time⁷.

Therefore, the objective of this study was to determine the correlation between the pre-RAI Tg level and the first evaluation of response to initial therapy. Furthermore, we aimed to define a cut-off level for pre-RAI Tg as a predictor of excellent initial response therapy, as well as assessing long-term disease status in patients with DTC.

Patients and Methods

Study population

A retrospective cohort of 353 differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients who underwent total thyroidectomy, with or without lymph node dissection, followed between 1995 and 2022, were first assessed. Data for this study were collected from the Endocrine Division of Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a tertiary care, university teaching hospital in Southern Brazil. All patients were older than 18 years, both sexes, had complete record files, and their AJCC/UICC TNM staging for metastasis were M0/Mx at the time of diagnosis. We excluded 24 patients who had positive antithyroglobulin antibodies (TgAb), 9 patients that had M1 at diagnosis, 43 patients with incomplete record files, 71 patients that were not submitted to radioiodine therapy and 41 patients who had no stimulated thyroglobulin assessed before radioiodine therapy. A total of 166 patients were included. The study was approved by the ethics committee of the institution (CAAE: 50428021.3.3001.5345).

Laboratory analysis

The methodologies of analysis of serum Tg varied during the follow-up time because we had updates in technology in our analysis laboratory. Measurements were performed by immunometric assays as follows: radioimmunoassay (until 2000); chemiluminescence (from 2000 to 2019) and electrochemiluminescence (from 2019 to the present days). Functional sensitivities varied from 0.5ng/mL to 0.1ng/mL. Anti-thyroglobulin antibodies (TgAb) were measured using the agglutination method until 2000, then electrochemiluminescence immunoassay until 2003 and by chemiluminescence from 2004 until the present. Serum TSH levels were measured with a chemiluminescence assay.

Follow-up protocol, risk stratification, response to treatment and outcomes

Patients submitted to total thyroidectomy, with or without lymphadenectomy, and radioactive iodine therapy were included in the study. For the evaluation of the initial risk of recurrence, all patients were classified according to the 2015 ATA guidelines into low, intermediate, and high risk. They were also staged as AJCC/UICC TNM staging 8th edition¹⁹. The status of the disease was defined by clinical examination, serum Tg, TgAb, and imaging evaluation (Neck US/WBS/other) when indicated. All s-Tg measurements were obtained after thyroid hormone withdrawal (THW) with TSH levels >30μIU/mL. The response to initial therapy was evaluated between 6 to 24 months after completing the initial therapy (TT + RAI) in agreement with 2015 ATA guidelines, and patients were classified into three groups according to their

dynamic risk stratification: as (i) excellent response (ER): no abnormal findings on imaging, stimulated Tg <1 ng/mL or basal Tg <0.2 ng/mL; (ii) indeterminate response (IndR) - nonspecific finding on imaging and stimulated Tg $\geq$ 1.0 to <10 ng/mL, or basal Tg $\geq$ 0.2 to <1.0 ng/mL, or stable/declining TgAb over time; (iii) incomplete response (IncR): biochemical incomplete response negative imaging and stimulated Tg $\geq$ 10 ng/mL, or basal Tg $\geq$ 1 ng/mL, or rising TgAb over time, and structural incomplete response - abnormal finding in imaging. These last two responses were analyzed as a single group together, despite knowing that biochemical incomplete patients perform better outcomes in the long term than structural incomplete response patients, because both groups have a similar form of follow-up.

Follow-ups with basal Tg (b-Tg), TgAb, TSH were assessed every 6 to 12 months, according to disease status of each patient. Neck US and/or DxWBS were also performed to search for metastases. Chest and/or cervical computed tomography (CT) scans were performed to search for pulmonary and/or cervical metastases in high-risk patients or those with higher Tg or ascending Tg patterns. Structural incomplete disease was defined as positive image results, cytology or histology, and/or unequivocal ectopic uptake on post-therapy WBS or FDG-PET/CT. Patients with confirmed structural disease were submitted to additional therapy according to clinical indication. The duration of follow-up was defined as initiating at the date of surgery up to the last medical visit.

The primary outcome of this study was excellent response after initial therapy. Secondary outcomes were to assess the response to the therapy re-staging system at the final follow-up.

Statistical analysis

The characteristics of our population are described as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median and percentiles 25 and 75 (P25–75) for continuous variables and absolute numbers and percentages for categorical variables. Categorical variables were compared between groups using chi-squared (χ^2). Continuous variables were compared between groups by Kruskal-Wallis and ANOVA tests. Receiver operating characteristic (ROC) curve (area under the curve and corresponding 95% CI) was used to obtain the best sensitive and specific cutoff for s-Tg before RAI to predict excellent response to initial therapy. For the evaluation of excellent response, the variables with p values <0.20 and age group ($p=0.542$) were selected, in order to calculate uni and multivariate risks. For uni and multivariate analysis, the sample was divided in two groups: excellent response and incomplete response/indeterminate response. Data analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY). P-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics and response of initial treatment

We evaluated 166 patients with DTC who underwent TT and RAI. The mean age of the patients was 47.6 ± 13 years, 113 (68.1%) patients were <55 years of age, and 85.5% were women. Histologic analysis demonstrated mostly papillary thyroid carcinoma (PTC) (88.6%), and most of the patients were

classified as AJCC/UICC TNM stage I disease (86.7%), with median tumor size of 2.0cm (1.3-3.5cm). The ATA Risk Stratification was low in 52 patients (31.3%), intermediate in 80 (48.2%), and high in 34 patients (20.5%). The median radioiodine dose was 100mCi (30-100mCi) and the cohort was followed for a median 7.4 years (3.5-10 years). Table 1 shows the baseline and clinical-pathological characteristics according to the initial response to therapy assessment. From the 166 patients followed, on the first evaluation of response to therapy, performed at mean 15.8 months ($\pm$ 7.6 months) after initial therapy, 103 (62%) had excellent response (ER) to therapy, 39 (23.4%) had indeterminate response (IndR) and 24 (14.4%) had incomplete response (IncR) - of these 11 (6.6%) patients had biochemical incomplete response and 13 (7.8%) patients had structural incomplete response. The prevalence of female sex was higher in the ER group when compared to IndR and IncR (91.3%; 79.5% and 70.8%, respectively; $p=0.018$). AJCC/UICC TNM stage was also different between groups: the percentage of patients with TNM stage I was 91.3% in ER, 84.6% in IndR and 70.8% in the IncR group ($p= 0.026$). The ATA low-risk prevalence was higher in the ER group compared to IndR and IncR groups (39.8%, 20.5% and 12.5%, respectively; $p<0.001$). The median of pre-RAI Tg was 4.1ng/mL (1.15-13.7mg/dL). Pre-RAI Tg was significantly different between all groups. The median value in patients with ER 2.3ng/mL (0.5-5.7ng/mL); IndR 11.0ng/mL (2.3-18.0ng/mL), and IncR 37.0ng/mL (13.5-86.2ng/mL), ($p <0.001$). Histological type, tumor size, radioiodine initial dosing, age at diagnosis and follow-up time were also evaluated, but had no significant difference between groups.

Predictive value of stimulated thyroglobulin levels before RAI in initial response to therapy.

We demonstrated that the levels of pre-RAI Tg are significantly different between patients according to initial response to therapy (Table 1). When we compare the pre-RAI Tg between each group of response to therapy, we observed that the ER group had a significantly lower pre-RAI Tg in comparison to IndR ($p < 0.001$) and IncR ($P < 0.001$). In addition, there is a significant difference in pre-RAI Tg levels between the IndR and IncR patients ($p = 0.02$). Figure 1 shows the difference in Tg values of pre-RAI Tg among the groups according to first dynamic risk stratification.

