



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

KAROLINE LOPES SILVA

Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: estudo de coorte retrospectivo.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. GLAUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO

**Botucatu
2024**

KAROLINE LOPES SILVA

Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: estudo de coorte retrospectivo.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. GLAUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO

Botucatu
2024

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

Silva, Karoline Lopes.

Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto : estudo de coorte retrospectivo / Karoline Lopes Silva. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Glaucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Capes: 40101061

1. Câncer papilífero da tireoide. 2. Prognóstico.
3. Radioisótopos do iodo. 4. Estudos de coortes.

Palavras-chave: Câncer Papilífero da Tireoide; Prognóstico; Radioisótopos do Iodo.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE KAROLINE LOPES SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de novembro do ano de 2024, às 08:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de KAROLINE LOPES SILVA, intitulada **Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: estudo de coorte retrospectivo**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. GLAUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. FERNANDA BOLFI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LEONARDO PARR DOS SANTOS FERNANDES (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada _ _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. GLAUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO



Documento assinado digitalmente

GLAUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO

Data: 28/11/2024 09:33:04-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra primeiramente à Deus, força maior que me impulsiona e sustenta diariamente.

À minha amada mãe, Adriana, exemplo de amor incondicional e garra, que sempre me apoiou, incentivou e nunca mediu esforços para me proporcionar o melhor.

Aos meus irmãos, Matheus e Rafaella, exemplos de coragem e determinação, que me ensinaram sobre cumplicidade, compartilhamento, perdão e reconciliação.

Aos meus avós, José Miguel (in memoriam), Antônio (in memoriam), Yolanda (in memoriam) e Aparecida, por me transmitirem valores que levarei para o resto da vida.

À minha tia Andrea, exemplo de dedicação e sucesso, que sempre esteve ao meu lado e a quem tenho como referência.

À minha tia Eliana, minha madrinha, exemplo de entrega e generosidade.

Ao meu noivo, Guilherme, presente em todos os momentos, paciente e companheiro, que apoiou minhas escolhas e compreendeu meus momentos de ausência.

Às minhas grandes amigas, Nathalia e Airi, que sempre acreditaram em mim mais do que eu mesma, e que sempre torceram genuinamente pelo meu sucesso e vibraram cada conquista ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

À querida Professora Doutora Glaucia M. F. S. Mazeto, a quem tanto admiro e tenho como inspiração, agradeço por me aceitar como orientanda, por incentivar meus planos, por prontamente apoiar meu trabalho e pela maestria com a qual contribuiu para minha formação como mestre e endocrinologista. Sou grata pelas oportunidades que me proporcionou e por tudo o que me ensinou, que me possibilitou desenvolver e concluir esta jornada com mais admiração e domínio pela especialidade. Obrigada pelos valiosos ensinamentos. Foi uma honra ter sido sua orientanda.

Aos meus queridos amigos e colegas de residência, Tayná Moreina e Rodrigo M. Regatieri, que me presentearam com o seu convívio, dividiram comigo essa caminhada, tornaram meus dias de residência mais leves e alegres, e que sempre me incentivaram, ofereceram ombros reconfortantes e proporcionaram sorrisos diários. Guardarei ambos sempre em meu coração com muita ternura e carinho.

À minha família e amigos citados na dedicatória, e à minha segunda família - Cleide, Isabela, Juliana e Clodoaldo - agradeço por todo o acolhimento, apoio e torcida nos últimos anos que foram tão importantes para minha formação e evolução pessoal e profissional.

À querida Professora Doutora Fernanda Bolfi, por ser exemplo de acolhimento e amor pelos pacientes, por não medir esforços para ajudar aos residentes com suas angústias diárias, e por tudo que me ensinou como preceptora, dentro e fora da endocrinologia. Seus ensinamentos foram valiosos não apenas para minha formação acadêmica, mas, especialmente, para minha vida.

Aos residentes de endocrinologia do HC-Unesp - Aluah Ribeiro, Silvia Helena Millego, Camilla Toledo, Maria Catarino Simões, Mauricio Del Bianco, Gabriela Alves - por partilharem essa jornada, dividirem conhecimentos e momentos de aconchego.

