

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/02/2019.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

FACULDADE DE MEDICINA

DIEGO PETROCELLI

Revisão Sistemática e Metanálise da Eficácia da Pesquisa de Corpo Inteiro pré-dose terapêutica com ^{131}I em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2018



DIEGO PETROCELLI

Revisão Sistemática e Metanálise da Eficácia da Pesquisa de Corpo Inteiro pré-dose terapêutica com ^{131}I em indivíduos com Carcinoma Diferenciado da Tireoide

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Petrocelli, Diego.

Revisão sistemática e metanálise da eficácia da pesquisa de corpo inteiro pré-dose terapêutica com ^{131}I em indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide / Diego Petrocelli.
- Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Vânia dos Santos Nunes Nogueira
Capes: 40101061

1. Tireoide - Câncer. 2. Tireoidectomia. 3. Medicina nuclear. 4. Detectores nucleares de corpo inteiro. 5. Radioisótopos do iodo. 6. 3-Iodobenzilguanidina. 7. Iofetamina. 8. Terapêutica.

Palavras-chave: câncer diferenciado de tireoide; dose ablativa com ^{131}I ; pesquisa de corpo inteiro com ^{123}I ou ^{131}I .

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Vânia dos Santos Nunes Nogueira, pela oportunidade e confiança. Agradeço por toda ajuda e por ter acreditado em mim e neste trabalho. Registro aqui o meu muitíssimo obrigada. Sem seu apoio esta conquista não seria possível.

À Prof.^a Dr.^a Gláucia Maria F. da Silva Mazeto pela sua participação na banca do exame de qualificação e defesa. Agradeço pelas suas observações, todas de grande importância para o fechamento deste trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Sônia Marta Moriguchi por todo o auxílio acadêmico. Agradeço por todas as considerações do exame de qualificação e orientação durante todo processo, que permitiram que este trabalho amadurecesse.

Ao Prof. Dr. Leonardo P. dos Santos Fernandes pela sua participação na banca do exame de defesa. Agradeço todas as considerações que fizeram engrandecer o trabalho.

A todos funcionários e amigos do Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Botucatu por contribuírem com experiências e toda amizade ao longo desses anos

Ao Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB) e à Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), por disponibilizar suas instalações e serviços.

Ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica.

A minha companheira e amiga Nadine Maués pela paciência, compreensão e apoio em todos os momentos.

Aos meus pais Eduardo e Rosana, ao meu irmão Vinícius e a toda minha família por todo incentivo e postarem credibilidade a mim.

RESUMO

Introdução: apesar de existirem controvérsias, alguns serviços utilizam a pesquisa de corpo inteiro (PCI) com ^{131}I previamente a dose terapêutica com esse radionuclídeo no tratamento dos cânceres diferenciados da tireoide (CDT). Os defensores dessa conduta argumentam uma melhor otimização da dose ablativa, e os contrários afirmam que essa PCI poderia ocasionar o “efeito *stunning*”, caracterizado pela redução da captação tecidual do ^{131}I no tratamento com a dose ablativa, comprometendo com isso o tratamento e o prognóstico desses indivíduos. **Objetivo:** avaliar se a PCI com ^{131}I , pré-dose ablativa, interfere na eficácia da dose terapêutica de iodo quanto a remissão da doença após a tireoidectomia total ou quase total em indivíduos com CDT. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura na qual foram incluídos estudos controlados randomizados, não randomizados e observacionais, nos quais os pacientes estavam em pós-operatório de tireoidectomia total ou subtotal devido um dos CDT, e foram alocados a um dos dois grupos: PCI diagnóstica com ^{131}I realizada antes da dose terapêutica com ^{131}I (intervenção), ou a PCI realizada com ^{123}I antes da dose ablativa, ou não realização da PCI diagnóstica antes da dose terapêutica (ambos controle). O desfecho principal foi a remissão da doença avaliada pela taxa de sucesso ablativo em pelo menos seis meses de seguimento. **Resultados:** depois de realizadas as pesquisas nas bases eletrônicas Embase (1980–25/04/2017), Pubmed (1966–25/04/2017), CENTRAL (Registro de Ensaios Controlados da colaboração Cochrane) (25/04/2017) e Biblioteca Virtual da Saúde (1982–25/04/2017) foram identificadas 3005 referências. Dois revisores avaliaram independentemente os títulos e os resumos identificados pela pesquisa bibliográfica, e desses trabalhos, 23 eram potencialmente elegíveis, e por isso foram selecionados para leitura na íntegra. Foram incluídos 12 estudos, sendo quatro prospectivos e oito retrospectivos. Os primeiros envolveram 176 pacientes e os últimos 1241 indivíduos. Nos quatro estudos prospectivos, a taxa de sucesso ablativo em seis meses foi de 86% no grupo intervenção e 87% no controle, a metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RR 1,02; IC: 0.92,1.13, $p=0.66$, $I^2=0\%$). Dentre os estudos observacionais, quatro estudos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, e em três o grupo controle teve uma taxa de sucesso ablativo significativamente maior. **Conclusão:** com uma qualidade da evidência baixa, dentre os estudos prospectivos não houve diferença significativa quanto a taxa de sucesso ablativo em pacientes que realizaram a PCI com ^{131}I pré-dose ou a fizeram com ^{123}I ou não fizeram essa PCI diagnóstica. Dentre os estudos observacionais, em três estudos os indivíduos que realizaram a PCI com ^{131}I pré-dose tiveram uma redução