Considering the correlation of pre-RAI Tg levels with the first evaluation of response to treatment, we decided to search which is the best cut-off that predicts excellent response to therapy. ROC curve analysis demonstrated that pre-RAI Tg was predictive of excellent response. We found the cut-off value of 6.14mg/dL (area under the curve = 0.808, CI95% 0.74-0.87), with sensitivity of 75.7% and specificity of 74.6%, positive predictive value (PPV) of 83.0% and negative predictive value (NPV) of 65.3%. (Figure 2). This cut-off value was valid for low-risk (PPV= 94.4%), intermediate-risk (PPV= 76.1%) and high-risk (PPV= 75%) patients (Table 3.)

Clinicopathological factors associated with initial excellent response status

Applying univariate and multivariate logistic regression analysis, we identified risk factors as predictors of initial response to therapy. In the univariate analysis, female sex (RR 1.77; IC 95% 1.04-3.0, $p = 0.03$), ATA Initial

risk stratification low (RR 2.23, IC 95% 1.39-3.6, p 0.001) and intermediate (RR 1.77, IC95% 1.09-2.88, p 0.02) and the Tg under the cut-off value of 6.14ng/mL (RR 2.39, IC 95% 1.72-3.32, p <0.001) were all predictors of excellent response. In the multivariate analysis, ATA low risk (RR 1.61, IC 95% 1.06-2.44, p 0.02) and the Tg below the cut-off value of 6.14ng/mL (RR 2.09, IC 95% 1.5-2.92, p <0.001) were associated with an excellent response to treatment (Table 2).

Disease status of DTC patients at last evaluation

After a median follow-up of 7.4 years (3.5-10 years), 124 (74.7%) patients were allocated in the excellent response group, 22 (13.2%) patients in the indeterminate response group, and 20 (12%) patients in the incomplete disease group, 7 (4.2%) patients in biochemical incomplete response and 13 (7.8%) patients in structural incomplete response (Fig. 3). From the initial assessment on response to therapy, 99 (96.1%) patients remained in the excellent response group in follow-up, and only 4 (3.9%) patients were reclassified to the IndR group. Among patients with an initial indeterminate response, 13 (33.3%) remained in the same classification at last visit, 23 (59%) patients were reclassified to excellent response; of them, 15 patients had no additional therapies and 8 patients received additional lymphadenectomy and/or RAI therapy and 3 (7.7%) patients changed status to incomplete response, of these 2 patients presented biochemical incomplete response and 1 patient had structural incomplete disease (cervical lymph node disease). From the 24 patients with incomplete response at the initial evaluation, 17 (70.8%) patients remained in the same classification, 2 (8.3%) patients were reclassified to the

excellent response, both of them were patients with biochemical incomplete response (only 1 patient received additional RAI therapy) and 5 (20.8%) patients were reclassified to indeterminate group at last evaluation, 3 of them received additional therapy lymphadenectomy and/or RAI.

Discussion

This study demonstrated that the stimulated thyroglobulin levels immediately before radioiodine therapy (pre-RAI Tg) correlated with the first assessment of response to initial therapy in patients with DTC. Patients with excellent response had a significantly lower pre-RAI Tg than patients with indeterminate and incomplete response. Levels of pre-RAI Tg ≤ 6.14 ng/mL had the best sensitivity and specificity to predict excellent response to initial therapy.

Thyroglobulin has a well-established role in postoperative follow-up of DTC patients^{4,20-22}. Very limited evidence suggests low utility of Tg measurement for identifying disease following partial thyroidectomy⁷. In addition, levels of Tg following TT without RAI appear to be higher than patients undergoing RAI⁷. Both b-Tg and/or s-Tg are indicated in clinical practice to evaluate initial response to treatment, dynamic risk assessment in follow-up and prognosis⁴. Our findings in patients undergone TT and RAI demonstrated a significant correlation of pre-RAI Tg with the first evaluation of response to initial therapy. As expected, patients with ER have lower pre-RAI Tg than patients with IndR and IncR. In the same way, patients with IndR have lower levels of pre-RAI Tg when compared to patients with IncR. These findings reinforce that

pre-RAI Tg was able to differentiate each initial response to treatment from the others.

Several studies have correlated pre-RAI Tg levels to the dynamic risk assessment in multiple moments during follow-up^{11,16,17,23,24}. Therefore, we decided to correlate pre-RAI Tg with dynamic risk stratification early in follow-up to minimize the effect of additional therapies in outcomes, despite a possible influence of initial radioiodine therapy. Our results are similar to the data of Bandeira L. *et. al.* that showed lower pre-RAI Tg in patients with excellent response than in patients with indeterminate and incomplete response at one year after initial treatment. Although, unlike our study, there was no difference between IndR and IncR response group probably due to the smaller number of patients analyzed²⁵. The main challenge is to manage patients with indeterminate response, given that most patients remain with no evidence of disease, while up to 20% of these develop biochemical or structural disease^{1,26}.

We demonstrated that a pre-RAI Tg cut-off ≤ 6.14 ng/mL has a very significant accuracy to predict excellent response to therapy in the first evaluation. This cut off value was reliable for patients with low-risk and intermediate to high-risk recurrence. A recent systematic review showed evidence that pre-RAI Tg has high specificity, but variable sensitivity to diagnose metastatic disease or recurrence, and not always in those studies analyzed is clear if the goal is to show diagnosis or prognosis⁷. These studies demonstrated the negative predictive value (NPV) associated with low pre-RAI Tg levels to predict disease recurrence⁷. In fact, the utility of Tg testing depends on the Tg threshold used in the study and the purpose of Tg testing. As well as our study, some other studies focused on searching factors associated with

excellent initial response to therapy^{11,14,17,23,25,27,29}. Kim determined a cut-off <3.3 ng/ml that predicted biochemical remission in 1 year follow-up²⁸. In the same way, Bandeira L. suggests that pre-RAI Tg ≥ 3.75 ng/mL is adequate cutoff to predict incomplete response in the first year after therapy²⁵. In addition, Gonzalez C. *et. al.* revisited the association of pre-RAI Tg with a later evaluation of response to therapy founded that pre-RAI Tg $<8.55\mu\text{g/L}$ had a high probability to predict remission of disease in 18 to 24 months after therapy²⁷. In fact, previous studies have shown that values below 10ng/mL have a better VPN (94.2% - 95% IC 92.8-95.3) for no evidence of biochemical or structural disease on long-term follow-up¹³, as well as Polachek demonstrated the same cut-off point of $<10\text{ng/mL}$ as having low probability of persistent disease and could be used, combined with other characteristics, to take decisions regarding treatment and follow-up²⁹. Recently, Tian *et. al.* corroborated this data that a pre-RAI Tg ≤ 10.1 ng/mL is a factor to predict free of disease status, validated to all ATA initial risk categories¹⁷. Although a high NPV of pre-RAI Tg for long-term remission in low-to-intermediate-risk DTC patients has been reported previously, we observed a high NPV in high risk (86.4%) patients compared to low (56.3%) and intermediate (55.9%) risk patients, an effect of the higher sensitivity and lower prevalence of excellent response therapy in these patients. Together these data follow in the same direction, supporting that lower pre-RAI Tg level is a reliable tool on evaluating patients who will have a good response to initial therapy, helping in decision making about patient early and long-term follow-up.

According to most previous studies, all of our patients have stimulation of TSH with thyroid hormone withdrawal (THW). Few studies compared the effect

of THW and rhTSH in pre-RAI Tg levels. When TSH stimulation is done using rhTSH, a cut-off of pre-RAI Tg of 7.2 ng/mL was found to predict disease one year later, for low, intermediate and high risk patients¹⁴. Pitóia et. al. evaluated the predictive value of pre-RAI Tg after rhTSH for excellent response and found a cut-off of 8ng/mL¹⁶. A more recent study evaluated the early and late pre-RAI Tg in rhTSH and found that the early (on the day after the second dose of rhTSH) pre-RAI Tg on rhTSH cut-off 2.6 ng/mL achieved the best performance to predict excellent response in 12 months after initial therapy²³.

