

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SHIRLEI KUGLER AIÇAR DE SÚSS

**DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DIFERENCIADO DE
TIREOIDE TRATADOS COM TIREOIDECTOMIA TOTAL E 30 mCi DE IODO
RADIOATIVO *VERSUS* PACIENTES TRATADOS APENAS COM
TIREOIDECTOMIA TOTAL**

CURITIBA

2017

SHIRLEI KUGLER AIÇAR DE SÚSS

**DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DIFERENCIADO DE
TIREOIDE TRATADOS COM TIREOIDECTOMIA TOTAL E 30 mCi DE IODO
RADIOATIVO *VERSUS* PACIENTES TRATADOS APENAS COM
TIREOIDECTOMIA TOTAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof.^a Dr. Hans Graf
Coorientadora: Prof.^a Dra. Fernanda Vaisman

CURITIBA

2017

S964 Súss, Shirlei Kugler Aiçar de

Desfechos clínicos em pacientes com câncer diferenciado de tireoide tratados com tireoidectomia total e 30 mCi de iodo radioativo versus pacientes tratados apenas com tireoidectomia total / Shirlei Kugler Aiçar de Súss. – Curitiba, 2017.

66 f.

Orientador: Prof. Dr. Hans Graf

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda Vaisman

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Neoplasias da glândula tireoide. 2. Tireoglobulina.
3. Radioisótopos do iodo. I. Graf, Hans. II. Vaisman, Fernanda. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WK 270



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SHIRLEI KUGLER AIÇAR DE SUSS** intitulada: **DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREÓIDE TRATADOS COM TIREOIDECTOMIA TOTAL E 30 mCi e IODO RADIATIVO VERSUS PACIENTES QUE NÃO RECEBERAM IODO**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 15 de Setembro de 2017.

HANS GRAF

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

DANIEL ALVES BULZICO

Avaliador Externo (INCA)

GISAH AMARAL DE CARVALHO

Avaliador Interno (UFPR)

AGRADECIMENTOS

A todos os funcionários, colaboradores, residentes, professores e médicos do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA e do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná - SEMPR.

Em especial à “Equipe da Tireoide” de ambos os Serviços, principalmente na pessoa da Profa. Dra. Fernanda Vaisman e do Prof. Dr. Hans Graf, pelo incentivo à pesquisa e auxílio no desenvolvimento do presente trabalho.

Agradeço a Deus pelo cumprimento de mais esta etapa de minha vida profissional, aos meus familiares pelo apoio e principalmente aos pacientes, sem os quais a Ciência não poderia nutrir as diversas áreas da Medicina.

“... se não houver frutos, valeu a beleza das flores... se não houver flores, valeu a sombra das folhas... se não houver folhas, valeu a intenção da semente...”

Enfil

RESUMO

Objetivo: Avaliar retrospectivamente os desfechos clínicos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco baixo e intermediário tratados com tireoidectomia total (TT) e não submetidos à ablação de remanescente tireoidianos (ART) e compará-los com pacientes que receberam baixa atividade de radioiodo (RAI) (30 mCi). Avaliar o comportamento da tireoglobulina (Tg) em ambos os grupos de pacientes. **Material e métodos:** Foram analisados 189 pacientes com câncer diferenciado de tireóide (CDT) tratados com TT seguida ou não de 30mCi de RAI para ART em dois centros de referência no Brasil. **Resultados:** Dos 189 pacientes, 68,8% eram de baixo risco pela classificação da *American Thyroid Association* (ATA), 30,6% de risco intermediário e 0,6% de alto risco. Oitenta e sete pacientes foram submetidos a ART e 102 não. Os pacientes do grupo submetido à ART tenderam a ser mais jovens e tiveram uma maior frequência de extensão extra-tireoidiana (EET). A ART não teve impacto na resposta à terapia inicial nem em pacientes de baixo ($p=0,24$) nem em pacientes de risco intermediário ($p=0,46$). Também não teve impacto no resultado final, a maioria dos pacientes apresentou-se sem evidência de doença (SED) no final do seguimento. A recorrência/persistência da doença foi encontrada em 1,2% do grupo ART e 2% em pacientes tratados apenas com TT ($p=0,59$). **Conclusões:** O estudo mostra que, em pacientes de baixo e intermediário risco, ART com 30 mCi não ofereceu benefício em relação aos pacientes não submetidos à ART, em relação à resposta à terapia inicial em cada grupo de risco analisado e também em relação à resultados a longo prazo. Uma resposta excelente ao tratamento pôde ser confirmada pelos valores iniciais e pela tendência da Tg, analisados como preditores de seguimento livre de doença.

Palavras-chave: Carcinoma de tireoide - Ablação com radioiodo - Baixa atividade - Tendência tireoglobulina

ABSTRACT

Objective: To retrospectively evaluate the outcomes of patients with low and intermediate risk thyroid carcinoma treated with total thyroidectomy (TT) and who did not undergo radioiodine remnant ablation (RRA) and to compare them to patients receiving low dose of iodine (30 mCi). To evaluate the thyroglobulin (Tg) behavior in both groups of patients. **Materials and methods:** A total of 189 differentiated thyroid cancer (DTC) patients treated with TT followed by 30 mCi for RRA or not followed in two references centers in Brazil were analyzed. **Results:** From the 189 patients, 68.8% was ATA low-risk, 30.6% intermediate and 0.6% high risk. Eighty-seven patients underwent RRA and 102 did not. The RRA groups tended to be younger and had a higher frequency of extra-thyroidal extension (ETE). RRA did not have an impact on response to initial therapy neither in low ($p=0.24$) nor in intermediate risk patients ($p=0.46$) It also had no impact on final outcome and most patients had no evidence of disease (NED) at final follow-up. Recurrence/persistence of disease was found in 1.2% of RRA group and 2% in patients treated only with TT ($p=0.59$). **Conclusions:** Our study shows that in low and intermediate-risk patients, RRA with 30 mCi seems to have no major advantage over patients who did not undergo RRA regarding response to initial therapy in each risk group and also in long term outcomes. An excellent response to treatment could be confirmed by the initial values and trend of Tg, analyzed as predictors of disease-free follow-up.

Keywords: Thyroid carcinoma - Radioiodine ablation - Low activity - Trend of Thyroglobulin

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DESCRIÇÃO DA COORTE (n=189)	25
TABELA 2 - RESPOSTA À TERAPIA (6-24 MESES) EM PACIENTES DE BAIXO RISCO (n=130)	26
TABELA 3 - RESPOSTA À TERAPIA (6-24 MESES) EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO (n=58)	27
TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE DE BAIXO E INTERMEDIÁRIO RISCO COM RESPOSTA INCOMPLETA À TERAPIA (BIOQUÍMICA OU ESTRUTURAL)	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HC-UFPR = Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

SEMPR = Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná

INCA = Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

ATA = *American Thyroid Association*

CDT = Carcinoma diferenciado de tireoide

CPT = Carcinoma papilífero de tireoide

CFT = Carcinoma folicular de tireoide

Tg = Tireoglobulina

TgE = tireoglobulina estimulada

TSH = Hormônio estimulante da tireoide

Anti-Tg = Anticorpo anti-Tg

LT4 = Levotiroxina

EET = extensão extratireoidiana

ART = Ablação de remanescentes tireoidianos

RAI = Radioiodo = Iodoradioativo

US = Ultrassonografia cervical

PAAF = Punção aspirativa por agulha fina

TC = Tomografia computadorizada

RM = Ressonância magnética

PCI = Pesquisa de corpo inteiro

TT = Tireoidectomia total

TRA = *Thyroid Remnant Ablation*

TSHrh = TSH recombinante humano

N1 = Metástase para linfonodo(s)

SED = sem evidência de doença

DE = doença estrutural

SEDE = sem evidência de doença estrutural

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 INCIDÊNCIA CRESCENTE DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE SEM AUMENTO RELATIVO DE MORTALIDADE	14
3 RADIOIODOTERAPIA	15
3.1 JUSTIFICATIVAS PARA O USO DO IODO	15
3.1.1 O uso do RAI para facilitar o estadiamento de pacientes através da revelação de possíveis metástases na pesquisa de corpo interiro (PCI) pós tratamento e assim detectar precocemente persistência de doença.....	15
3.1.2 O uso do RAI para destruir remanescentes tireoidianos para facilitar o seguimento, viabilizando o teste da Tg estimulada.....	16
3.1.3 Para tratamento de doença microscópica persistente cumprindo o papel de terapia adjuvante em pacientes de baixo risco.....	16
3.2 USO ADEQUADO DO IODO	16
3.2.1 Efeitos adversos no contexto da RRA.....	16
3.2.2 Efeitos na qualidade de vida.....	17
4 OBJETIVOS	18
4.1 PRIMÁRIOS	18
4.2 SECUNDÁRIOS	18
5 CASUÍSTICA E METODOLOGIA	19
5.1 CASUÍSTICA	19
5.1.1 Delineamento do estudo.....	19
5.1.2 Locais de realização do estudo.....	19
5.1.3 Aprovação pelos Comitês de Ética.....	19
5.1.4 Critérios de inclusão.....	19
5.1.5 Critérios de exclusão.....	20
5.2 METODOLOGIA	20
5.2.1 Acompanhamento.....	21
5.2.2 Estudos de Laboratório.....	21
5.2.3 Estratificação de risco.....	21

5.2.4 Desfechos clínicos finais.....	22
5.2.5 Análise estatística.....	23
6 RESULTADOS.....	24
7 DISCUSSÃO.....	28
8 CONCLUSÕES.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXOS	40
ANEXO 1 - Ficha de coleta de dados dos pacientes sem ART.....	40
ANEXO 2 - Ficha de coleta de dados dos pacientes com ART.....	42
ANEXO 3 - Submissão do artigo original ao periódico Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.....	45

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

Metanálises recentes não demonstraram evidências claras de benefício da ablação com radioiodo (RAI) em pacientes de risco baixo (Iyer *et al.*, 2011; Durante *et al.*, 2012; Ito *et al.*, 2013; Brito *et al.*, 2014). Não está claro se a administração de RAI proporciona qualquer benefício aos pacientes com câncer de tireoide de risco baixo após ressecção cirúrgica completa (Ito *et al.*, 2013).