significativa na taxa de sucesso ablativo em seis meses de seguimento, enquanto que em quatro estudos não houve diferença significativa entre os grupos.

Descritores: câncer diferenciado de tireoide, pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I ou ^{123}I , dose ablativa com ^{131}I

ABSTRACT

Introduction: Although being controversial, some services use Whole Body Imaging (WBI) with ^{131}I prior to the ablative dose with this radiopharmaceutical in the treatment of differentiated thyroid cancers (DTC). Proponents of this approach argue for a better optimization of the ablative dose, and opponents argue that this WBI could lead to the "stunning effect" characterized by reduced tissue uptake of ^{131}I in ablative dose treatment, thereby compromising treatment and prognosis of these individuals. **Objective:** To evaluate whether WBI with ^{131}I , ablative pre-dose, interferes with the efficacy of the therapeutic dose of iodine as remission of the disease after total or near total thyroidectomy in individuals with DTC. **Methodology:** A systematic review of the literature was conducted in which randomized, non-randomized and observational studies were included in which the patients were in the late postoperative period of total or subtotal thyroidectomy due to one of the DCT and were assigned the diagnostic WBI with I^{131} before the ablative dose (intervention) or they performed WBI with ^{123}I before the ablative dose, or non-performance of the diagnostic WBI (directly ablative dose with ^{131}I) (control). The primary outcome was disease remission assessed by the ablative success rate at least six months after follow-up. **Results:** After performing the searches in the following electronic databases Embase (1980-25/04/2017), Pubmed (1966-25/04/2017), CENTRAL (Cochrane Controlled Trials Register) (04/25/2017) and Virtual Health Library (1982-25 /04/2017), we identified 3005 references. Two reviewers independently assessed the titles and abstracts identified by the literature search, and of these, 23 were potentially eligible, and they were selected for reading in full. Twelve studies were included: four are prospective and eight retrospective. In the four prospective studies, the ablative success rate at six months was 86% in the intervention group and 87% in the control, the meta-analysis showed no significant difference between the groups (RR 1.02, CI 0.92,1.13, $p = 0.66$, $I^2 = 0\%$). Among the observational studies, four studies did not present significant differences between the groups, and in three the control group had a significantly higher ablative success rate. **Conclusion:** With a low quality of evidence, among the prospective studies there was no significant difference in the ablative success rate in patients who underwent pre-dose PCI with ^{131}I or performed it with ^{123}I or did not have this diagnostic PCI. Among observational studies, in three studies, individuals who performed pre-dose PCI with ^{131}I had a significant reduction in ablative success rate at six months of follow-up, whereas in four studies there was no significant difference between groups.