À interna Leticia Barreto, por sua valiosa ajuda na coleta de dados, e pelas reuniões em que sempre trouxe leveza e alegria, tornando esse trabalho menos árduo.

Ao Professor José Eduardo, pelo suporte nas análises estatísticas.

À equipe de preceptores da Endocrinologia do HC-Unesp, que tenho orgulho de ter como referência na minha formação como endocrinologista, por contribuírem para a minha formação como especialista, por toda a ajuda, paciência, pelo exemplo de seriedade e responsabilidade. Tenho plena convicção que a base construída junto de vocês é sólida e fundamentada em princípios éticos bem estabelecidos. Minha eterna gratidão.

O sucesso de hoje é fruto de muito esforço, dedicação, e, principalmente, apoio incondicional de todos vocês.

EPÍGRAFE

“Se vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) vem apresentando aumento de incidência e, embora evolua com baixa mortalidade, cursa com persistência/recorrência em número considerável de casos. Os benefícios da radioiodoterapia (RIT) após realização da tireoidectomia total (TT) são bem documentados, e tem suas indicações definidas. Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-TT tem impacto na evolução dos pacientes, e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para administração de RIT após a cirurgia.

Objetivos: Avaliar, em pacientes com CPT de risco de recorrência (RR) intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia no desfecho dos casos. **Metodologia:**

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, no qual foram avaliados 163 pacientes com CPT de RR intermediário ou alto, submetidos à terapia TT + RIT, acompanhados em um hospital terciário do sudeste do Brasil. Os pacientes foram categorizados em dois grupos com base no intervalo entre TT e RIT, sendo um grupo precoce (intervalo < 4 meses, n = 59) e um grupo tardio (intervalo ≥ 4 meses, n = 104). A principal variável de interesse foi o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado foi a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial. Também foram considerados: presença de resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação ambulatorial, tempo de sobrevida livre da doença, além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas para identificar fatores associados aos desfechos. **Resultados:** Não foram observadas diferenças entre os grupos < e ≥4 meses com relação aos desfechos resposta terapêutica excelente em 1 ano [24 (40,7%) *versus* (vs) 50 (48,1%); p=0,3619], resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação [20 (33,8%) vs 35 (33,6%); p=0,97], tempo de sobrevida livre da doença (34,03±48,63 vs 51,33±55,92 meses; p=0,076) ou resposta excelente à terapia na última avaliação [36 (61,0%) vs 60 (57,7%); p=0,6784]. Resultados semelhantes foram observados após análise de subgrupo de casos com RR

intermediário ou alto. As curvas de Kaplan-Meier também não mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$). A presença de tireoidite de Hashimoto [*odds ratio* (OR)= 0,292; intervalo de confiança 95% (IC95%): 0,105 – 0,808; $p = 0,0178$] e os níveis de primeira tireoglobulina estimulada (OR= 0,987; IC95%: 0,975 – 0,999; $p = 0,0332$), de forma negativa, e a ausência de metástases linfonodais ao diagnóstico (OR= 4,566; IC95%: 1,868 – 11,162; $p = 0,0009$), de forma positiva, foram preditores de resposta terapêutica excelente em 1 ano. A presença de metástases linfonodais ao diagnóstico foi preditora de resposta incompleta durante o seguimento (OR= 3,222; IC95%: 1,193 – 8,702; $p = 0,021$), assim como a dose acumulada de RIT (OR= 1,014; IC95%: 1,004 – 1,025; $p = 0,0064$). Por sua vez, resposta excelente em 1 ano (OR= 6,676; IC95%: 2,115 – 21,071; $p = 0,0012$) e ausência de resposta incompleta durante o seguimento (OR= 0,147; IC95%: 0,045 – 0,477; $p = 0,0014$) foram preditoras de resposta excelente na última consulta. **Conclusão:** Neste estudo com pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com tireoidectomia total e radioiodoterapia, o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas não influenciou na evolução dos casos.