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

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

Da mesma forma, a ablação de remanescentes tireoidianos (ART) tem sido questionada também entre os pacientes classificados como de risco intermediário de recorrência de doença (tumores com histologia mais agressiva; extensão extra-

tireoidiana (EET) microscópica; aqueles com mais de 5 linfonodos acometidos por metástase tumoral, sendo elas <3 cm; e presença de invasão vascular mínima). (Haugen *et al.*, 2016). Estudo recente de Hong Zhang e cols. (Zhang *et al.*, 2017), o qual incluiu 8.601 pacientes de risco intermediário, concluiu que a ART demonstrou benefício na sobrevida global desses pacientes, mas não apresentou diferença significativa na sobrevida específica dos mesmos pela doença.

Vários estudos demonstraram que a ART com baixa dose de RAI (30 mCi) foi tão efetiva quanto doses maiores, com excelentes taxas de remissão entre pacientes de risco baixo e intermediário (Tuttle *et al.*, 2010; Mallick *et al.*, 2012; Schlumberger *et al.*, 2012; Castagna *et al.*, 2013; Molinaro *et al.*, 2013; Welsh *et al.*, 2013). Mujammami e cols. (Mujammami *et al.*, 2016) avaliaram os resultados de seis estudos, nos quais os pacientes responderam igualmente bem à baixa atividade de iodo para ART, sendo que a categoria de risco não foi um preditor significativo de remissão (pacientes de baixo, intermediário e alguns de risco alto sem metástases).

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

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

Desta forma, o uso do RAI deve ser considerado de forma seletiva e não recomendado para pacientes com CDT de risco baixo e intermediário, para os quais se deve oferecer vigilância ativa e tratamento menos agressivo (Brito *et al.*, 2013; Momesso e Tuttle, 2014). No seguimento do CDT, deve-se evitar investigações desnecessárias em pacientes com risco baixo e intermediário de recorrência e

identificar aqueles de risco alto que merecem um seguimento mais específico (Tuttle *et al.*, 2010).

2 INCIDÊNCIA CRESCENTE DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE SEM AUMENTO RELATIVO DE MORTALIDADE

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

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

3 RADIOIODOTERAPIA

3.1 JUSTIFICATIVAS PARA O USO DO IODO

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

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

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

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

3.1.2 O uso do RAI para ART para facilitar o seguimento, viabilizando o teste da Tg estimulada

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

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

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

3.2 USO ADEQUADO DO IODO

3.2.1 Efeitos adversos no contexto da ART

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

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

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

3.2.2 Efeitos na qualidade de vida

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

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

4 OBJETIVOS

4.1 PRIMÁRIO: Avaliação dos desfechos clínicos (primeiros dois anos) em pacientes com CDT submetidos à TT seguida de ART com 30 mCi de RAI e comparar aos desfechos nos pacientes submetidos apenas à TT.

4.2 SECUNDÁRIO: Avaliar o comportamento da Tg em ambos os grupos.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

5.1.1. Delineamento do estudo

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

5.1.2 Locais de realização do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Tireoide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná - SEMPR, junto ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) - Curitiba/Pr, bem como no Ambulatório de Endocrinologia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Rio de Janeiro/RJ, ambos hospitais públicos de atenção terciária e referências para tratamento de câncer de tireoide no Brasil.

5.1.3 Aprovação pelo Comitê de Ética

O desenho do estudo e seu protocolo foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, através do número de registro no CEP/HC - CAAE: 48510015.2.0000.0096, através do Parecer nº 1.228.758, de 15/09/2015; bem como pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA (aprovação número 73/09, em 24/08/2009), atendendo às normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que constam na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996.

5.1.4 Critérios de inclusão

Pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de CDT classificados como de riscos baixo e intermediário para recorrência de doença de acordo com a estratificação de risco proposta pela ATA (Haugen *et al.*, 2016).

- **Baixo Risco de Recorrência** - Carcinoma papilífero de tireoide (CPT) com ausência de metástases locais ou à distância; ressecção de todo o tumor macroscópico; ausência de invasão loco-regional; ausência de histologia agressiva ou invasão vascular; cN0 (ausência clínica de linfonodos metastáticos) ou ≤ 5 micro-metástases (< 2 mm) na patologia (pN1); carcinoma folicular de tireoide (CFT) intra-tireoidiano, bem diferenciado, com invasão de cápsula mas mínima invasão vascular (até 4 focos).
- **Risco Intermediário de Recorrência** - extensão extra-tireoidiana em tecidos moles peri-tireoidianos; histologia agressiva ou invasão vascular; metástase linfonodal cN1 ou > 5 N1 linfonodos < 3 cm (pN1).

5.1.5 Critérios de exclusão

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

5.2 METODOLOGIA

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 189 pacientes com CDT tratados com TT sem ART ou com RAI em dose baixa (30 mCi) entre 1975 e 2015. Foram incluídos 61 pacientes atendidos no HC-UFPR e 128 pacientes atendidos no INCA.

A cirurgia inicial foi TT em todos os pacientes. As disseções terapêuticas do pescoço foram realizadas somente para linfadenopatia cervical anormal clinicamente aparente, uma vez que em ambas as instituições, não é a prática a realização de disseções profiláticas do pescoço no CDT. A ART foi realizada dentro de dois a seis meses após a cirurgia em 87 pacientes e 102 pacientes não receberam RAI. A terapia com RAI foi administrada após a suspensão do hormônio tireoidiano por 30 dias ou com a administração de TSH recombinante humano (TSHrh) em pacientes

selecionados e sob uma dieta pobre em iodo. Foram dosados TSH, nível sérico de Tg e anticorpos anti-Tg (Anti-Tg) pré dose de RAI em todos os pacientes, e uma PCI pós dose ablativa foi realizada cinco a dez dias após a RAI.

5.2.1 Acompanhamento

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

5.2.2 Estudos de Laboratório

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

5.2.3 Estratificação de risco

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

A estratificação dinâmica de risco foi realizada utilizando avaliação da resposta à terapia durante os primeiros 2 anos de seguimento, publicada por Tuttle e cols. (Tuttle *et al.*, 2010) e nas últimas diretrizes da ATA (Haugen *et al.*, 2016). Nos pacientes tratados com RAI, a resposta à terapia foi definida como: resposta excelente (Anti-Tg indetectável, imagem negativa e Tg suprimida <0,2 µg/L ou Tg estimulada

<1,0 µg/L); resposta indeterminada (achados inespecíficos em estudos de imagem, Tg não estimulada detectável <1 µg/L, Tg estimulada detectável <10 µg/L, Anti-Tg estáveis ou em declínio na ausência de doença bioquímica ou estrutural; resposta bioquímica incompleta (imagem negativa e Tg suprimida >1 µg/L ou Tg estimulada >10 µg/L ou Anti-Tg em ascensão); ou resposta estrutural incompleta (evidência estrutural ou funcional de doença, com qualquer nível de Tg ou de Anti-Tg) (Momesso e Tuttle, 2014; Haugen *et al.*, 2016). Para os pacientes tratados com TT sem RAI, as respostas às definições terapêuticas foram: excelente resposta ao tratamento (Anti-Tg indetectável, imagem negativa e Tg suprimida <0,2 ng/mL ou Tg estimulada <2,0 ng/mL); resposta indeterminada (Anti-Tg estável ou em declínio e/ou resultados de imagem não específicos e Tg suprimida detectável 0,2-5 ng/mL, Tg estimulada detectável 2-10 ng/mL); resposta bioquímica incompleta (imagem negativa e/ou aumento da Tg com níveis mantidos de TSH e/ou aumento de Anti-Tg e Tg suprimida >5 ng/mL ou Tg estimulada >10 ng/mL); ou resposta estrutural incompleta ao tratamento (evidência estrutural ou funcional de doença, com qualquer nível de Tg ou Anti-Tg (Momesso e Tuttle, 2014; Momesso *et al.*, 2016). A análise da Tg foi considerada como se segue: Tg pós-operatória indetectável quando a Tg estava abaixo da sensibilidade funcional do teste para dosagem de Tg usado no momento da cirurgia e, para determinar sua tendência ao longo do tempo, considerou-se: aumento se ambos os valores de Tg suprimida ou estimulada estavam aumentando; declínio se ambos estavam em declínio ou se um permaneceu estável e o outro caiu; e estável se ambos permaneceram estáveis. Naqueles pacientes em que não se repetiu a Tg estimulada ao longo do tempo, apenas a Tg suprimida foi considerada. Todos os pacientes tiveram Tg estimulada pós-operatória mensurada.

5.2.4 Desfechos clínicos finais

Os desfechos clínicos foram definidos como:

- Nenhuma evidência de doença bioquímica com base nos valores de Tg.
- Sem evidência de doença estrutural (SEDE).
- Doença estrutural (DE) recorrente/persistente, definida como: citologia/histologia positiva; linfonodos ou nódulos de leito tireoidiano altamente suspeitos na US (hiper-

vascularização, áreas císticas, conteúdo heterogêneo, forma arredondada e aumento no seguimento...); ou em imagens altamente suspeitas de doença metastática.

- Mortalidade específica da doença: morte relacionada ao tumor ou seu tratamento.

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

5.2.5 Análise estatística

Os dados são apresentados como média e os desvios-padrões com valores de medianas. Para a comparação das variáveis não-paramétricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney e, para as categóricas, utilizou-se o teste de qui quadrado para comparar dois ou mais grupos, bem como o teste exato de Fisher. A análise foi realizada utilizando o software SPSS (Versão 20.0 para MAC, SPSS, Inc., Chicago IL).