Keywords: Differentiated Thyroid Cancer, Whole Body Imaging with ^{131}I or ^{123}I , ablative dose with ^{131}I

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre os grupos dos artigos prospectivos e retrospectivos analisados	23
Tabela 2 - Risco de viés para cada domínio dos estudos observacionais.....	30
Tabela 3 - Apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE do principal desfecho estudado: taxa de sucesso ablativo.	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática	20
Figura 2 - Resultado apresentado em porcentagem sobre o julgamento dos revisores para cada item do risco de viés dos estudos incluídos	28
Figura 3 - Sumário da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído	28
Figura 4 - Metanálise da taxa de sucesso ablativo dos estudos prospectivos.....	31
Figura 5 - Metanálise da taxa de sucesso ablativo dos estudos retrospectivos	32

SUMÁRIO

1	Introdução.....	11
2	Hipótese.....	14
3	Objetivo.....	15
4	Metodologia.....	16
4.1	Critério de Elegibilidade.....	16
4.2	Estratégia de Busca (Apêndice 1).....	17
4.3	Seleção dos Estudos.....	17
4.4	Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência (Apêndice 2).....	17
4.5	Síntese e análise de dados – Metanálise.....	18
4.6	Qualidade da Evidência.....	19
5	Resultados.....	20
5.1	Seleção de Estudos.....	20
5.2	Estudos incluídos (Tabela 1).....	21
6	Risco de viés dos estudos incluídos.....	27
6.1	Estudos Prospectivos (Figura 2 e 3).....	27
6.2	Estudos Retrospectivos (Tabela 2).....	29
7	Metanálise.....	31
7.1	Avaliação da Qualidade de Evidência de acordo com o Grade (Tabela 3).....	33
8	Discussão.....	34
9	Conclusão.....	37
10	Referências.....	38
	Apêndice 1.....	44
	Apêndice 2.....	47
	Anexo 1.....	50

10 Referências

1. Davies L, Welch HG. in the United States , 1973-2002. 2012;295(18).
2. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1990;70(4):826–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180977>
3. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program, 1997–2008. 2013;23(6):748–57.
4. Chen L, Zhu Y, Zheng K, Zhang H, Guo H, Zhang L, et al. The presence of cancerous nodules in lymph nodes is a novel indicator of distant metastasis and poor survival in patients with papillary thyroid carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2017;0(0):0. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-017-2345-2>.
5. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. Head Neck. 2014;36(10):1391.
6. Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastasis to the Thyroid Gland: A Critical Review. Ann Surg Oncol [Internet]. 2016;1–7. Available at: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5683-4>.
7. Câncer de Tireóide - - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2018]. Available at: <https://www.endocrino.org.br/cancer-de-tireoide/>
8. Ward LS, Assumpção LVM. Câncer diferenciado da tiróide: fatores prognósticos e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48(1).
9. Rosário PW, Ward LS, Carvalho G a, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;4(57):240–64.
10. Up F, In P, Carcinomas T, Follicular OF. Dos Carcinomas Diferenciados Da Tiróide.

11. Stuschke M, Stiiben G, Sauerwein W, Sack H. Differentiated Thyroid Cancer. 1996;(614):172–80.
12. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MGM, Marone MMS. Tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide com iodo-131: intervenções para aumentar a dose absorvida de radiação. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(3):341–9.
13. Cho D, Choi KH. 1162Pserum Thyroglobulin Levels After Reoperation for Nodal Recurrence in Patients Who Underwent Total Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma (Ptc). *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(suppl_4):iv404-iv404. Available at: <https://academic.oup.com/annonc/annonc/article/2241866/1162P%3Cbreak>
14. Urhan M, Dadparvar S, Mavi A, Houseni M, Chamroonrat W, Alavi A, et al. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: A comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(7):1012–7.
15. Muraret JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine- 131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39(9):1546–50.
16. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1895–902.
17. Rosário PWS, Rezende LL, Maia FFR, Fagundes TA. Cause Stunning When the Ablative Dose is. 2005;49:420–4.
18. 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* [Internet]. 2016;26(1):1–133. Available at: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
19. Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J. The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq 131I. *Eur J Nucl*