Several clinical-pathological factors have been associated with poorer outcomes in early and long-term follow-up^{4,29}. We observed that female sex, low and intermediate ATA initial risk stratification and pre-RAI Tg ≤ 6.14 ng/mL predicted initial excellent response to therapy. Indeed, initial risk evaluation has an important role on the treatment plan and also in planning long-term follow-up, pre-RAI Tg levels can guide the next step of evaluation of initial therapy^{23, 27-29}. In fact, serum Tg measured 6 to 12 months after the first RAI can be correlated with pre-RAI Tg in low-risk patients, and can predict persistent or recurrent disease in the earliest postoperative time^{15,24}. In patients with low/intermediate risk undergoing total thyroidectomy and radioiodine therapy, ATA recommendations are unclear regarding assessment of initial response therapy by basal or stimulated Tg¹. In our sample, in which practically half of patients are classified as initial intermediate risk, a pre-RAI Tg ≤ 6.14 ng/mL was an independent factor associated with excellent response after initial therapy. In patients with intermediate risk, in whom initial evaluation of therapy has the greatest impact on treatment and follow-up, an excellent response decreases the estimated risk of recurrence from 20-30% to <5%, leading to less intensive

follow-up and no need for TSH suppression^{1,3}. In this group of patients, we observed that pre-RAI Tg of patients with ER (pre-RAI Tg 1.95 ng/ml (0.6-9.5)) was lower than patients with IndR (pre-RAI Tg 8.4 ng/ml (1.8-21.4)) and IncR (pre RAI Tg 27.8 ng/ml (5.1-129.5)) (data not shown). In fact, previous studies demonstrate that in the evaluation of response to initial therapy, with the non-stimulated Tg, 56% of intermediate- risk patients had excellent response to therapy, of whom none had disease at the end of follow-up³⁰. Like these results, 88.7% of our intermediate risk patients were also free of disease at last evaluation. In the same way, in low or intermediate-risk patients a s-Tg may not be necessary when b-Tg defines the response as excellent³¹. Thus, our results allow us to speculate that low and intermediate risk DTC patients with a pre-RAI Tg ≤ 6.14 ng/mL, may be evaluated based on b-Tg together with structural imaging studies.

At first evaluation, an excellent response was observed in 78.8% of patients who are low, 62.5% intermediate and 35.2% high initial risk patients. The risk of recurrence in long term follow-up of patients with initial excellent response is low (1-2%)¹. In addition, most of the DTC patients who were considered to be disease free after the initial treatment generally remained with this status at long-term follow-up³². At the last evaluation we observed that, in our sample of DTC patients with excellent response, the majority of patients (96.1%) remained in the same category. Structural persistent/recurrent disease was detected in 7.8% of DTC patients at initial and 84.6% remained at same category final follow-up. This prevalence was less frequent than other studies that showed 13 to 26% of structural persistent/recurrent disease in 10 years follow-up^{3,13,17}. Of note, the majority of the patients in the present study were

stage I and 120 (83.3%) of them were at a low or intermediate initial risk of recurrence, which are known to have an excellent prognosis³³.

There are some limitations to this study. It is a retrospective design study at a single tertiary referral center. Because the cohort was composed of patients diagnosed over a period of 25 years, Tg levels were measured with different assays. The fact that all assays used in this cohort had functional sensitivities of 1 ng/mL or less allowed us to retrospectively analyze the results using the evidence-based cut-off value recommended by the ATA. According to previous recommendations many patients at low initial risk received radioiodine ablative or adjuvant, who nowadays would not have been submitted to this therapy. On the other hand, the data reflect real-life clinical practice, enhancing the external validity of the findings. However, despite these limitations, this study included patients followed at the same institution, who were evaluated by the same professionals, and were submitted to the same follow-up and investigation protocol.

In conclusion, our results suggest that stimulated thyroglobulin levels immediately before radioiodine therapy predict first response therapy evaluation. The pre-RAI Tg (≤ 6.14 ng/mL) was a key predictor of initial excellent response to therapy clinical outcomes in DTC patients.

REFERENCES

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
2. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1433-41. doi: 10.1210/jc.2002-021702.
3. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, 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 Association staging system. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178.
4. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):538-551. doi: 10.1038/s41574-018-0068-3.
5. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, Schlumberger M, Smit JW. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11(1):e210046. doi: 10.1530/ETJ-21-0046.
6. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):28-35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0.
7. Chou R, Dana T, Brent GA, Goldner W, Haymart M, Leung AM, Ringel MD, Sosa JA. Serum Thyroglobulin Measurement Following Surgery Without Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022 Jun;32(6):613-639. doi: 10.1089/thy.2021.0666.
8. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2692-700. doi: 10.1210/jc.2015-4290.
9. Mukhtar N, Aljamei H, Aljomaiah A, Moria Y, Alzahrani AS. Natural Course of the American Thyroid Association Response to Therapy Statuses (Dynamic Risk Stratification) in Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2021 Jun;10(3):198-207. doi: 10.1159/000511708.

10. Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Clin Chim Acta*. 2015 Apr 15;444:310-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.035.
11. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):58-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x.
12. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):843-7. doi: 10.1515/CCLM.2005.142.
13. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB. 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*. 2012 Aug;97(8):2754-63. doi: 10.1210/jc.2012-1533.
14. Melo M, Costa G, Ribeiro C, Carrilho F, Martins MJ, da Rocha AG, 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*. 2013 Nov;98(11):4364-72. doi: 10.1210/jc.2013-2267.
15. Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, Batisse-Lignier M, Fouilhoux G, Aubert B, Dutheil F, Tauveron I, Cachin F, Maqdasy S. Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin Reduction Index Predict Excellent Response in Differentiated Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3462-3472. doi: 10.1210/jc.2018-02680.
16. Pitoia F, Abelleira E, Cross G. Thyroglobulin levels measured at the time of remnant ablation to predict response to treatment in differentiated thyroid cancer after thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):200-208. doi: 10.1007/s12020-016-1104-5.
17. Tian T, Xu Y, Zhang X, Liu B. Prognostic Implications of Preablation Stimulated Tg: A Retrospective Analysis of 2500 Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Oct 21;106(11):e4688-e4697. doi: 10.1210/clinem/dgab445.
18. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Jul;22(7):1252-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0242.
19. Brierley J, G. M. W. C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Eighth edition. | Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons Inc., 2017. ISBN 9781119263562 (epub)
20. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Jul;61(1):61-74. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02060.x.

21. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):3877-85. doi: 10.1210/jcem.84.11.6094.
22. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998 Jan 29;338(5):297-306. doi: 10.1056/NEJM199801293380506.
23. Campennì A, Ruggeri RM, Siracusa M, Comis AD, Romano D, Vento A, Lanzafame H, Capocchetti F, Alibrandi A, Baldari S, Giovannella L. Early preablation rhTSH-stimulated thyroglobulin predicts outcome of differentiated thyroid cancer (DTC) patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(8):2466-2475. doi: 10.1007/s00259-020-05153-7.
24. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I 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.* 2005 Mar;90(3):1440-5. doi: 10.1210/jc.2004-1771.
25. Bandeira L, Padovani RDP, Ticiy AL, Cury AN, Scalissi NM, Marone MMS, Ferraz C. Thyroglobulin levels before radioactive iodine therapy and dynamic risk stratification after 1 year in patients with differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Dec;61(6):590-599. doi: 10.1590/2359-3997000000308.
26. Malandrino P, Tumino D, Russo M, Marescalco S, Fulco RA, Frasca F. Surveillance of patients with differentiated thyroid cancer and indeterminate response: a longitudinal study on basal thyroglobulin trend. *J Endocrinol Invest.* 2019 Oct;42(10):1223-1230. doi: 10.1007/s40618-019-01044-3.
27. González C, Aulinas A, Colom C, Tundidor D, Mendoza L, Corcoy R, Mato E, Alcántara V, Urgell Rull E, de Leiva A. Thyroglobulin as early prognostic marker to predict remission at 18-24 months in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Feb;80(2):301-6. doi: 10.1111/cen.12282.
28. Kim H, Kim SJ, Kim IJ, Kim K, Kim S, Kim BH, Kim SS, Kyung JY. Limited clinical value of periablative changes of serum markers in the prediction of biochemical remission in patients with papillary thyroid cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Dec;47(4):268-72. doi: 10.1007/s13139-013-0220-x.
29. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, Weinstein R, Shimon I, Benbassat CA. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2011 Dec;34(11):855-60. doi: 10.3275/7768.
30. Moreno I, Hirsch D, Duskin-Bitan H, Dicker-Cohen T, Shimon I, Robenshtok E. Response to Therapy Assessment in Intermediate-Risk Thyroid Cancer Patients: Is Thyroglobulin Stimulation Required? *Thyroid.* 2020 Jun;30(6):863-870. doi: 10.1089/thy.2019.0431.

31. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Definition of the Response to Initial Therapy with Radioiodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Basal or Stimulated Thyroglobulin? *Horm Metab Res.* 2019 Oct;51(10):634-638. doi: 10.1055/a-0991-0231.
32. Scheffel RS, Zanella AB, Antunes D, Dora JM, Maia AL. Low Recurrence Rates in a Cohort of Differentiated Thyroid Carcinoma Patients: A Referral Center Experience. *Thyroid.* 2015 Aug;25(8):883-9. doi: 10.1089/thy.2015.0077.
33. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert K, Franklyn JA. 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.* 2014 Aug;99(8):2834-43. doi: 10.1210/jc.2013-2118.

Table 1. Baseline clinical-pathological characteristics of the cohort subdivided as initial response to therapy groups.

INITIAL RESPONSE TO THERAPY						
	Excellent		Indeterminate		Incomplete disease	
	n	%	n	%	n	%
n	103	62	39	23.4	24	14.4
Sex	94	91.3	31	79.5	17	70.8
						0.018
Histology	92	89.3	36	92.3	19	79.2
						0.410
	9	8.7	2	5.1	3	12.5
	2	1.9	1	2.6	2	8.3
TNM Stage	94	91.3	33	84.6	17	70.8
						0.026
	9	8.7	6	15.4	7	29.2
	41	39.8	8	20.5	3	12.5
						<0.001
ATA Initial Risk Assessment	50	48.5	22	56.4	8	33.3
	12	11.7	9	23.1	13	54.2
	Median p25-75	2.0 1.2-3.2		2.0 1.3-3.4		3.0 1.8-5.1
	30-50	32	11	28.2	2	8.3
						0.065
	100-200	70	28	71.8	22	91.7
	Median p25-75	50.9 38-57.8		42.8 32.6-55.9		48.8 43.9-63.5
	<55	67	29	74.4	17	70.8
						0.542
	>55	36	10	25.6	7	29.2
	Median p25-75	2.3 0.5-5.7		11.0 2.3-18.0		37 13.5-86.2
	Median p25-75	7.8 3.9-10		6.8 2.8-10.2		5.6 2.9-10.8
						0.978

TNM: AJCC/UICC TNM staging 8 th edition¹⁹; ATA: 2015 American Thyroid Association guideline¹;
pre-RAI Tg: pre-radioiodine therapy thyroglobulin

Table 2. Univariate and multivariate logistic regression analysis for excellent response in initial response therapy evaluation

UNI AND MULTIVARIATE ANALYSIS													
	ER		IndR/IncR			Uni			Multi				
	n	%	n	%	p	RR	CI95%	p	RR	CI95%			
Sex	Female	94	66.2	48	33.8	0.035	1.77	1.04	3.00	0.102	1.41	0.93	2.13
	Male	9	37.5	15	62.5		1				1		
TNM Stage	I	94	65.3	50	34.7	0.076	1.60	0.95	2.67	0.515	1.17	0.73	1.88
	II-IV	9	40.9	13	59.1		1				1		
ATA 2015 Initial Risk	Low	41	78.8	11	21.2	0.001	2.23	1.39	3.60	0.026	1.61	1.06	2.44
	Intermediate	50	62.5	30	37.5	0.021	1.77	1.09	2.88	0.123	1.40	0.91	2.13
Assessment	High	12	35.3	22	64.7		1				1		
	≤ 6.14	78	83.0	16	17.0	0.000	2.39	1.72	3.32	0.000	2.09	1.50	2.92
Pre-RAI Tg	> 6.14	25	34.7	47	65.3		1				1		
	30-50	33	71.7	13	28.3	0.086	1.23	0.97	1.56	0.520	1.08	0.86	1.34
Radioiodine initial dosing (mCi)	100-200	70	58.3	50	41.7		1				1		
Age	>55	36	67.9	17	32.1	0.267	1.15	0.90	1.46	0.380	1.09	0.90	1.31
	<55	67	59.3	46	40.7		1				1		
Tumor size (cm)	Median (p25-75)		2.0 (1.2-3.2)		2.3 (1.5-4.0)	0.306	0.96	0.90	1.03				

TNM: AJCC/UICC TNM staging 8th edition¹⁹; ATA: 2015 American Thyroid Association guideline¹;
pre-RAI Tg: pre-radioiodine therapy thyroglobulin

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of pre-RAI Tg cut off =6.14ng/mL for low, intermediate, and high-risk patients.

Cut-off 6.14ng/dL	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
All	75.7	74.6	83	65.3
Low Risk	82.9	81.8	94.4	56.3
Intermediate Risk	70	82.7	76.1	55.9
High Risk	75	78.8	75	86.4

Cut-off 6.14ng/mL	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
All	75.7	74.6	83	65.3
Low Risk	82.9	81.8	94.4	56.3
Intermediate Risk	70	82.7	76.1	55.9
High Risk	75	78.8	75	86.4

Figure 1. Violin plot of stimulated thyroglobulin before radioiodine therapy according to response to therapy group.

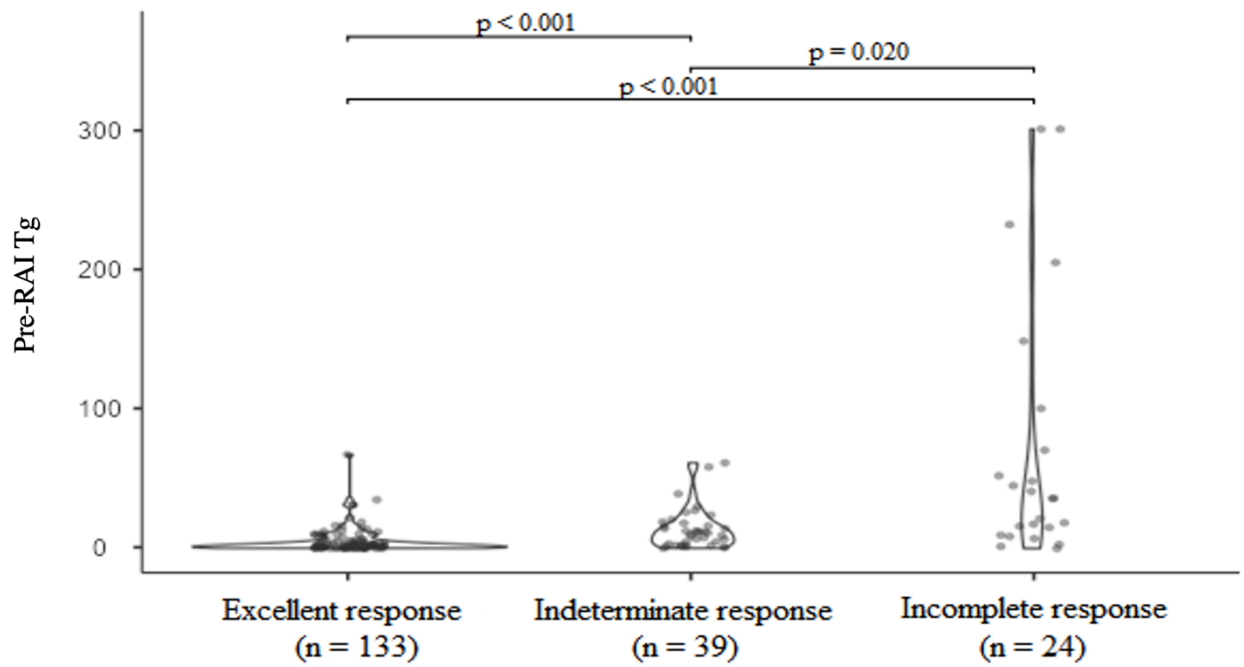


Figure 2. Stimulated thyroglobulin before radioiodine therapy ROC curve.