6 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características clínicas, demográficas, estratificação de risco, manejo inicial e desfecho clínico dos 189 pacientes incluídos na coorte. Considerando-se toda a coorte, TT foi realizada como terapia inicial em todos os pacientes, o CPT foi a histologia mais comum e a maioria dos pacientes eram do sexo feminino. Cinquenta e quatro por cento ($n=102$) dos pacientes não receberam RAI e 46% ($n=87$) receberam RAI em baixa dose (30 mCi). Os pacientes submetidos a ART eram mais jovens, no quais a EET microscópica foi mais frequentemente observada ($p=0,04$ e $p=0,01$, respectivamente). Os grupos não diferiram quanto ao tamanho do tumor, presença de invasão vascular, metástases linfonodais (pN1), multifocalidade tumoral ou estratificação de risco ATA. Não houve diferença estatística na mediana da Tg suprimida pós-operatória e na presença de Anti-Tg entre os grupos. No entanto, a presença de Tg não detectável durante o seguimento foi significativamente diferente ($p<0,001$), observada em 65,7% dos pacientes tratados sem ART e 49,4% dos pacientes tratados com RAI em baixa dose. A tendência da Tg foi de decrescer em 67,6% dos pacientes não tratados com RAI e 56,3% dos pacientes tratados com RAI em baixa dose ($p=0,13$).

Durante o seguimento, a recorrência/persistência da doença foi semelhante entre os grupos, com recorrência/persistência em 1% dos pacientes não submetidos a ART e 1,1% nos pacientes tratados com RAI em dose baixa ($p=0,55$). A mediana de seguimento foi de 40,5 e 49,6 meses respectivamente ($p=0,63$) (TABELA 1). Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes apresentou uma excelente resposta à terapia inicial seguida por resposta indeterminada e poucos pacientes apresentaram resposta incompleta, seja bioquímica ou estrutural. No entanto, analisando apenas a frequência de resposta excelente, os doentes tratados com RAI em baixa dose (30 mCi) foram mais frequentemente classificados como tendo uma excelente resposta à terapia inicial nos primeiros dois anos de seguimento que aqueles não tratados com ART (81,6% vs 68,6%, $p=0,04$). No seguimento final, a maioria dos pacientes não tinha evidência de doença bioquímica ou estrutural sem terapia adicional. Não houve casos de mortes relacionadas à doença.

TABELA 1 - DESCRIÇÃO DA COORTE (n=189)

	Sem RAI (n=102)	Baixa dose RAI (30mCi) (n=87)	Valor p
Idade	49 (18-86)	43 (19-80)	0.04
Sexo - Feminino	93.1% (n=94)	86.2% (n=75)	0.09
Histologia			
Carcinoma Papilífero de Tireoide	93.1% (n=94)	95.4% (n=83)	0.36
EET	14.7% (n=15)	29.9% (n=26)	0.01
Multifocalidade	34.3% (n=35)	39.1% (n=34)	0.54
Tamanho (cm)	1 (0.9-9)	1 (0.3-4.0)	0.21
Invasão vascular	8.8% (n=9)	13.8% (n=12)	0.35
pN1	15.7% (n=16)	23% (n=20)	0.26
Tg suprimida pós operatória	1.25 (<0.1-34)	0.77 (<0.1-15)	0.59
Tg suprimida indetectável pós operatória	65.7% (n=67)	49.4% (n=43)	<0.001
Anti-Tg positivo	6.9% (n=7)	8.0% (n=7)	0.78
Estratificação Risco - ATA 2015			
Baixo	78.4% (n=80)	57.5% (n=50)	0.04
Intermediário	20.5% (n=21)	42.5% (n=37)	
Alto	1% (n=1)	0	
Mediana seguimento (meses)	40.5 (1-488)	49.6 (4-321)	0.63
Recorrência/persistência doença estrutural	1% (n=1)	1.1% (n=1)	0.55
Terapia Adicional	1% (n=1)	2.3% (n=2)	0.59
Resposta à terapia – primeiros 2 anos de seguimento			
Excelente	68.6% (n=70)	81.6% (n=71)	0.08
Indeterminada	26.5% (n=27)	13.8% (n=12)	
Bioquímica Incompleta	2.9% (n=3)	2.3% (n=2)	
Estrutural Incompleta	2% (n=2)	2.3% (n=2)	
Tendência Tg (suprimida e/ou estimulada) ao longo do seguimento - Diminuição	67.6% (n=69)	56.3% (n=49)	0.13
Status clínico ao final seguimento			
SED sem terapia adicional	98% (n=100)	98,8% (n=86)	0.59
SED após terapia adicional	1% (n=1)	1.2% (n=1)	
Recorrência/persistência doença após terapia adicional	0%	0%	
Recorrência/persistência doença sem terapia adicional	1% (n=1)	0%	
Mortes doença relacionada	0%	0%	

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

Quanto à resposta ao tratamento em pacientes classificados como de baixo risco pelo sistema de estratificação de risco ATA (n=130), observou-se excelente resposta em 94 pacientes e resposta indeterminada em 30 pacientes, como apresentado na análise univariada mostrada na Tabela 1. CPT foi a histologia mais

comum e a maioria dos pacientes eram do sexo feminino em ambos os grupos. Da mesma forma, a idade e o tamanho do tumor não foram estatisticamente diferentes entre eles. A mediana da Tg suprimida pós-operatória foi significativamente diferente (0,1 ng/mL em pacientes com excelente resposta, variando de <0,1 a 3,4 ng/mL vs 1,0 ng/mL em pacientes com resposta indeterminada, variando de <0,1 a 3,0 ng/mL, $p<0,001$). A presença de metástase linfonodal no momento do diagnóstico foi significativamente diferente (7,4% nos pacientes com excelente resposta vs 13,3% nos pacientes com resposta indeterminada vs 66,7% nos pacientes com resposta estrutural incompleta, $p=0,04$). Quando os pacientes foram analisados de acordo com seu risco inicial de recorrência (TABELAS 2 e 3), a ART não diferiu entre os pacientes com resposta excelente e indeterminada à terapia inicial. A Tg suprimida pós-operatória foi o único preditor de resposta à terapia nos grupos de risco baixo e intermediário (TABELAS 2 e 3). A EET, presente apenas no grupo de risco intermediário, não teve impacto na resposta à terapia inicial, mesmo sendo mais frequente no grupo submetido à ART.

TABELA 2 - RESPOSTA À TERAPIA (6-24 MESES) EM PACIENTES DE BAIXO RISCO (n=130)

Pacientes Baixo Risco	Excelente (n=94)	Indeterminada (n=30)	Bioquímica Incompleta (n=3)	Estrutural Incompleta (n=3)	Valor p
Idade (anos)	44.5 (20-86)	45.5 (26-76)	42 (32-57)	53 (39-79)	0.61
Sexo – Feminino	89.4% (n=84)	90% (n=27)	100% (n=3)	100% (n=3)	0.72
Histologia - CPT	91.5% (n=86)	94.3% (n=33)	100% (n=3)	100% (n=3)	0.88
Tg suprimida pós operatória	0.1 (<0.1-3.4)	1.0 (<0.1-3.0)	N/D	N/D	<0.001
Tamanho (cm)	2.0 (0.1-9.0)	1.0 (0.2-6)	1.7 (x-2.0)	1.2 (1.1-1.4)	0.78
pN1	7.4% (n=7)	13.3% (n=4)	0%	66.7% (n=2)	0.04
RAI	43.6% (n=41)	26.7% (n=8)	0%	33.3% (n=1)	0.24

Dados são apresentados em percentagem (número) ou mediana (variação). CPT: carcinoma papilífero de tireoide, pN1: metástase linfonodal, RAI: radioiodo, N/D: não disponível

A Tabela 3 mostra as análises do grupo de risco intermediário. Conforme demonstrado, ART também não foi estatisticamente significativa nesses pacientes.

TABELA 3 - RESPOSTA À TERAPIA (6-24 MESES) EM PACIENTES DE RISCO INTERMEDIÁRIO (n=58)

Pacientes Risco Intermediário	Excelente (n=46)	Indeterminada (n=9)	Bioquímica Incompleta (n=2)	Estrutural Incompleta (n=1)	Valor p
Idade (anos)	42 (18-69)	36 (34-43)	34.5(19-50)	59	0.016
Sexo - Feminino	91.9% (42)	66.6% (n=6)	100% (n=2)	100% (n=1)	0.48
Histologia - CPT	97.8% (n=45)	100% (n=9)	100% (n=2)	100% (n=1)	0.96
Tg suprimida pós operatória	<0.1 (<0.1-0.5)	0.1 (<0.1-0.2)	1.4	3	<0.01
EET	69.6% (n=32)	55.5% (n=5)	100% (n=2)	100% (n=1)	0.89
Tamanho (cm)	2.1 (1.0-4.7)	2.3 (2.1-3.0)	1.5 (0.6-2.4)	1.4	0.92
pN1	37% (n=17)	22.2% (n=2)	50% (n=1)	0%	0.80
RAI	65.2% (n=30)	44.4% (n=4)	50% (n=1)	100% (n=1)	0.66

Dados são apresentados em porcentagem (número) ou mediana (variação). CPT: carcinoma papilífero de tireoide, pN1: metástase linfonodal, RAI: radioiodo

Três pacientes com tumores de baixo risco tiveram resposta bioquímica incompleta e 3 apresentaram quadro de resposta estrutural incompleta nos primeiros 2 anos de seguimento, como demonstrado na Tabela 4. Além disso, 3 pacientes do grupo de risco intermediário tiveram respostas incompletas.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM CDT DE RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO COM RESPOSTA INCOMPLETA À TERAPIA (BIOQUÍMICA OU ESTRUTURAL)

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7	Pt8	Pt9
Idade (anos)	79	53	39	57	42	32	59	50	19
Sexo	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Histologia	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT
Tamanho (cm)	1.1	1.2	1.4	1.7	2.0	X	1,4	2,4	0,6
pN1	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Risco - ATA 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Interm	Interm	Interm
RAI	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim
Resposta à terapia	EI	EI	EI	BI	BI	BI	EI	BI	BI
Terapia Adicional	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Tempo até TA (meses)	X	18	120	x	x	X	x	x	34
Tendência Tg	Queda	Queda	Queda	Queda	Queda	Queda	Estável	Estável	Aumento
Seguimento (meses)	20	18	384	16	28	139	12	23	39
Status ao final seguimento	DE	SEDE TA	SEDE TA	SEDE	SEDE	SEDE	SEDE	SEDE	SEDE TA

Pt: paciente, F: feminino, CPT: carcinoma papilífero de tireoide, pN1: metástase linfonodal, Interm: intermediário, RAI: radioiodo, EI: estrutural incompleta, BI: bioquímica incompleta, TA: terapia adicional, DE: doença estrutural, SEDE-TA: sem evidência de doença estrutural - terapia adicional, SEDE: sem evidência de doença estrutural

O paciente com doença persistente Pt1 (resposta estrutural incompleta) apresenta doença linfonodal suspeita estável sem elevação da Tg.