Palavras-chave: Câncer Papilífero da Tireoide; Prognóstico; Radioisótopos do Iodo.

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid carcinoma (PTC) has shown an increase in incidence and, although it has a low mortality rate, it shows persistence/recurrence in a considerable number of cases. The benefits of radioiodine therapy (RAI) after total thyroidectomy (TT) are well documented, and their indications are defined. However, it is still unclear whether the timing of the first RAI after TT has an impact on patient outcomes, and there are no definitive recommendations in the major current guidelines regarding the optimal timing for RAI administration after surgery. **Objectives:** To evaluate, in patients with intermediate or high-risk PTC, treated with TT and RAI, whether the time between these two therapeutic approaches impacts outcomes. **Methodology:** This is a retrospective cohort study in which 163 patients with intermediate or high-risk PTC, treated with TT + RAI therapy, were followed at a tertiary hospital in southeastern Brazil. Patients were categorized into two groups based on the interval between TT and RAI: an early group (interval < 4 months, n = 59) and a late group (interval $\geq$ 4 months, n = 104). The main variable of interest was the time interval between TT and RAI. The main outcome considered was the presence of an excellent therapeutic response at 1 year after the initial treatment. The following were also considered: the presence of an incomplete response at any time between 1 year post-RAI and the last evaluation, disease-free survival time, and excellent response to therapy at the last patient assessment. Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors associated with outcomes. **Results:** No differences were observed between the <4 months and $\geq$ 4 months groups regarding the outcomes of excellent therapeutic response at 1 year [24 (40.7%) versus (vs) 50 (48.1%); p=0.3619], incomplete response at any time between 1 year post-RAI and the last evaluation [20 (33.8%) vs 35 (33.6%); p=0.97], disease-free survival time (34.03 $\pm$ 48.63 vs 51.33 $\pm$ 55.92 months; p=0.076), or excellent response to therapy at the last evaluation [36 (61.0%) vs 60 (57.7%); p=0.6784]. Similar results were observed after a subgroup analysis of intermediate- or high-risk cases. Kaplan-Meier curves also showed no

statistically significant differences in outcomes ($p > 0.05$). The absence of Hashimoto's thyroiditis [odds ratio (OR)= 0.292; 95% confidence interval (CI): 0.105 – 0.808; $p = 0.0178$], absence of lymph node metastases at diagnosis (OR= 4.566; 95% CI: 1.868 – 11.162; $p = 0.0009$), and initial stimulated thyroglobulin levels (OR= 0.987; 95% CI: 0.975 – 0.999; $p = 0.0332$) were predictors of a favorable therapeutic response at 1 year. The presence of lymph node metastases was a predictor of an incomplete response during follow-up (OR= 3.222; 95% CI: 1.193 – 8.702; $p = 0.021$), as was the cumulative dose of RAI (OR= 1.014; 95% CI: 1.004 – 1.025; $p = 0.0064$). In turn, an excellent response at 1 year (OR= 6.676; 95% CI: 2.115 – 21.071; $p = 0.0012$) and absence of incomplete response during follow-up (OR= 0.147; 95% CI: 0.045 – 0.477; $p = 0.0014$) were predictors of an excellent response at the last consultation. **Conclusion:** In this study with intermediate- or high-risk PTC patients, treated with total thyroidectomy and radioiodine therapy, the time gap between these two therapeutic approaches did not influence clinical outcomes.