Area Under the Curve					
Test Result Variables:					
Area	Std. Error	P-Value	CI 95%	CutOff	
0.808	0.035	0.000	0.740 0.877	6.14	

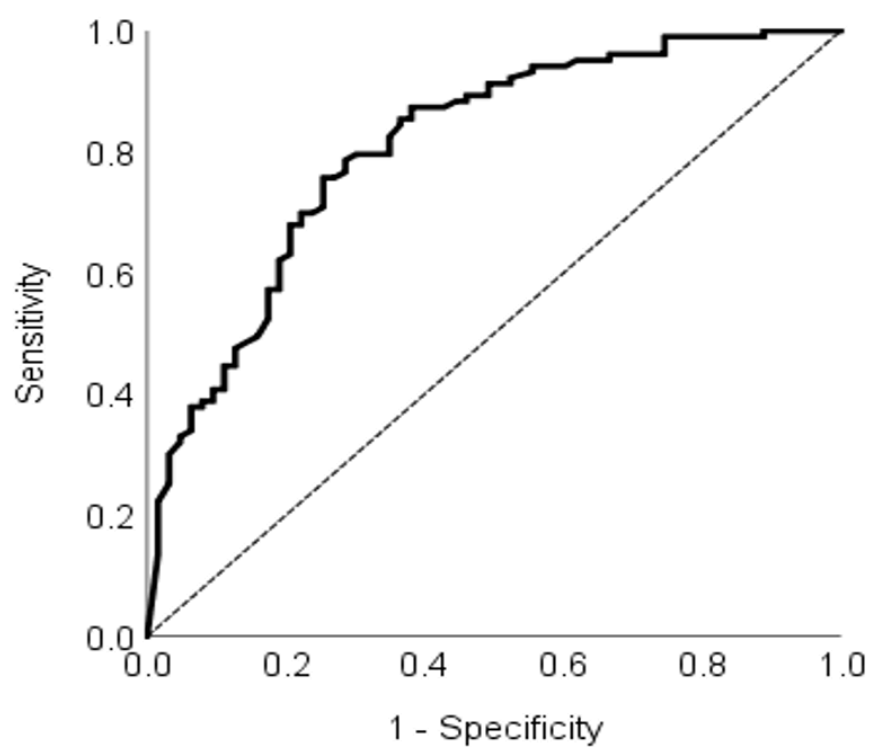
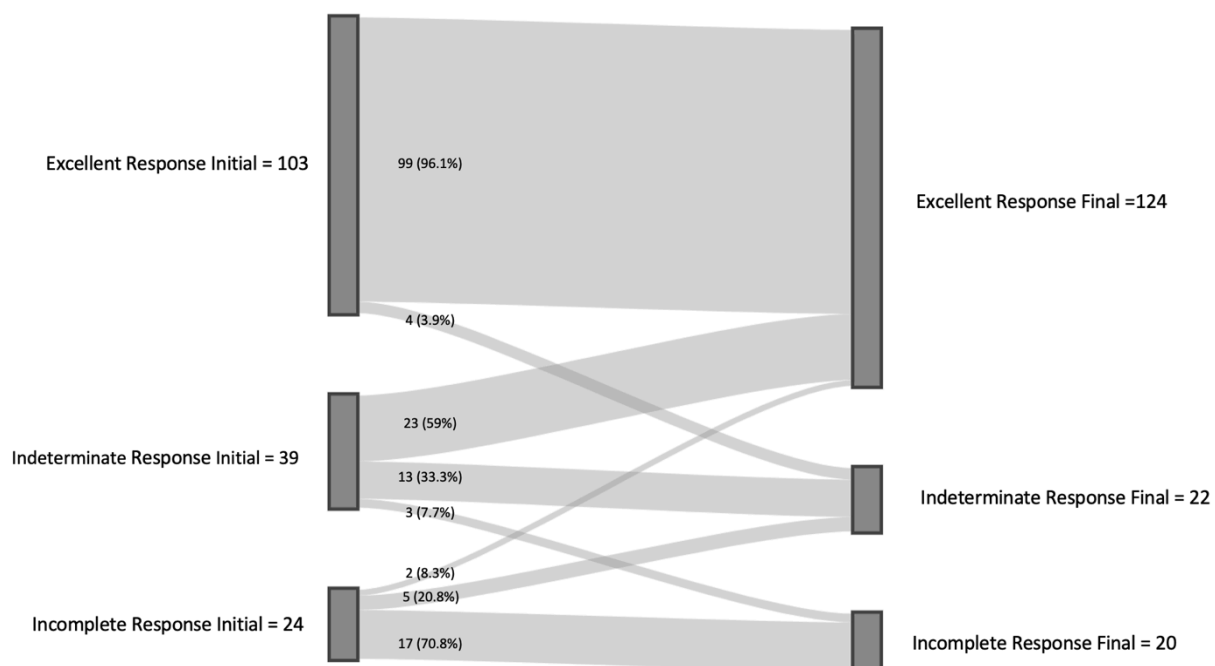


Figure 3. Sankey curves of response to therapy in the first evaluation and in long-term follow-up.



Made with SankeyMATIC

5. CONCLUSÕES

Nossos resultados sugerem que os níveis de tireoglobulina estimulada imediatamente antes da radioiodoterapia (pré-RIT Tg) são preditores da resposta inicial ao tratamento no carcinoma diferenciado de tireoide. Os níveis de pré-RIT Tg tiveram diferença significativa entre todos os grupos de resposta inicial ao tratamento (Resposta Excelente, Resposta Indeterminada e Resposta Incompleta). Esses achados reforçam que a pré-RIT Tg foi capaz de diferenciar cada resposta inicial ao tratamento das demais. Dentre os fatores clínico-patológicos e laboratoriais avaliados no estudo, observamos que o risco inicial de recidiva e os níveis de pré-RIT Tg foram preditores da resposta excelente inicial ao tratamento. O ponto de corte da pré-RIT Tg de 6,14mg/dL foi preditor de resposta excelente ao tratamento e esse valor foi semelhante para todos os riscos de recorrência (baixo risco e de risco intermediário a alto). Ao final do seguimento clínico, a maioria dos pacientes estava sem evidência de doença.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de um projeto intitulado “Papel da tireoglobulina sérica no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide”, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/ISCOMPA (Parecer N° 4.987.620) e da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/UFCSPA (Parecer N° 5.045.582). Deste projeto maior objetiva-se avaliar o papel da dosagem da tireoglobulina em vários momentos do seguimento de pacientes com diagnóstico de CDT; além da implementação de um banco de dados clínico-laboratoriais e patológico de pacientes com CDT acompanhados na Instituição. O Serviço de Endocrinologia da ISCOMPA é um centro de referência no tratamento e seguimento de pacientes com CDT, com objetivo de um enfoque assistencial norteado na avaliação multidisciplinar desta patologia, através discussões científicas que incluem outras áreas relacionadas ao tratamento, tais como, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Patologia, Medicina Nuclear e Radiologia. A parceria com os pesquisadores pertencentes ao Grupo de Pesquisa "Aspectos moleculares na caracterização e tratamento de doenças multifatoriais" da UFCSPA teve início em 2020. O vínculo entre a UFCSPA e a ISCOMPA, onde os pacientes com CDT são acompanhados, é de grande importância para a construção de uma parceria no sentido de desenvolver novas pesquisas clínicas e translacionais no CDT. A busca de fatores clínico-patológicos, bem como futuras associações com estudos moleculares poderão contribuir para um maior entendimento do comportamento biológico dos tumores tireoidianos com implicações prognósticas e terapêuticas. O

aprimoramento dos conhecimentos em relação ao paciente com neoplasia de tireoide possibilita uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos no desenvolvimento da patologia, bem como avaliação dos fatores prognósticos, o que contribuirá para uma melhor assistência global aos pacientes, desde diagnóstico, indicação terapêutica individualizada e seguimento direcionado às características patológicas de cada paciente.