7 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que em pacientes com CDT de risco baixo e intermediário adequadamente selecionados, baixa atividade de RAI não impactou significativamente a resposta à terapia ou o *status* final (SED) dos mesmos. Além disso, essa diferença na resposta à terapia inicial não foi observada quando os pacientes foram analisados de acordo com seu risco inicial de recorrência separadamente.

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

Vaisman *et cols.* (Vaisman, Shaha, *et al.*, 2011), mostraram que a taxa de recorrência de pacientes com CDT de risco baixo e intermediário adequadamente selecionados, é muito similar a de pacientes submetidos à ART e a daqueles seguidos sem terapia adicional com RAI para ART após a cirurgia. Estudo de Schwartz *et cols.* (Schlumberger *et al.*, 2012), com um seguimento de 10,3 anos, falhou em provar qualquer benefício do iodo após tireoidectomia na sobrevida de uma grande coorte de pacientes com CDT de risco baixo. Os autores ressaltaram as complicações decorrentes do uso do iodo e seus efeitos colaterais e concluíram que após cirurgia, o tratamento com iodo deve ser reservados apenas para os pacientes de risco alto. No mesmo sentido, Welsh *et cols.* (Welsh *et al.*, 2013) não mostraram diferença significativa de sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre os pacientes que

receberam baixas doses de iodo para ART e àqueles que receberam altas doses após o insucesso da baixa dose.

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

O estudo de Mujammami e cols. (Mujammami *et al.*, 2016) sumariza os resultados de seis outros estudos descrevendo os desfechos clínicos de pacientes com CDT durante longo intervalo de tempo com vigilância ativa após ART com 30 mCi de RAI, concluindo que a resposta à ablação foi frequentemente considerada excelente e que as taxas de remissão num longo período de seguimento podem ser consideradas como altas. Logo, constatou-se que os pacientes responderam igualmente bem à baixa atividade de iodo para ART, e a categoria de risco não foi significativa para prever remissão de doença (Mujammami *et al.*, 2016).

Castagna e cols. (Castagna *et al.*, 2013) em 2013 forneceu a primeira evidência que em CDT, pacientes de risco intermediário, alta atividade para ART não têm vantagem sobre baixas atividades. Da mesma maneira, Rosário e cols. (Rosario e Calsolari, 2014) demonstraram que uma atividade de 30 mCi foi efetiva para ablação tireoidiana em pacientes com estágio T3 e/ou N1 no CPT (risco intermediário). No estudo de Durante et cols. (Durante *et al.*, 2013), 92,2% dos pacientes submetidos a ART e 98,3% dos pacientes que não receberam RAI apresentaram taxas de resposta clínica completa. A persistência de doença mostrou-se mais comum entre os pacientes submetidos à ART, porque tal conduta foi mais adotada em pacientes com tumores de alto risco; dados que apoiam as recomendações para o uso mais seletivo do RAI.

No presente estudo, os pacientes tratados com ART foram mais jovens, e a EET microscópica foi observada com maior frequência ($p=0,04$ e $p=0,01$, respectivamente). Sabe-se que há uma tendência para um aumento no uso de RAI

em pacientes mais jovens; entretanto, a maioria dos estudos não mostra que a invasão microscópica extra-tireoidiana isolada aumenta significativamente a recorrência como um fator independente (Lamartina *et al.*, 2015). Além disso, a recomendação mais recente é evitar ART na maioria dos pacientes quando este é o único motivo para tanto (Lamartina *et al.*, 2015; Haugen *et al.*, 2016). No presente estudo, a EET não teve impacto na resposta à terapia inicial no grupo de risco intermediário, provavelmente sendo apenas um fator que influenciou na decisão de realizar ART, especialmente no passado.

Nos últimos anos, a avaliação pós-operatória tem sido importante na tomada de decisão para ART (Tuttle e Sabra, 2013). O presente estudo mostrou que a presença de Tg suprimida indetectável durante o seguimento foi significativamente diferente e mais frequente no grupo sem ART ($p < 0,001$), sugerindo que, independentemente da estratificação de risco inicial, quando a Tg pós-operatória foi negativa, a tendência foi de apenas seguir esses pacientes sem ART. Webb e cols. (Webb *et al.*, 2012) demonstraram que um valor baixo de Tg pré-ablação deve ser considerado um achado favorável em pacientes com CDT, sugerindo este achado pode ser utilizado para selecionar pacientes não candidatos à ART. Momesso e cols. (Momesso *et al.*, 2016) demonstraram que o valor da Tg suprimida foi o maior preditor de recorrência/persistência de doença estrutural; houve uma proporção significativa de pacientes com Tg suprimida positiva após a cirurgia que não receberam iodo e apresentaram declínio da mesma, a qual restou inclusive indetectável sem terapia adicional, motivo pelo qual foram classificados como possuidores de resposta excelente à terapia inicial.

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

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

Outros achados em pacientes não tratados com RAI, mostraram que o declínio ou a estabilidade da Tg suprimida foi de bom prognóstico (Vaisman, Shaha, *et al.*, 2011; Durante *et al.*, 2012; Vaisman *et al.*, 2013). A melhor resposta nos dois primeiros anos de acompanhamento é comparável àquela em qualquer momento no seguimento total desses pacientes (Lamartina *et al.*, 2015). No estudo de Momesso e cols. (Momesso *et al.*, 2016) não houve mortalidade específica pela doença e as taxas de recorrência/persistência de doença estrutural foram baixas. O presente estudo mostrou igualmente que a maioria dos pacientes (mais de 97%) permaneceu sem evidência de doença (SED) no final do seguimento sem terapia adicional e sem casos de morte pela doença.

No seguimento de nossos pacientes, os níveis de Tg diminuíram em mais de 55% em ambos os grupos, sendo que no final do acompanhamento, a maioria dos pacientes não apresentava evidência de doença bioquímica ou estrutural sem terapia adicional. No estudo de Mujammami e cols. (Mujammami *et al.*, 2016), os níveis de Tg pré-dose ablativa e a resposta bioquímica à terapia primária previram resultados favoráveis. A maioria dos pacientes que apresentavam níveis elevados de Tg pré-dose e respostas incompletas ou indeterminadas progrediram para níveis indetectáveis de Tg sem tratamento adicional (Mujammami *et al.*, 2016).

Neste sentido, Vaisman e cols. (Vaisman *et al.*, 2012), concluíram que pacientes com resposta bioquímica incompleta podem evoluir para resposta excelente, sem terapia adicional além da supressão de TSH com LT4. Da mesma forma, Momesso e cols. (Momesso *et al.*, 2016) mostraram que mesmo pacientes com resposta indeterminada à terapia apresentaram um bom prognóstico, sem evidência

de doença estrutural durante o seguimento, podendo ser observados de forma conservadora (Durante *et al.*, 2012; Padovani *et al.*, 2012; Momesso e Tuttle, 2014).

Muitos estudos têm demonstrado que a Tg sérica pode declinar por muitos anos após tratamento com TT e RAI; um melhor entendimento do período de tempo esperado para o nadir de Tg após terapia inicial pode evitar testes diagnósticos e terapias empíricas desnecessários em pacientes que provavelmente irão desenvolver valores de Tg indetectáveis apenas com observação (Padovani *et al.*, 2012). Neste sentido, no estudo de Padovani e cols., cujos desfechos primários foram o tempo requerido para se alcançar o nadir de Tg e o tempo requerido para alcançar Tg sérica suprimida <1 ng/mL, o autor sugere que parece razoável resistir à terapias adicionais por ao menos 12-18 meses em pacientes com valores de Tg persistentemente baixos sem evidência de doença estrutural, pois a sobrevida em 10 anos nesse grupo de pacientes é próxima de 100% (Vaisman, Tala, *et al.*, 2011; Padovani *et al.*, 2012).

Por isso, observação cautelosa de 12-24 meses pode ser prudente para identificar aqueles pacientes que estão caminhando para ter uma resposta excelente à terapia mais tardia (Padovani *et al.*, 2012). Ainda, no estudo de Durante e cols. (Durante *et al.*, 2012), com objetivo de explorar a evolução dos níveis de Tg ao longo do tempo nos pacientes com CDT tratados com TT ou subtotal sem ART, em 98,7% dos casos o valor de Tg permaneceu estável ou diminuiu espontaneamente ao longo do tempo, e todos esses pacientes permaneceram livres de doença, concluindo que seus níveis tornaram-se indetectáveis dentro de 5-7 anos após tireoidectomia.

No estudo de Janovsky e cols. (Janovsky *et al.*, 2016), os autores concluíram que uma excelente resposta ao tratamento pode ser confirmada pela tendência dos níveis de Tg e imagem da US, sendo estas as melhores abordagens de acompanhamento. Eles demonstraram que o uso do RAI apenas objetivando a negatificação dos níveis de Tg para facilitar o seguimento desses pacientes é desnecessário, porque não é um valor isolado, mas a tendência da Tg durante o seguimento o fator determinante, como outros também demonstraram ((Padovani *et al.*, 2012; Nakabashi *et al.*, 2014; Janovsky *et al.*, 2016; Momesso *et al.*, 2016). No estudo citado, a tendência da Tg foi estabilizar ou diminuir independentemente do nível inicial de Tg suprimida ou TgE ou captação à PCI. Segundo os autores, o seguimento consiste em dosagens anuais de Tg sérica em uso de LT4. A realização anual de US pode ser inclusive postergada para cada 2-3 anos, como já sugerido em

outros trabalhos (Momesso e Tuttle, 2014; Janovsky *et al.*, 2016). Logo, a tendência dos níveis da Tg durante o seguimento (ascensão, declínio ou estabilidade) é o fator determinante para reclassificação de resposta ao tratamento e consequente definição da conduta a ser adotada (Janovsky *et al.*, 2016). O acompanhamento com tais exames também é defendido por Padovani (Padovani *et al.*, 2012) para acessar a eficácia da terapia inicial e guiar o manejo subsequente.