Keywords: Iodine Radioisotopes; Prognosis; Thyroid Cancer, Papillary.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
PERGUNTA DA PESQUISA	9
HIPÓTESE	10
JUSTIFICATIVA	11
FINALIDADE DA PESQUISA / IMPACTO POTENCIAL DO ESTUDO	12
OBJETIVOS	13
Objetivo geral	13
Objetivos específicos	13
MATERIAL E MÉTODOS	14
Delineamento	14
Pacientes	14
Critérios de inclusão	15
Critérios de exclusão	15
Cálculo amostral	15
Principais variáveis de interesse e desfechos avaliados	15
Metodologia laboratorial	16
Análise ética	16
Análise estatística	16
RESULTADOS	18
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÕES	43
CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	54

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais frequente, apesar de ser uma doença relativamente rara. Representa cerca de 2,2% dos novos casos de doença maligna diagnosticados e afeta mais frequentemente mulheres do que homens, preferencialmente na faixa etária entre 25 e 65 anos (Edwards *et al.*, 2002; Perros *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016; Maniakas *et al.*, 2018; INCA, 2019; Sung *et al.*, 2021). Sua incidência anual é baixa, porém vem se elevando nos últimos anos, adquirindo relevância epidemiológica. Para 2024, a estimativa de novos casos de câncer de tireoide nos Estados Unidos é de aproximadamente 44.000 (SEER, 2024). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que, para cada ano do triênio 2023 a 2025, ocorrerão 16.660 novos casos de câncer de tireoide no Brasil. Desses casos, 2.500 afetarão homens e 14.160, mulheres, com 2,33 novos casos para cada 100 mil homens e 12,79 para cada 100 mil mulheres. O câncer de tireoide é classificado como a sétima neoplasia mais comum no país, excluindo-se os tumores de pele não melanoma. Entre mulheres, esta neoplasia é o quinto câncer mais frequente, alcançando a terceira posição nas regiões Sudeste e Nordeste do país em termos de frequência (INCA, 2023).

Cerca de 90% ou mais dos carcinomas tireoidianos se originam das células foliculares. Estes podem ser categorizados em cinco grupos histológicos: carcinoma pouco diferenciado, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilífero e seus subtipos, carcinoma folicular e seus subtipos, e carcinoma oncocítico (Baloch *et al.*, 2022). Os três últimos grupos são genericamente classificados como carcinomas diferenciados de tireoide (CDT), que correspondem a cerca de 94% das neoplasias malignas de tireoide (DeGroot *et al.*, 1996). Dessa forma, o CDT é a neoplasia endócrina de maior prevalência no mundo (Fagin *et al.*, 2016; WHO, 2022). Entre os CDT, o mais frequente, responsável por cerca de 80% dos casos, é o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) (DeGroot *et al.*, 1990; Kitabara and Sosa, 2020).

Dentre os CPT, encontram-se os seguintes subtipos histopatológicos: clássico, folicular (infiltrativo), oncocítico, esclerosante difuso, células altas, hobnail, sólido, de células colunares, Whartin-like, células claras, fasciite-like e macrofolicular (Baloch *et al.*, 2022). Cada um desses subtipos apresenta fenótipo

diferenciado, com taxas de morbidade e mortalidade variáveis (Baloch *et al.*, 2022).

O CPT, em geral, apresenta bom prognóstico, com sobrevida prolongada, superior a 95% em 10 anos (Hay *et al.*, 2002). Apesar da evolução satisfatória, cerca de 20% dos pacientes apresentam persistência ou recorrência da doença, sendo que 5% desenvolvem doença metastática à distância, com curso mais agressivo e pior evolução (Rouxel *et al.*, 2004; Hamy *et al.*, 2004). Os pacientes que evoluem com pior prognóstico caracterizam-se por idade superior a 45 anos, com presença de lesões aderentes às estruturas adjacentes, com metástases invasivas cervicais ou à distância, com invasão vascular, e/ou que apresentam subtipos histológicos mais agressivos, como a variante de células altas ou colunares (Mazzaferri, 1999).

Assim, os pacientes com CPT necessitam ser adequadamente avaliados para que a abordagem terapêutica seja proporcional ao risco da doença. Essa avaliação é normalmente realizada com o auxílio de sistemas de estadiamento, inicial e dinâmico do tumor (Robbins e Schlumberger, 2005; Haugen *et al.*, 2016; Chinese Society of Nuclear Medicine, 2021).