7.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Papel da tireoglobulina sérica no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.

Pesquisador: Erika Laurini de Souza Meyer

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50428021.3.3001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.045.582

Apresentação do Projeto:

O câncer de tireoide é a neoplasia endocrinológica mais comum, com um aumento do número de diagnósticos nos últimos anos. O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a forma mais comum do câncer de tireoide, sendo o carcinoma papilar o subtipo mais frequente. O tratamento primário do CDT é a tireoidectomia, podendo estar associada com linfadenectomia cervical e radioiodoterapia(I131) pós-operatória. O CDT é uma neoplasia de comportamento indolente, com 98% de sobrevida em 5 anos, no entanto, 15 – 20% podem apresentar doença persistente/recorrente local ou à distância, sendo necessário o acompanhamento e reavaliação da resposta ao tratamento a longo prazo. A tireoglobulina (Tg) é uma glicoproteína liberada pelo tecido folicular normal e tumoral da tireoide. A detecção de Tg após a tireoidectomia sugere tecido residual da tireoide e/ou câncer persistente ou recorrente. As avaliações dos níveis séricos da Tg, em suas diversas formas de dosagens - Tg sérica basal (em vigência de tratamento com L-tiroxina) e Tg estimulada por TSH endógeno ou exógeno (TSH recombinante), são utilizadas para definir resposta ao tratamento e predizer os desfechos a longo prazo nos pacientes com CDT. No entanto, não existe uma definição clara, em especial para alguns subgrupos de pacientes, de qual forma de dosagem da Tg (basal X estimulada) e em que momento do seguimento devem ser realizadas. Em adição, o papel prognóstico da Tg basal no pós-operatório não está bem estabelecido. A busca de uma individualização no seguimento dos pacientes e definição de quais necessitam um

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 5.045.582

acompanhamento mais rigoroso é importante. Sendo assim, o objetivo desse estudo é avaliar o papel da Tg sérica(basal e estimulada) na detecção e na predição de doença persistente/recorrente em pacientes com CDT.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o papel da tireoglobulina (Tg) sérica no seguimento pós-operatório dos pacientes com Carcinoma Diferenciado da Tireoide.

Objetivo Secundário:

Avaliar a Tg sérica basal pós-operatória (após 4 a 6 semanas da tireoidectomia) como fator clínico para doença residual e fator prognóstico a longo prazo.

Avaliar a Tg sérica estimulada (pré-radioiodoterapia) como fator clínico prognóstico.

Avaliar a Tg sérica estimulada (pré-radioiodoterapia) como fator norteador da avaliação a terapia inicial com Tg basal e/ou estimulada.

Avaliar a curva de Tg basal após a avaliação inicial do tratamento e seu papel prognóstico para doença estrutural.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Existe um risco mínimo de quebra de sigilo, que será minimizado pela identificação do participante da pesquisa no banco de dados através de código numérico e pelo compromisso de sigilo dos pesquisadores. Nenhum dano está relacionado a esse estudo pois os resultados da pesquisa não interferirão em questões diagnósticas e de acompanhamento dos participantes do estudo. A indicação da tireoidectomia (retirada cirúrgica da tireoide) e o acompanhamento clínico pós-operatório dos participantes ocorrerá conforme conduta clínica de rotina do médico assistente, sem interferência da presente pesquisa.

Benefícios:

Os benefícios da pesquisa são coletivos. Através da presente pesquisa haverá um maior entendimento do comportamento clínico do carcinoma diferenciado da tireoide, através da busca de marcadores clínicos prognósticos. Os marcadores prognósticos nortearão a forma de acompanhamento a longo prazo dos pacientes com carcinoma de tireoide, de uma forma individualizada e evitando exames desnecessários para o diagnóstico de recorrência tumoral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo seguirá o modelo observacional, longitudinal, retrospectivo. Os dados serão oriundos de

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 5.045.582

uma coorte de pacientes que foram submetidos a tireoidectomia total ou lobectomia com diagnóstico histológico de carcinoma diferenciado da tireoide, e que estão em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. A recomendação da tireoidectomia será conforme a

indicação clínica do médico assistente, independente da pesquisa. Os resultados da pesquisa não interferirão em questões diagnósticas e de acompanhamento dos pacientes. Todos os pacientes terão uma ficha padronizada de avaliação com dados clínicos, histológicos e laboratoriais preenchida. Os desfechos primários são:

- Presença de recorrência/persistência tumoral (Doença estrutural metastática local ou a distância)
- Presença de doença bioquímica isolada (sem evidência de doença estrutural).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores solicitam dispensa de TCLE. A pesquisa será realizada de forma retrospectiva, não ocasionando dano ou interferência na conduta médica dos pacientes participantes no estudo durante seu acompanhamento. Os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo de pesquisa.

Todos os documentos foram apresentados adequadamente.

Todos os pesquisadores do projeto de pesquisa assinaram o termo de compromisso para utilização de dados (TCUD) do prontuário e declaração de confidencialidade do sujeito no estudo.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1829827.pdf	23/09/2021 16:12:26		Aceito
Outros	termo_entrega_relatorio.pdf	23/09/2021 16:09:42	Erika Laurini de Souza Meyer	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO_MESTRADO_FABIANAJAEGER.docx	30/07/2021 09:45:53	FABIANA JAEGER	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 5.045.582

Investigador	PROJETO_MESTRADO_FABIANAJAEGER.docx	30/07/2021 09:45:53	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf	30/07/2021 09:42:37	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_AUTORIZACAO_CHEFIA_RESPONSAVEL.pdf	30/07/2021 09:42:20	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_PRONTUARIO.pdf	30/07/2021 09:41:23	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_CONFIDENCIALIDADE_SUJEITO.png	30/07/2021 09:40:44	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_INSCRICAO.pdf	30/07/2021 09:40:01	FABIANA JAEGER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 19 de Outubro de 2021

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

7.2. Parecer do Comitê de Ética da Santa Casa

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Papel da tireoglobulina sérica no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.

Pesquisador: Erika Laurini de Souza Meyer

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50428021.3.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.987.620

Apresentação do Projeto:

Carcinoma diferenciado da tireoide O câncer de tireoide representa de 3,0 a 6,6% dos novos casos de câncer no mundo, sendo responsável por 0,4% de mortes por câncer. (23). O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum. No Brasil, o câncer de tireoide é o quinto tipo de tumor mais incidente entre as mulheres (24); sendo que, em 2020, foram feitos mais de 30 mil novos diagnósticos. Há uma estimativa de aumento em aproximadamente 25% na incidência do câncer de tireoide no Brasil para 2040 (23). O aumento na incidência do câncer de tireoide está relacionado ao diagnóstico de carcinoma papilar de tireoide, principalmente por detecção de doença subclínica, associada ao maior uso de métodos de imagem sensíveis na prática clínica. Aproximadamente 90 a 95% das neoplasias malignas da tireoide, se originam do epitélio folicular tireoidiano, sendo denominadas de carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) (1). O CDT é composto de câncer papilar de tireoide (CPT) em 85–90% dos casos e câncer folicular de tireoide (CFT) em 5–10%. Já o carcinoma medular da tireoide (CMT), que é um tumor neuroendócrino das células C produtoras

de calcitonina, representa aproximadamente 1-2% dos cânceres de tireoide (23, 24). O tratamento primário do câncer de tireoide é a tireoidectomia