De acordo com a ATA, o número de pacientes que não receberão RRA irá crescer a nível mundial e a investigação deve ser o menos invasiva e onerosa possível; logo, indica ablação com RAI após tireoidectomia para CDT em pacientes com risco alto de persistência ou recorrência de doença e considerada nos pacientes de risco intermediário. O uso de dosagens seriadas de Tg e US deve ser feito no seguimento prospectivo de pacientes que não foram submetidos a iodo (Haugen *et al.*, 2016). Com base no exposto acima, deve-se enfatizar que a tendência da Tg é altamente preditora de seguimento livre de doença.

Ao analisar separadamente os pacientes de baixo risco, os pacientes com excelente resposta apresentaram valores mais baixos de Tg pós-operatória do que os pacientes com resposta indeterminada. Webb e cols. (Webb *et al.*, 2012) examinaram o valor preditivo de uma única dosagem de Tg pós-operatória como um *status* subsequente livre de doença, concluindo que esta avaliação é uma ferramenta não dispendiosa, com um alto valor preditivo negativo, a qual poderia ser usada para selecionar pacientes não candidatos ART (Webb *et al.*, 2012; Haugen *et al.*, 2016).

A presença de metástase nos linfonodos no momento do diagnóstico foi mais frequente em pacientes com resposta indeterminada à terapia inicial e menos frequentemente em pacientes com excelente resposta, demonstrando que tal presença pode interferir negativamente na resposta ao tratamento. No entanto, com base nas recomendações atuais da ATA (Haugen *et al.*, 2016), não há indicação para ART em pacientes de baixo risco com até 5 micro-metástases < 2 mm para linfonodos. Além disso, Wang e cols. (Wang e Ganly, 2016) demonstraram que os pacientes adequadamente selecionados, mesmo com linfonodos afetados, não devem necessariamente receber ART.

Quanto à única paciente com resposta estrutural incompleta, optou-se por observação mesmo apresentando linfonodo suspeito de metástase local do carcinoma de tireoide; frise-se que se trata de paciente idosa (79 anos ao diagnóstico do CDT) e

a mesma é portadora de outra neoplasia primária (carcinoma mamário) anterior ao carcinoma de tireoide, a qual seguramente inspira maiores cuidados, visto que sua doença linfonodal e bioquímica relacionadas ao CDT permanecem estáveis, lesão estrutural permanece inalterada há mais de um ano, bem como não houve elevação dos níveis de Tg. Nesse sentido, Momesso e cols. (Momesso e Tuttle, 2014) advoga que pacientes com pequeno volume de metástase para linfonodos cervicais podem ser considerados para observação, em virtude de que pacientes apropriadamente selecionados usualmente tem doença relativamente estável durante anos (Giovannella *et al.*, 2014; Momesso e Tuttle, 2014).

Deve-se notar que o presente trabalho tem algumas limitações. Como é um estudo retrospectivo e não randomizado, realizado em duas instituições, pode ter ocorrido um viés de seleção baseado na decisão do médico assistente para indicar ART. No entanto, as características básicas são bastante próximas em ambos os grupos. Além disso, houve mudanças na tecnologia da US e nos ensaios de Tg, como mencionado anteriormente, que poderiam interferir na classificação de resposta à terapia inicial; no entanto, os desfechos mais relevantes clinicamente, que são recorrência e resposta estrutural incompleta, são menos influenciados pelos valores de Tg. Outra importante limitação é o período de acompanhamento. Como já se sabe, a maioria das recorrências ocorrem com os primeiros 2-5 anos, no entanto, algumas delas podem ocorrer mais tarde. Estudos prospectivos adicionais e com períodos de acompanhamento mais longos são necessários para validar os presentes achados.

O presente estudo mostrou que, mesmo quando analisados de acordo com seu risco inicial de recorrência, em pacientes de risco baixo e intermediário, o tratamento com RAI para ART não influenciou na resposta à terapia inicial ou no desfecho final no que diz respeito ao percentual de pacientes livres de doença; não houve diferença entre os submetidos a 30 mCi e àqueles não tratados com RAI. Como desfecho secundário, nestes pacientes, uma excelente resposta ao tratamento pôde ser assegurada pelos valores pós-operatórios de Tg suprimida analisados como preditores de seguimento livre de doença.

8 CONCLUSÕES

1. Através da avaliação dos desfechos clínicos analisados, este trabalho fornece evidências de que a TT pode ser suficiente como tratamento definitivo para os pacientes portadores de CDT classificados como de risco baixo e intermediário, dispensando-se assim a ART complementar, a qual não é isenta de efeitos colaterais.
2. Nos nossos pacientes com CDT uma resposta excelente ao tratamento pode ser confirmada pelos valores iniciais e tendência da Tg, analisados como preditores de seguimento livre de doença.

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1-133, Jan 2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ZHANG, H. et al. Postoperative radioactive iodine-131 ablation is not necessary among patients with intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma: a population-based study. **Hell J Nucl Med**, v. 20, n. 1, p. 3-10, Jan-Apr 2017.

ANEXOS

ANEXO 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES SEM ART

PACIENTE: _____

Sexo: _____

Pront.: _____

Ano Diagnóstico: _____

Idade Diagnóstico: _____

Segundo tu 1º: () Sim () Não

Se sim: () Antes () Depois

Qual: _____

TUMOR:**Estadiamento (TNM):** _____

Tipo histológico do tu:

() Papilífero () Folicular () PD

Variante: _____

Tamanho > nódulo: _____

ETE/EEC: () Sim () Não

Multifocal: () Sim () Não

Linfonodos: () Sim () Não

Se sim: Número: _____

Localização: _____

Invasão vascular/linfática:

() Sim () Não

() não informado

Metástase a dist. ao diagnóstico:

() Sim () Não

(data): _____

Se sim, onde: _____

() Sim () Não

() TT () TT em dois tempos

EXAMES (definição conduta):

PAAF (data): _____

US pós op (data): _____

Cintilografia: () Sim () Não

Se sim, captação: _____

PCI pré dose: () Sim () Não

Se sim, captação:

() leito tireoidiano

() cervical fora do leito tireoidiano

() metástase a distância

() negativa

TG/ANTI-Tg pós TT:

Tg estim: _____ TSH: _____

Tg supr: _____ TSH: _____

Anti-Tg: () Posit () Neg

Se positivo: _____ TSH: _____

EXAMES - 1º Follow up

US (data): _____

Tg supr: _____ TSH: _____

Tg estim: _____ TSH: _____

() Esvaziamento cervical

Anti-Tg: () Posit () Neg

Se positivo: _____ TSH: _____

Outros Exames Imagem

COMPLICAÇÕES TT:

CIRURGIA (data): _____

Se sim, quais:

 Hipoparatiroidismo: T P Lesão nervo laringeorecorrente: unilateral bilateral Outras: _____**RECORRÊNCIA:** Sim Não

Se sim, onde:

 Leito tireoidiano Linfonodos cervicais Pulmão Osso Outros: _____**Follow up Total:** _____ (meses)

1º Consulta (data): _____

Tempo livre de doença (tempo até recorrência): _____ (meses)

Terapia Adicional: Sim Não

Se sim, qual:

 Iodo Rxt Cx

Tempo até terapia adicional: _____

Curva de Tg ou Anti-Tg: Estável ↑ ↓**STATUS FINAL:**

SEDE: _____

SEDE - TA: _____

Persistente: _____

Morte: _____

Última Consulta (data): _____

Tg: _____ TSH: _____

Anti-Tg: Posit Neg

Se positivo: _____ TSH: _____

US (data): _____

Outros exames imagem(data): _____

ANEXO 2 - FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES COM ART**PACIENTE:** _____

Sexo: _____

Pront.: _____

Ano Diagnóstico: _____

Idade Diagnóstico: _____

Segundo tu 1º: () Sim () Não

Se sim: () Antes () Depois

Qual: _____

TUMOR:**Estadiamento (TNM):** _____

Tipo histológico do tu:

() Papilífero () Folicular () PD

Variante: _____

Tamanho > nódulo: _____

ETE/EEC: () Sim () Não

Multifocal: () Sim () Não

Linfonodos: () Sim () Não

Se sim: Número: _____

Localização: _____

Invasão vascular/linfática:

() Sim () Não

() não informado

Metástase a dist. ao diagnóstico:

() Sim () Não

Se sim, onde: _____

CIRURGIA (data): _____

() TT () TT em dois tempos

EXAMES (definição conduta):

US pós op (data): _____

Cintilografia: () Sim () Não

Se sim, captação pré DT: _____

PCI pré dose: () Sim () Não

Se sim, captação:

() leito tireoidiano

() cervical fora do leito tireoidiano

() metástase a distância

() negativa

TG/ANTI-TG pós TT:

Tg estim: _____ TSH: _____

Tg supr: _____ TSH: _____

Anti-Tg: () Posit () Neg

Se positivo: _____ TSH: _____

iodo/PCI - pós dose/controle:

Dose Iodo: () Sim () Não

Se sim: _____ mCi

RPDT (data): _____

Captação:

() leito tireoidiano

() cervical fora do leito tireoidiano

() metástase a distância

() negativa

PCI controle (data): _____

Captação:

() leito tireoidiano

() cervical fora do leito tireoidiano

() metástase a distância

() negativo

PAAF(data): _____

EXAMES - 1º Follow up

US (data): _____

Tg pós dose supr: _____ TSH: _____

Tg pós dose estim: _____ TSH: _____

Anti-Tg: () Posit () Neg

Se positivo: _____ TSH: _____

Outros Exames Imagem (data): _____

COMPLICAÇÕES DA RADIOIODOTERAPIA e/ou TT:

Pós iodo: () Sim () Não

Se sim, quais:

() Menopausa precoce

() Sialoadenite

() Xeroftalmia

() Lacrimejamento

() Outras: _____

Outros tumores: () Sim () Não

Se sim, quais: _____

Tempo livre de doença: _____

Complicações após TT:

() Sim () Não

Se sim, quais:

() Hipoparatiroidismo: () T () P

() Lesão nervo laringeorecorrente: () unilateral () bilateral

() Outras: _____

RECORRÊNCIA:

() Sim () Não

Se sim, onde:

- () Leito tireoidiano
 () Linfonodos cervicais
 () Pulmão
 () Osso
 () Outros: _____

Follow up Total: _____(meses)

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

Terapia adicional: () Sim () Não

Se sim, qual:

- () Esvaziamento cervical
 () Iodo () Rxt () Cx

Tempo até terapia adicional: _____

Curva de Tg ou anti-Tg:

- () Estável () ↑ () ↓

Última consulta (data): _____

Tg: _____ TSH: _____

Anti-Tg: () Posit () Neg

Se positivo: _____ TSH: _____

US (data): _____

Outros exames imagem(data): _____

STATUS FINAL:

SEDE: _____

SEDE - terapia adicional: _____

Persistente: _____

Morte: _____

Clinical outcomes of low and intermediate risk differentiated thyroid cancer patients treated with 30mCi for ablation or without radioactive iodine therapy

Shirlei Kugler Aïçar de Süss^{1,2}, Cleo Otaviano Mesa Jr², Gisah Amaral de Carvalho²,
Fabíola Yukiko Miasaki², Carolina Perez Chaves³, Dominique Cochat Fuser³, Rossana
Corbo¹, Denise Momesso¹, Daniel A Bulzico¹, Hans Graf², Fernanda Vaisman.¹

Endocrinology Service, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro/RJ, Brazil.¹

Endocrinology Service, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná,
Curitiba/Pr, Brazil.²

Nuclear Medicine Service, Instituto Nacional do Cancer, Rio de Janeiro/RJ, Brazil³

Correspondence to:

Fernanda Vaisman, MD, PhD

Praça da Cruz Vermelha 23

8th floor, Centro

Rio de Janeiro

RJ 20230-130

Brazil

E-mail: fevaisman@globo.com

Short title: **Low activity vs no radioiodine remnant ablation**

Keywords: thyroid carcinoma · radioiodine ablation · Low activity

Word count: 3086

Number of tables: 4

Article type: Original article

ABSTRACT

Objective: To retrospectively evaluate the outcomes of patients with low and intermediate risk thyroid carcinoma treated with total thyroidectomy (TT) and who did not undergo radioiodine remnant ablation (RRA) and to compare them to patients receiving low dose of iodine (30 mCi).

Materials and methods: A total of 189 differentiated thyroid cancer (DTC) patients treated with TT followed by 30mCi for RRA or not followed in two references centers in Brazil were analyzed. **Results:** From the 189 patients, 68.8% was ATA low-risk, 30.6% intermediate and 0.6% high risk. Eighty-seven patients underwent RRA and 102 did not. The RRA groups tended to be younger and had a higher frequency of extra-thyroidal extension (ETE). RRA did not have an impact on response to initial therapy neither in low ($p=0.24$) nor in intermediate risk patients ($p=0.46$). It also had no impact on final outcome and most patients had no evidence of disease (NED) at final follow-up. Recurrence/persistence of disease was found in 1.2% of RRA group and 2% in patients treated only with TT ($p=0.59$). **Conclusions:** Our study shows that in low and intermediate-risk patients, RRA with 30mCi seems to have no major advantage over patients who did not undergo RRA regarding response to initial therapy in each risk group and also in long term outcomes.

INTRODUCTION

Over the last decades, the incidence of DTC has increased significantly, especially of tumors smaller than 2 cm (1-3). Despite this, most of these patients have an excellent prognosis and a long follow-up during their lifetime (4, 5). Nevertheless, rarely small tumors can metastasize and have an increased recurrence risk (6-8).

Recently, it has been advocated an individualized approach of DTC based on risk stratification (8-11) and a more selective use of RRA (12-15). In this sense, treatment for low-risk tumors tends to be less aggressive than high-risk tumors (16, 17). Indeed, the use of RRA in low risk patients remains controversial, because it has not been shown to be beneficial in their management after complete surgical resection in some recent studies (18). More recent guidelines recommend a more careful use of radioiodine (RRA) due to its adverse effects, particularly chronic sialoadenitis and the increased risk of development of a second primary neoplasm (19, 20).

In this sense, several studies have already shown that RRA with low RRA dose (30 mCi) is as effective as higher activities with excellent correlated remission rates (21-23). Muhammad *et.al.* summarizes the results of six studies, in which patients responded equally well to low iodine activity for RRA, when compared to higher activities, and the risk category was not a significant predictor of remission (low, intermediate and some high-risk patients without metastases) (7). However, there are authors who advocate the selective use of iodine, showing that it is not necessary in certain circumstances. In the study by Molinaro *et al.*, 63.6% of non-ablated low and intermediate risk patients evolved with remission during the follow-up period, without additional therapy, and all of these patients remained in remission through the study (24). Also, Schvartz *et al.* failed to prove any benefit of RRA in survival in patients with low-risk DTC after thyroidectomy, reinforcing the idea that they should not be over-treated (22). Durante *et al.*, showed almost identical clinical response rates for low and intermediate risk patients, between subgroups with and without RRA (4). Similarly, our group had also previously

shown that low and intermediate risk patients not treated with RRA had a very low risk of recurrence (25, 26).

The aim of this study is to retrospectively analyze the follow-up of patients with thyroid carcinoma who were treated with TT and who did not receive RRA for RRA and compare them to patients who received a low dose of iodine (30 mCi).

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the medical records of 189 patients with DTC >18 years old treated with TT without RRA or with low dose RRA (30 mCi) between 1975 and 2015. We included 61 patients treated in Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFRP), Curitiba, Brazil and 128 patients treated in National Cancer Institute (INCa), Rio de Janeiro, Brazil. A minimum of 18 months of follow-up after initial therapy was required for entry into the study, unless one of the clinical outcomes was reached before that time point.

The initial thyroid surgery was total thyroidectomy (TT) in all patients. Therapeutic neck dissections were only performed for clinically apparent abnormal cervical lymphadenopathy, since in both institutions, it is not routinely performed prophylactic neck dissections for DTC. RRA was performed within two to six months after surgery in 87 patients and 102 patients did not receive RRA. RRA therapy was administrated after thyroid hormone withdrawal (TWH) for 30 days or with recombinant human TSH (TSHrh) administration in selected patients, and under a low iodine diet. Pre-ablation serum TSH, thyroglobulin (Tg) level and thyroglobulin-antibodies (Tg-Ab) titer were obtained in all patients and whole-body scans (WBS) were performed five to ten days after RRA.

This study was approved by the local research Ethics Committees.

Follow-up

Patients were followed every 6-8 months during the first year and at 6-12 months intervals thereafter at the discretion of the attending physician based on the risk of recurrence of the individual patient and the clinical course of the disease. Routine evaluation included serum TSH, serum Tg, Tg-Ab and neck ultrasound (US). For those patients with suspected local or distant metastasis, other imaging modalities such as computed tomography (CT) scan, or magnetic resonance imaging (MRI) and/or biopsies were performed as needed. Patients were treated and followed by the same group of physicians in each center.

Laboratory Studies

Serum Tg was measured postoperative and during follow-up in regular bases. We considered postoperative Tg, measurements performed at a minimum of 6-8 weeks after TT, since Tg usually reaches its nadir by 3 to 4 weeks postoperatively (9, 15). Trend of non-stimulated Tg was evaluated at the same TSH levels and defined as: stable, decreasing, or increasing (> 20% over baseline).

At INCa, from 1977 to 1985, the functional sensitivity of the serum Tg assays was approximately 5 ng/mL. Between 1986 and 1997, a variety of Tg assays was used with functional sensitivities of approximately 1 ng/mL. From 1998 to 2001, a Tg assay with a functional sensitivity of 0.5 ng/L was employed. Starting in 2001 until 2010, serum Tg was quantified by a immunometric assay (Immulite) with a functional sensitivity of 0.2 ng/mL, and from 2010 until today, the functional sensitivity dropped to 0.1 ng/mL.

At HC-UFPR, from 1990 to 2004, serum Tg was quantified by a radioimmunoassay assay with a functional sensitivity of 0.9 ng/mL. From 2004 until today, serum Tg was quantified by a chemiluminescence assay with a functional sensitivity of 0.1 ng/mL.

Risk Stratification

Patients were stratified using the modified ATA 2015 risk stratification system (low or intermediate risk) (15).

Dynamic risk stratification was performed using the response to therapy assessment during the first 2 years of follow-up previously published by Tuttle *et al.* and in the latest ATA guidelines (15, 23). In patients treated with RRA, response to therapy were defined as: excellent response to therapy (negative imaging and suppressed Tg <0.2ng/ml and stimulated Tg <1.0ng/ml); indeterminate response (nonspecific findings on imaging studies, non-stimulated Tg detectable but <1 ng/ml, stimulated Tg detectable but <10ng/ml); biochemical incomplete response (negative imaging and non-stimulated Tg >1 ng/ml or stimulated Tg >10 ng/ml); or structural incomplete response to therapy (structural or functional evidence of disease, with any Tg level) (9, 15). For patients treated with TT without RRA, response to therapy definitions were: excellent response to therapy (undetectable Tg-Ab, negative imaging and non-stimulated Tg <0.2 ng/mL or stimulated Tg <2.0 ng/mL); indeterminate response (stable or declining Tg-Ab and/or nonspecific imaging findings and non-stimulated Tg detectable but 0.2-5 ng/mL, stimulated Tg detectable but 2-10 ng/mL); biochemical incomplete response (negative imaging and/or increasing Tg with similar TSH levels and/or increasing Tg-Ab and non-stimulated Tg >5 ng/mL or stimulated Tg >10 ng/mL); or structural incomplete response to therapy (structural or functional evidence of disease, with any Tg level (9, 11). Tg analysis were considered as following: Post operative undetectable Tg when Tg was below functional sensitivity of the Tg assay used at the time of surgery and to determinate the trend overtime we considered increase if either suppressed or stimulated Tg were rising, decline if both were declining or if one was stable and the other was falling and stable if both were stable. In those patients who did not have stimulated Tg repeated overtime, only suppressed Tg was considered. All of the patients had post operative stimulated Tg measured.