- Med. 2002;29(11):1421–7.
20. Amin A, Amin M, Badwey A. Stunning phenomenon after a radioactive iodine-(1)(3)(1)I diagnostic whole-body scan: Is it really a point of clinical consideration? *Nucl Med Commun.* 2013;34(1473–5628 (Electronic)):771–6.
 21. Higgins JPT, Green S (Sally E, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Wiley-Blackwell; 2008. 649 p.
 22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 21 de julho de 2009 [citado 21 de fevereiro de 2017];6(7):e1000100. Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
 23. Sterne JAC, Higgins JPT RB. ROBINS-I tool - Risk of bias in non-randomized studies - of interventions [Internet]. 2014 [citado 21 de fevereiro de 2017]. Available at: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home>
 24. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
 25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y SH. GRADE: What is “Quality of Evidence” and Why is It Important to Clinicians?-- 《Chinese Journal of Evidence-Based Medicine》 2009年02期. *Chinese J Evid Based Med* [Internet]. 2009 [citado 21 de fevereiro de 2017];9:133–7. Available at: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZZXZ200902009.htm
 26. Sisson JC, Avram AM, Lawson SA, Gauger PG, Doherty GM. The so-called stunning of thyroid tissue. *J Nucl Med.* setembro de 2006;47(9):1406–12.
 27. Ali N, Sebastian C, Foley RR, Murray I, Canizales AL, Jenkins PJ, et al. The management of differentiated thyroid cancer using 123I for imaging to assess the need for 131I therapy. *Nucl Med Commun.* fevereiro de 2006;27(2):165–9.
 28. Nostrand D Van, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, et al. The Utility of

- Radioiodine Scans Prior to Iodine 131 Ablation in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. 2009;19(8).
29. Man S, Mun A. Effect of a Diagnostic Dose of 185 MBq 131 I on Postsurgical Thyroid Remnants. 2000;41(12):83–5.
 30. Cohen JB, Kalinyak JE, McDougall IR. Clinical implications of the differences between diagnostic 123I and post-therapy 131I scans. Nucl Med Commun. fevereiro de 2004;25(2):129–34.
 31. Kalinyak JE, McDougall IR. Whole-body scanning with radionuclides of iodine, and the controversy of “thyroid stunning”. Nucl Med Commun. setembro de 2004;25(9):883–9.
 32. Woolfenden JM. Thyroid Stunning Revisited. :1403–6.
 33. Koutsikos JB. Stunning after I-131 Diagnostic Whole-Body Scanning: Is There any Impact in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer? 2012;
 34. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: Evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123I. Eur J Nucl Med. 2002;29(6):783–8.
 35. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med. 1998;25(3):242–6.
 36. Silberstein EB. Comparison of Outcomes After 123 I Versus 131 I Preablation Imaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma. 2007;1043–6.
 37. El-Saban K, Al-Sakhri H, Al-Zahrani A. Effect of stunning of diagnostic 131-iodine doses on ablative doses for differentiated thyroid cancer patient’s outcome. J Solid Tumors [Internet]. 2013;3(6):11–9. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370106527>
 38. Hu YH, Wang PW, Wang ST, Lee CH, Chen HY, Chou FF, et al. Influence of i

- diagnostic dose on subsequent ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: discrepancy between the presence of visually apparent stunning and the impairment of successful ablation. *Nucl Med Commun.* 2004;25(8):793–7.
39. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The Nonimpact of Thyroid Stunning: Remnant Ablation Rates in 131 I-Scanned and Nonscanned Individuals. 2015;86(November):3507–11.
 40. Park H.M., Orrin W, Edmondson JW, Richard B, Manatunga A, AM. Influence of Diagnostic Radioiodines on the Dose of Iodine-131 Uptake of Ablative. 1994;4(1).
 41. Verburg FA, Verkooijen RBT, Stokkel MPM, Van Isselt JW. The success of 131I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq 131I. *NuklearMedizin* [Internet]. 2009;48(4):138–42. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355282891>
 42. Yap BK, Murby B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic 131I activity in differentiated thyroid cancer: Refuting thyroid-stunning effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2433–40.
 43. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga a. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid.* 1994;4(1):49–54.
 44. Rahman GA. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. *Oman Med J.* 2011;26(1):56–8.
 45. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* [Internet]. 1987;28(12):1888–91. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L18017100>
 46. Barbosa MM, Sá GM de, Lima RRM de A, Kligerman J, Farias TP de, Chagas MJ. Carcinoma papilífero de alto risco da glândula tireóide: influência dos fatores prognósticos em 126 pacientes. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2001;397–400. Available

at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912001000600002&lang=pt

47. Sapienza MT, Coelho B, Okamoto MRY, LN F, Marques TW, Ono CR, et al. Avaliação experimental do atordoamento da tireóide em camundongos. Radiol Bras [Internet]. 2001;34(6):333–6. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/%5Cn/rb/v34n6/7665.pdf>
48. Tecnécio-m O. Radiotraçadores. Soc Bras Cardiol. 2006;86:14–5.