(retirada cirúrgica da glândula tireoide). O procedimento pode ser total ou parcial (lobectomia), conforme a avaliação pré-operatória. Em tumores de alto risco, há a necessidade de tireoidectomia total, com ou sem ressecção de linfonodos cervicais. Já em tumores pequenos, intratireoidianos,

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.987.620

sem evidência de comprometimento linfonodal, pode-se optar pela lobectomia (26). Mais recentemente, alguns centros internacionais têm acompanhado pacientes com microcarcinomas (tumores <1cm) intratireoidianos sem tratamento cirúrgico, através da vigilância a longo prazo. (1,27,30).A

radioiodoterapia (RIT) é o tratamento complementar a tireoidectomia total em casos selecionados. A terapia com Iodo131 (radioiodo) é feita para

facilitar o estadiamento inicial, aumentar a sensibilidade da tireoglobulina sérica (marcador de recorrência tumoral) e tratar doença persistente ou recorrente nos pacientes de maior risco (1). Em pacientes com CDT que evoluem para doença metastática progressiva iodo-refratária, o uso de drogas sistêmicas, inibidores de tirosina-quinase (TKI), como Sorafenibe e Levantinibe, têm demonstrado benefício na sobrevida livre de progressão

(28,29).O CDT é considerado uma neoplasia de comportamento indolente com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 98,1%. Todavia, a persistência

ou recorrência é uma condição não incomum a esse tipo de tumor, necessitando um acompanhamento a longo prazo As diretrizes da American Thyroid Association (ATA) propõem um sistema de avaliação de risco inicial de recorrência/persistência tumoral que classifica em baixo risco (<5%), risco intermediário (5-20%) ou alto risco (> 20%), com base nas características clínico-patológicas no momento do diagnóstico. O seguimento dos

pacientes com CDT, após a terapia cirúrgica, com ou sem RIT, é realizado através de parâmetros clínicos, bioquímicos e de imagem (31, 32). A

avaliação da resposta à terapia inicial é realizada após 6 a 24 meses do tratamento e repetida no seguimento (1). A dosagem de tireoglobulina sérica (Tg), anticorpos anti-tireoglobulina (AATg) e avaliação por imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, PET-CT) serão realizadas conforme o risco inicial e a resposta ao tratamento. Conforme a tabela 1, a resposta ao tratamento é definida como

excelente, indeterminada, bioquímica incompleta, e estrutural incompleta. O sistema utilizado é dinâmico e pode variar ao longo do seguimento clínico dos pacientes. As ferramentas de estratificação inicial do risco de recorrência e a resposta dinâmica ao tratamento são úteis em separar os pacientes que requerem um tratamento e acompanhamento mais rigorosos, daqueles pacientes para os quais uma abordagem menos intensa seria

apropriada. A tireoglobulina (Tg) é uma glicoproteína dimérica liberada pelo tecido folicular normal e tumoral da tireoide. A detecção de Tg após a tireoidectomia sugere tecido residual da tireoide e/ou câncer persistente ou recorrente. A RIT ablativa pós-operatória, aumenta a sensibilidade da

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.987.620

Tg sérica por eliminar o tecido tireoidiano remanescente (1). A avaliação dos níveis séricos da Tg nos pacientes com CDT é realizada para definir resposta ao tratamento ao longo do seguimento conforme a Tabela 1. Resultados falso-negativos ou falso-positivos podem ocorrer devido à interferência dos AATg, presentes em até 30% dos pacientes com câncer de tireoide. Em adição, tumores que perdem a diferenciação celular podem deixar de produzir a tireoglobulina, perdendo seu papel como marcador tumoral (33). Tanto a dosagem da Tg sérica basal (b-Tg) (em vigência de tratamento com L-tiroxina) quanto a medição de Tg estimulada por TSH (s-Tg) (hormônio tireoestimulante) endógeno (sem o tratamento com L-tiroxina) ou exógeno (com uso do TSH recombinante) são utilizadas na prática clínica para a avaliação do tratamento (tabela 1) (31). O estímulo da tireoglobulina sérica pelo TSH (endógeno ou exógeno) aumenta a sua sensibilidade na detecção de doença residual/recorrente (refs). No entanto, atualmente o uso de métodos de dosagem da Tg ultrasensíveis (sensibilidade funcional $<0,1$ ng/ml) tem melhorado a acurácia diagnóstica da Tg basal (b-Tg) sem necessidade de estímulo pelo TSH (16,17). A indicação da forma de dosagem da Tg (b-Tg x s-Tg) e o tempo que essa deve ser realizada no seguimento dos pacientes com CDT geralmente é definida pelo risco inicial de recorrência e pela resposta dinâmica ao tratamento inicial (1,31). Nos pacientes com alto risco, a s-Tg é realizada em 6 a 18 meses após a RIT, sendo a b-Tg medida a cada 6-12 meses independentemente da resposta à terapia. Em pacientes de risco baixo ou intermediário, não submetidos a RIT, o acompanhamento inicial deve ser baseado na b-Tg a cada 6-12 meses, sendo que, em pacientes que alcançam uma resposta excelente (tabela 1) ao tratamento, o intervalo entre as medições de b-Tg pode ser prolongado para 12-24 meses. Porém, os pacientes com resposta bioquímica incompleta, estrutural ou indeterminada, devem ser avaliados com b-Tg a cada 6-12 meses, como nos pacientes de alto risco. Em relação aos pacientes com risco intermediário ou de baixo risco que foram submetidos à RIT, a forma de dosagem da Tg (b-Tg x s-Tg) na avaliação inicial do tratamento não está bem definida. Recomenda-se tanto a dosagem da b-Tg quanto da s-Tg em 6 a 18 meses (6, 12). Nos pacientes com resposta excelente, repetir a s-Tg não é recomendado, sendo

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.987.620

o seguimento mais apropriado com a b-Tg basal (8, 10). Com o surgimento dos ensaios ultrasensíveis para a dosagem de b-Tg, alguns estudos recentes e as diretrizes revisadas da ATA sugerem que um ensaio de Tg com uma sensibilidade funcional de 0,1 ng/ml pode reduzir a necessidade de medições de s-Tg durante o seguimento de alguns pacientes com CDT (17-22). Spencer et al. avaliaram 1.029 amostras de soro pareadas com valores de b-Tg e de s-Tg por rhTSH (TSH recombinante), e encontraram uma forte correlação linear entre os dois testes (14). Um valor de b-Tg menor do que 0,15 ng/mL indica um risco muito baixo de doença persistente/recorrente (em torno de 10%), mesmo em pacientes com risco inicial intermediário ou alto (16). Da mesma forma, uma taxa de recorrência de 11% foi encontrada em pacientes com b-Tg < 0,27 ng/ml e com s-Tg > 1,4 ng/ml (34). Em adição, Hu et al não

Introdução:

Data de Submissão do Projeto: 03/08/2021
PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1774554.pdf Nome do Arquivo: Versão do Projeto: 1
73 de Página

Tamanho da Amostra no Brasil: 300

Hipótese:

Os níveis de tireoglobulina (Tg) sérica no pós-operatório imediato (após 4-6 semanas), no período pré-radioiodoterapia e no seguimento a longo prazo têm papel preditor de doença metastática estrutural em pacientes com CDT.

Objetivo Primário:

Avaliar o papel da tireoglobulina (Tg) sérica no seguimento pós-operatório dos pacientes com Carcinoma Diferenciado da Tireoide.

Metodologia Proposta:

O estudo seguirá o modelo observacional, longitudinal, retrospectivo. Os dados serão oriundos de uma coorte de pacientes que foram submetidos a tireoidectomia total ou lobectomia com diagnóstico histológico de carcinoma diferenciado da tireoide, e que estão em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. A recomendação da tireoidectomia será conforme a

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 4.987.620

indicação clínica do médico assistente, independente da pesquisa. Os resultados da pesquisa não interferirão em questões diagnósticas e de acompanhamento dos pacientes. Todos os pacientes terão uma ficha padronizada de avaliação com dados clínicos, histológicos e laboratoriais preenchida.