Clinical outcomes

Clinical outcomes were defined as:

- No evidence of disease (NED): the absence of suspected images and Tg levels used to classify as excellent response to therapy.
- Recurrent/persistent SD, defined as: positive cytology/histology, highly suspicious lymph-nodes or thyroid bed nodules on the US (hyper-vascularity, cystic areas, heterogeneous content, rounded shape and enlargement on follow-up), or cross-sectional imaging highly suspicious for metastatic disease.
- Disease specific mortality: death related to the tumor or its treatment.

Additional outcomes evaluated were: need for additional therapy during follow-up (additional surgery and/or RRA), clinical outcomes after additional therapy and the trend of non-stimulated Tg after initial therapy without RRA.

Statistical Analysis

Continuous data is presented as mean and standard deviations with median values. For comparing medians nonparametric Mann-Whitney test was used and for categories we used Chi² to compare 2 or multiple groups and Fisher's exact tests. Analysis was performed using SPSS software (Version 20.0 for MAC; SPSS, Inc., Chicago IL).

RESULTS

The demographics, clinical features, risk stratification, initial management and clinical outcomes of the 189 patients included in the cohort are presented in Table 1. Considering the entire cohort, TT was performed as initial therapy in all patients, papillary thyroid cancer (PTC) was the most common histology and the majority of patients were female. Fifty-four percent (n=102) of patients did not receive RRA and 46% (n=87) did undergo low dose RRA (30 mCi).

Patients treated with RRA were younger (49, range 18-86 years in the group without RRA vs 43, range 19-80 years for the RRA group) and microscopic extra-thyroidal extension (ETE) was more frequently observed (29.9% for RRA vs 14.7% without RRA) ($p=0.04$ and $p=0.01$, respectively). The groups did not differ in tumor size, presence of vascular invasion, lymph-node metastases (N1), tumor multifocality or ATA risk stratification. There was no statistically different in median postoperative non-stimulated Tg and presence of Tg-Ab between the groups. However, presence of undetectable Tg postoperative during follow-up had significantly different ($p<0.001$), observed in 65,7% of the patients treated without RRA and 49,4% of patients treated with low dose RRA. The Tg trend overtime decline in 67,6% of patients treated without RRA and 56,3% patients treated with low dose RRA ($p=0.13$).

During follow-up, recurrence/persistence of disease was similar between groups, with recurrence/persistence in 1% of patients not treated with RRA and 1.1% in patients treated with low dose RRA (30mCi) ($p=0.55$). The median follow-up was 40.5 and 49.6 months respectively ($p=0.63$) (Table 1). In both groups, the majority of patients had an excellent response to initial therapy followed by indeterminate and only few patients had incomplete response, either biochemical or structural. At final follow-up the majority of patients had no evidence of biochemical or structural disease without additional therapy. There were no cases of disease-related deaths.

Regarding response to therapy in patients classified as low risk by the ATA risk stratification system ($n=130$), excellent response was found in 94 patients and indeterminate response in 30 patients, as presented in the univariate analysis shown in Table 1. Papillary was the most common histology and the majority was female in both groups. Similarly, age and size of tumor were not statistically different among them. The median postoperative non-stimulated Tg was significantly statistically different (0.1 ng/mL in patients with excellent response, ranging from <0.1 to 3.4 ng/mL vs 1.0 ng/mL in patients with indeterminate response, ranging from <0.1 to 3.0 ng/mL, $p<0.001$). The presence of lymph node metastasis at diagnosis was significantly different, (7.4% in excellent response vs 13.3% in indeterminate

response vs 66.7% and structural incomplete response, $p=0.04$). When patients were analyzed according to their initial risk of recurrence (Tables 2 and 3), RRA treatment did not differ among patients with excellent and indeterminate response to initial therapy. Postoperative non-stimulated Tg was the only predictor of response to therapy in low and intermediate risk groups (Tables 2 and 3). Extrathyroidal extension, present only in the intermediate risk group, did not have impact on response to initial therapy even being more frequent in the group that underwent RRA.

Only 3 patients with low risk tumors had a biochemical incomplete response and 3 had structural incomplete within the first 2 years of follow-up. They are shown in Table 4. Also, 3 patients from the intermediate risk group had incomplete responses.

Stands out that the only patient with persistent disease (incomplete structural response) still survives with structural disease because it is a heterogeneous lymph node in the left anterior cervical region, near the sternal, which is suspect because of its characteristics (irregular margins) and size (1.4 x 1.2 x 1.3 cm), remains unchanged for more than one year; as well as without elevation of Tg.

DISCUSSION

This study showed that in properly selected low and intermediate risk DTC patients, low activities of RRA did not have a significant impact on response to therapy and also final status of being disease free. Furthermore, in response to initial therapy this difference was also not seen when patients were analyzed according to their initial risk of recurrence separately. Previous studies, Hilo and ESTIMABL, have in randomized trials that low activities such as 30mCi are equally effective for low and intermediate risk patients as RRA (12, 14). Vaisman et al, thus, showed that the recurrence rate of properly selected low and intermediate risk DTC patients are very similar in patients who underwent RRA and those followed with no additional

therapy after surgery (26). Furthermore, the study by Schwartz et al., with a 10.3 years follow-up, showed no benefit of RRA after surgery on survival in a large cohort of patients with low-risk DTC (22). In the study by Durante et al., the rates of complete clinical response were almost identical in the subgroup that received ablation and in the subgroup that did not receive (92.2% and 98.3%, respectively), reinforcing the low impact of RRA in response to therapy (4).

In the present study, patients treated with RRA were younger, and microscopic ETE was observed more frequently ($p=0.04$ and $p=0.01$, respectively). It is known that there is a tendency for an increase in the use of RRA in younger patients; however, most studies fail to show that isolated extra-thyroidal microscopic invasion increases recurrence significantly as an independent factor. Furthermore, the most recent recommendation is to avoid RRA in most patients when this is the only reason to treat with RRA (6). Moreover, in this present study, ETE did not have impact in response to initial therapy in the intermediate risk group, probably being only a factor that have influenced the decision of performing RRA, specially in the past.

In recent years, postoperative evaluation is becoming more important in decision making of RRA (13). This present study showed that the presence of undetectable non-stimulated Tg during follow-up was significantly different and more frequent in the non RRA group ($p<0.001$), suggesting that independently of initial risk stratification, when postoperative Tg was negative, physicians were comfortable to only follow these patients without RRA. Corroborating such findings, Webb *et al.* concluded that low pre-ablation Tg should be considered a favorable risk factor in patients with DTC, suggesting that it may perhaps be used to select patients not candidates for RRA (15, 27). In the same sense, Momesso *et al.* demonstrated that the value of non-stimulated Tg was the greatest predictor of recurrence/persistence of structural disease, which supports previous findings of patients not treated with RRA (10), in whom the decline or stability of non-stimulated Tg presented a good prognosis (18, 26, 28), being the best response in the first two years of follow-up, comparable to that at any time in the total follow-up of these patients (11). In the same study, there was no disease-specific mortality and low rates of recurrence/persistence of structural disease (11), as also occurred in the on-screen study, in

which the majority of patients, more than 97%, had no evidence of disease (NED) at the end of the follow-up without additional therapy and without cases of death by the disease.

Over time, the trend of Tg values decreased by more than 55% in both groups. At the final follow-up, most patients had no evidence of biochemical or structural disease without additional therapy. In the study by Mujammami *et al.*, levels of pre-dose ablative Tg and biochemical response to primary therapy predicted favorable outcomes (7), with the majority of patients with elevated Tg levels and incomplete or indeterminate responses progressing to undetectable levels of Tg without further treatment (7). This has already been observed by Vaisman *et al.* (10), who concluded that patients with incomplete biochemical response may be reclassified as without evidence of disease, without additional therapy beyond suppression of TSH with LT4. Similarly, Momesso *et al.* showed that even patients with indeterminate response to therapy had a good prognosis, with no evidence of structural disease during follow-up, and could be observed conservatively (4, 9, 11, 29). Current second generation Tg assays (0.05-0.1 ng/ml) have shown that patients with low-risk DTC with undetectable baseline Tg rarely recur (5). In this sense, study published in 2016 by Janovsky (1) concluded that an excellent response to treatment can be confirmed by the trend of Tg and US, these being the best follow-up approaches, showing that the use of RRA only to achieve negative levels of Tg for surveillance is not necessary because it is not an isolated value, but the tendency of Tg during follow-up, the determining factor for both (1). Therefore, based on the above, it should be emphasized that the trend of Tg is highly suggestive of being a predictor of disease-free follow-up.

When analyzing the low-risk patients separately, patients with excellent response had lower values of postoperative Tg than patients with indeterminate response. Webb *et al.* (27) examined the predictive value of a single dose of serum Tg immediately prior to RRA as a subsequent disease free state and concluded that this evaluation is an inexpensive tool with a high negative predictive value which could be used to select patients not RRA candidates (15, 27).

The presence of lymph node metastasis at the time of diagnosis was more frequent in those patients with indeterminate response to initial therapy and less frequently in those with excellent response, demonstrating that such presence may negatively interfere in the response to treatment. However, based on current ATA recommendations (15) there is no indication for RRA in low risk patients with up to 5 micro-metastases to lymph nodes. Furthermore, Wang *et al.* demonstrated that properly selected patients, even with affected lymph nodes, should not necessarily receive RRA (30, 31).

It should be noted that the present work has some limitations. As it is a retrospective and non-randomized trial, selection bias based on the assistant physician to perform RRA could occur. However, the basic characteristics are similar in both groups. Furthermore, there were changes in ultrasonod technology and Tg assays as mentioned before that could interfere in initial response to therapy classification, however, the most clinically relevant endpoints which are recurrence and structural incomplete response is less influenced by Tg values. Other important limitation is the follow –up period. As known, the majority of the recurrences occur with the first 2-5 years, however, some of those can occur later on. Further prospective studies and with longer follow-up periods are needed to validate our findings

In conclusion, the present study shows that in low and intermediate risk patients, the treatment with 30mCi of radioiodine for ablation might appear to make a difference in response to therapy, however, when longer follow-up is analyzed, RRA activities at ablation seems to have no advantage over patients who did not undergo RRA with long term outcomes. As a secondary endpoint, in these patients an excellent response to treatment may be assured by the postoperative non-stimulated Tg values analyzed as predictors of disease-free follow-up.

CONFLICT OF INTEREST

No competing interests exist.

REFERENCES

1. Janovsky CC, Maciel RM, Camacho CP, Padovani RP, Nakabashi CC, Yang JH, et al. A Prospective Study Showing an Excellent Response of Patients with Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Who Did Not Undergo Radioiodine Remnant Ablation after Total Thyroidectomy. *European thyroid journal*. 2016;5(1):44-9.
2. Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *Bmj*. 2014;348:g3045.
3. Welsh L, Powell C, Pratt B, Harrington K, Nutting C, Harmer C, et al. Long-term outcomes following low-dose radioiodide ablation for differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(5):1819-25.
4. Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(2):636-42.
5. Nakabashi CC, Kasamatsu TS, Crispim F, Yamazaki CA, Camacho CP, Andreoni DM, et al. Basal serum thyroglobulin measured by a second-generation assay is equivalent to stimulated thyroglobulin in identifying metastases in patients with differentiated thyroid cancer with low or intermediate risk of recurrence. *European thyroid journal*. 2014;3(1):43-50.
6. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):1748-61.
7. Mujammami M, Hier MP, Payne RJ, Rochon L, Tamilia M. Long-Term Outcomes of Patients with Papillary Thyroid Cancer Undergoing Remnant Ablation with 30 milliCuries Radioiodine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(7):951-8.
8. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(12):1317-22.

9. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014;43(2):401-21.
10. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):132-8.
11. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(7):2692-700.
12. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1663-73.
13. Tuttle RM, Sabra MM. Selective use of RRA for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a practical approach to clinical decision making. *Oral oncology*. 2013;49(7):676-83.
14. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1674-85.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
16. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4439-46.

17. Cho YY, Lim J, Oh CM, Ryu J, Jung KW, Chung JH, et al. Elevated risks of subsequent primary malignancies in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. *Cancer*. 2015;121(2):259-68.
18. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2748-53.
19. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(4):240-64.
20. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *Bmj*. 2013;347:f4706.
21. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *European journal of endocrinology*. 2013;169(1):23-9.
22. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffe S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1526-35.
23. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(12):1341-9.
24. Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity (1)(3)(1)I after

either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(7):2693-700.

25. Momesso DP, Vaisman F, Caminha LS, Pessoa CH, Corbo R, Vaisman M. Surgical approach and radioactive iodine therapy for small well-differentiated thyroid cancer. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(1):57-64.

26. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2011;75(1):112-9.

27. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2754-63.

28. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, et al. Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm. *Journal of thyroid research*. 2013;2013:398194.

29. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(8):778-83.

30. Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Nixon IJ, Shaha AR, Shah JP, et al. Role of RRA in the management of incidental N1a disease in papillary thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2015.

31. Wang LY, Ganly I. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management. *Future oncology*. 2016;12(7):981-94.

Table 1: Description of the cohort (n= 189)

	Without RRA (n=102)	Low dose RRA (30mCi) (n=87)	p-value
Age	49 (18-86)	43 (19-80)	0.04
Gender-female	93.1% (n=94)	86.2% (n=75)	0.09
Histology Papillary thyroid cancer	93.1% (n=94)	95.4% (n=83)	0.36
ETE	14.7% (n=15)	29.9% (n=26)	0.01
Multifocality	34.3% (n=35)	39.1% (n=34)	0.54
Size (cm)	1 (0.9-9)	1 (0.3-4.0)	0.21
Vascular invasion	8.8% (n=9)	13.8% (n=12)	0.35
N1	15.7% (n=16)	23% (n=20)	0.26
Post-operative non-stimulated Tg	1.25 (<0.1-34)	0.77 (<0.1-15)	0.59
Undetectable post-operative Suppressed Tg	65.7% (n=67)	49.4% (n=43)	<0.001
Positive Anti-Tg	6.9% (n=7)	8.0% (n=7)	0.78
ATA 2016 risk stratification			
Low	78.4% (n=80)	57.5% (n=50)	0.04
Intermediate	20.5% (n=21)	42.5% (n=37)	
High	1% (n=1)	0	
Median Follow-up (Months)	40.5 (1-488)	49.6 (4-321)	0.63
Recurrence/persistence structural disease	1% (n=1)	1.1% (n=1)	0.55
Additional Therapy	1% (n=1)	2.3% (n=2)	0.59
Response to therapy - first 2 years of follow-up			
Excellent	68.6% (n=70)	81.6% (n=71)	0.08
Indeterminate	26.5% (n=27)	13.8% (n=12)	
Biochemical incomplete	2.9% (n=3)	2.3% (n=2)	
Structural incomplete	2% (n=2)	2.3% (n=2)	
Tg trend over time (suppressed and/or stimulated)			
Decline	67.6% (n=69)	56.3% (n=49)	0.13

Clinical status at final follow-up			
NED without additional therapy	98% (n=100)	98,8% (n=86)	0.59
NED after additional therapy	1% (n=1)	1.2% (n=1)	
Recurrent/persistent of disease after additional therapy	0%	0%	
Recurrent/persistent of disease without additional therapy	1% (n=1)	0%	
Death from disease	0%	0%	

Data are presented percentage (number) or median (range). ETE: microscopic extra thyroid extension, N1: lymph node metastases, Tg: thyroglobulin, Anti-Tg: anti-Tg antibody, ATA: American Thyroid Association, NED: no evidence of disease

Table 2: Response to therapy in low risk patients (n=130) during the first 2 years of follow-up

LOW RISK Patients	Excellent (n=94)	Indeterminate (n=30)	Biochemical Incomplete (n=3)	Structural incomplete (n=3)	p-value
Age (years)	44.5 (20-86)	45.5 (26-76)	42 (32-57)	53 (39-79)	0.61
Gender-female	89.4% (n=84)	90% (n=27)	100% (n=3)	100% (n=3)	0.72
Histology					
Papillary thyroid cancer	91.5% (n=86)	94.3% (n=33)	100% (n=3)	100% (n=3)	0.88
Post operative non stimulated Tg	0.1 (<0.1-3.4)	1.0 (<0.1-3.0)	N/A	N/A	<0.001
Size (cm)	2.0 (0.1-9.0)	1.0 (0.2-6)	1.7 (x-2.0)	1.2 (1.1-1.4)	0.78
N1	7.4% (n=7)	13.3% (n=4)	0%	66.7% (n=2)	0.04
RRA	43.6% (n=41)	26.7%% (n=8)	0%	33.3% (n=1)	0.24

Data are presented as percentage (number) or median (range). Tg: thyroglobulin, N1: lymph node metastases, RRA: radioiodine, N/A: non available

Table 3: Response to therapy in intermediate risk patients (n=58) during the first 2 years of follow-up

Intermediate Risk Patients	Excellent (n=46)	Indeterminate (n=9)	Biochemical Incomplete (n=2)	Structural Incomplete (n=1)	p-value
Age (years)	42 (18-69)	36 (34-43)	34.5(19-50)	59	0.016
Gender-female	91.9% (42)	66.6% (n=6)	100% (n=2)	100% (n=1)	0.48
Histology Papillary thyroid cancer	97.8% (n=45)	100% (n=9)	100% (n=2)	100% (n=1)	0.96
Post operative non stimulated Tg	<0.1 (<0.1-0.5)	0.1 (<0.1-0.2)	1.4	3	<0.01
ETE	69.6% (n=32)	55.5% (n=5)	100% (n=2)	100% (n=1)	0.89
Size (cm)	2.1 (1.0-4.7)	2.3 (2.1-3.0)	1.5 (0.6-2.4)	1.4	0.92
N1	37% (n=17)	22.2% (n=2)	50% (n=1)	0%	0.80
RRA	65.2% (n=30)	44.4% (n=4)	50% (n=1)	100% (n=1)	0.66

Data are presented as percentage (number) or median (range). Tg: thyroglobulin, N1: lymph node metastases, RRA: radioiodine

Table 4: Clinical characteristics of differentiated thyroid cancer patients with incomplete response to therapy within the first 2 years of follow-up (biochemical or structural)

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7	Pt8	Pt9
Age (years)	79	53	39	57	42	32	59	50	19
Gender	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Histology	PTC	PTC	PTC	PTC	PTC	PTC	PTC	PTC	PTC
Size (cm)	1.1	1.2	1.4	1.7	2.0	x	1,4	2,4	0,6
pN1	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes
ATA risk	low	low	low	low	low	low	intermediate	intermediate	intermediate
Radioiodine	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes
Response to therapy	SI	SI	SI	BI	BI	BI	SI	BI	BI
Additional Therapy	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Yes
Time to additional Therapy	x	18	120	x	x	x	x	x	34
Tg trend overtime	decline	decline	decline	decline	decline	decline	stable	stable	increase
Follow-up (months)	20	18	384	16	28	139	12	23	39
Status at final follow-up	PD	NED-AT	NED-AT	NED	NED	NED	NED	NED	NED - AT

F: female, SI: structural incomplete, BI: biochemical incomplete, PD: persistent of disease, NED-AT: no evidence of disease- additional therapy, NED: no evidence of disease