Critério de Inclusão:

Crítérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos, com idade maior de dezoito anos, submetidos a tireoidectomia total ou lobectomia por carcinoma diferenciado da tireoide.

Critério de Exclusão:

Crítérios de exclusão: Pacientes com dados incompletos no prontuário. Pacientes com seguimento ambulatorial inferior a 6 meses do pós-operatório.

Pacientes com anticorpos antitireoglobulina positivo. Pacientes gestantes.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados clínicos e laboratoriais serão descritos como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e percentis 25 e 75 (P25–75) para variáveis

contínuas e números absolutos e percentuais para variáveis categóricas. Para determinar a associação entre variáveis categóricas, será utilizado o

teste do qui-quadrado. A curva DFS será traçada usando o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank será usado para determinar sua

significância. A análise da curva Receiver Operating Characteristic (ROC) será realizada nos pacientes com doença persistente/recorrente como

controles positivos, e a área sob a curva será calculada. Valores preditivos positivos (VPP) e valores preditivos negativos (VPN) serão calculados

usando o ponto de corte de Tg sérica, maximizando a soma da sensibilidade e especificidade deduzida da análise da curva ROC. A ocorrência de

doença recorrente será avaliada usando o ponto de corte de Tg definido de acordo com a análise da curva ROC. análise dos dados será realizada

por meio do software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Um valor de $p < 0,05$ será considerado

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3214-8571

Fax: (51) 3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.987.620

estatisticamente significativo.

Desfecho Primário:

Os desfechos primários são:

- Presença de recorrência/persistência tumoral (Doença estrutural metastática local ou a distância)
- Presença de doença bioquímica isolada (sem evidência de doença estrutural).

detectou recorrência em pacientes com excelente resposta por b-Tg < 0,2 ng/ml e s-Tg > 1 ng/ml (35). De fato, tanto a b-Tg quanto a s-Tg podem

ser utilizadas para definir a resposta ao tratamento inicial. No entanto, apesar de uma boa correlação entre os testes (14), um valor de s-Tg pode

não corresponder a mesma categoria de resposta ao tratamento que foi definida pela b-Tg (tabela 1). Uma mudança de categoria pode ocorrer em

10,2% e 44% dos pacientes com resposta excelente ou indeterminada definida pela b-Tg, respectivamente (15). Objetivando uma individualização

no seguimento dos pacientes com CDT, evitando exames desnecessários ao longo do seguimento clínico, mais estudos são importantes para definir

quais pacientes, em que momento do seguimento e qual forma de dosagem da tireoglobulina (b-Tg ou s-Tg) terão papel na detecção de doença

persistente. Além do seu papel no diagnóstico de recorrência/persistência tumoral, a Tg sérica tem sido avaliada como preditora à

longo prazo (37-46). Outros valores de Tg, em diferentes pontos de tempo, durante o acompanhamento, foram investigados, como a s-Tg

imediatamente antes do tratamento com radioiodo (s-Tg pré-RIT) (37- 45). A s-Tg pré-RIT pode ser um marcador precoce para identificar tanto

pacientes em remissão, quanto pacientes de alto risco de persistência/recidiva. Alguns estudos mostraram que a s-Tg pré-RIT poderia ser útil para a

previsão precoce de recorrência clínica (37-39) e para a previsão de presença ou ausência de metástases à distância (43). Já foi demonstrado que a

s-Tg pré-RIT poderia prever resultados de rastreamento corporal total (RCT) pós-tratamento (40,41), bem como, poderia evitar a realização de RIT

ablativo em pacientes de baixo risco (42). Webb et. al. demonstrou que valores de s-Tg pré-RIT <10 ng/ml tem um valor preditivo negativo de 94,2%

(95% IC 92,8-95,3) para ausência de doença bioquímica ou estrutural a longo prazo (45). Gonzalez C. et. Al, por sua vez, demonstrou que uma s-Tg

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 4.987.620

pré-RIT <8,55g/L foi associada a uma alta probabilidade de remissão do câncer de tireoide em 18 a 24 meses após a cirurgia (44). No entanto, nem todos os pacientes com CDT têm indicação de RIT e, portanto, não apresentam essa avaliação por s-Tg pré-RIT no seu seguimento. Uma das questões em estudo é o ponto de corte da b-Tg preditora de recorrência. Apesar dos estudos prévios sugerirem níveis de b-Tg abaixo de 0,15 ng/mL (16) como um fator de bom prognóstico, outros estudos têm demonstrado que mesmo baixos níveis detectáveis (< 0,5 ng/mL) podem indicar da mesma forma um risco de recorrência baixo (13, 34, 46). Em adição, pacientes com b-Tg <1ng/ml apresentam uma baixa taxa de achados ultrassonográficos relacionados a comprometimento linfonodal cervical metastático (36). Sendo assim, mais estudos são necessários para avaliar o ponto de corte tanto da Tg basal quanto da Tg estimulada, que predizem doença persistência/recorrência tumoral em nossa população.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o papel da tireoglobulina (Tg) sérica no seguimento pós-operatório dos pacientes com Carcinoma Diferenciado da Tireoide.

Objetivo Secundário:

Avaliar a Tg sérica basal pós-operatória (após 4 a 6 semanas da tireoidectomia) como fator clínico para doença residual e fator prognóstico a longo prazo. Avaliar a Tg sérica estimulada (pré-radioiodoterapia) como fator clínico prognóstico. Avaliar a Tg sérica estimulada (pré-radioiodoterapia) como fator norteador da avaliação a terapia inicial com Tg basal e/ou estimulada. Avaliar a curva de Tg basal após a avaliação inicial do tratamento e seu papel prognóstico para doença estrutural.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Existe um risco mínimo de quebra de sigilo, que será minimizado pela identificação do participante da pesquisa no banco de dados através de código numérico e pelo compromisso de sigilo dos pesquisadores. Nenhum dano está relacionado a esse estudo pois os resultados da pesquisa não interferirão em questões diagnósticas e de acompanhamento dos participantes do estudo. A

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 4.987.620

indicação da tireoidectomia (retirada cirúrgica da tireoide) e o acompanhamento clínico pós-operatório dos participantes ocorrerá conforme conduta clínica de rotina do médico assistente, sem interferência da presente pesquisa.

Benefícios:

Os benefícios da pesquisa são coletivos. Através da presente pesquisa haverá um maior entendimento do comportamento clínico do carcinoma diferenciado da tireoide, através da busca de marcadores clínicos prognósticos. Os marcadores prognósticos nortearão a forma de acompanhamento a longo prazo dos pacientes com carcinoma de tireoide, de uma forma individualizada e evitando exames desnecessários para o diagnóstico de recorrência tumoral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa está em acordo com os princípios éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 4.987.620

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1774554.pdf	03/08/2021 14:39:45		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	03/08/2021 14:39:11	FABIANA JAEGER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_FABIANAJAEGER.docx	30/07/2021 09:45:53	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS.pdf	30/07/2021 09:42:37	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_AUTORIZACAO_CHEFIA_RESPONSAVEL.pdf	30/07/2021 09:42:20	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_PRONTUARIO.pdf	30/07/2021 09:41:23	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	DECLARACAO_CONFIDENCIALIDADE_SUJEITO.png	30/07/2021 09:40:44	FABIANA JAEGER	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_INSCRICAO.pdf	30/07/2021 09:40:01	FABIANA JAEGER	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	30/07/2021 09:36:15	FABIANA JAEGER	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_FORMULARIO.pdf	30/07/2021 09:33:13	FABIANA JAEGER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Setembro de 2021

**Assinado por:
JOÃO CARLOS GOLDANI
(Coordenador(a))**

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br