O estadiamento inicial compreende a avaliação quanto ao risco de morte, pela *American Joint Committee on Cancer-AJCC* (Amin *et al.*, 2017; Tabela 1), e quanto ao risco de recorrência, pela *American Thyroid Association-ATA* (Haugen *et al.*, 2016).

O sistema de classificação da AJCC se baseia na sigla mnemônica TNM, que se refere ao tamanho tumoral, à extensão para os linfonodos e à presença de metástases à distância, incorporando ainda a idade ao diagnóstico. É conhecido no mundo todo e amplamente utilizado para prever a mortalidade relacionada à doença em longo prazo e, conseqüentemente, determinar o prognóstico e planejar o tratamento. A mortalidade específica para cada estadiamento pode variar, mas estimam-se, em 5 a 10 anos, percentuais aproximados inferiores a 1% no estadiamento I, entre 1 e 2% no estadiamento II, entre 2 e 5% no estadiamento III, e valores que podem ser superiores a 50% dentro do espectro do estadiamento IV ((Amin *et al.*, 2017; Haugen *et al.*, 2016).

A classificação da ATA quanto ao risco de recorrência categoriza os pacientes em grupos, com baixo, intermediário ou alto risco (Tabela 2; Haugen *et al.*, 2016). O estadiamento inicial, embora extremamente útil, não contempla

a resposta do paciente ao tratamento, nem tão pouco as intercorrências ao longo do seu seguimento. Nesse sentido, os últimos *guidelines* da ATA recomendaram a utilização de um novo sistema de estadiamento dinâmico, baseado na resposta à terapia (Haugen *et al*, 2016), no qual são previstas quatro respostas possíveis: excelente, indeterminada, bioquímica incompleta e estrutural incompleta (Tabela 3; Haugen *et al*, 2016). Esse novo sistema tem se mostrado útil em prever a evolução dos casos quanto à recorrência e *status* da doença na última consulta (Colenci *et al*, 2022), desfechos talvez mais adequados do que a mortalidade em si, no caso do CPT.

Tabela 1. Estadiamento dos carcinomas diferenciados de tireoide, segundo o sistema de classificação da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM*, 8ª edição (2017).

Idade de diagnóstico	T	N	M	Estágio
< 55 anos	Qualquer T	Qualquer N	M0	I
	Qualquer T	Qualquer N	M1	II
≥ 55 anos	T1	N0/Nx	M0	I
	T1	N1	M0	II
	T2	N0/Nx	M0	I
	T2	N1	M0	II
	T3a/T3b	Qualquer N	M0	II
	T4a	Qualquer N	M0	III
	T4b	Qualquer N	M0	IVA
	Qualquer T	Qualquer N	M1	IVB

Fonte: adaptado de “AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017”. T: tumor primário; N: metástases linfonodais; M: definição de metástase à distância.

Tabela 2. Sistema de classificação de risco de recorrência para os carcinomas diferenciados de tireoide, segundo a *American Thyroid Association* - ATA 2015.

RISCO DE RECORRÊNCIA	DEFINIÇÃO	RISCO ESTIMADO (%)
Baixo	Com todos os seguintes itens: - Ausência de metástases locais ou à distância; - Ressecção tumoral macroscópica completa; - Sem invasão tumoral de tecidos ou estruturas locorregionais; - Ausência de metástase linfonodal clinicamente evidente (N0), ou doença patológica (N1) com ≤ 5 micrometástases linfonodais (cada uma medindo $< 2\text{mm}$); - Ausência de invasão vascular; - Se a RIT for realizada: nenhuma captação fora do leito tireoidiano na primeira PCI após o tratamento; - Ausência de histologia agressiva (ex: células alta, hobnail, células colunares).	≤ 5
Intermediário	Com pelo menos um dos seguintes: - Invasão microscópica do tumor para tecidos moles peritireoidianos; - Histologia agressiva - Invasão vascular - Presença de metástases linfonodais N1 clinicamente evidentes ou > 5 linfonodos envolvidos, cada um medindo $< 3\text{cm}$; - Captação por iodo no pescoço na primeira PCI de corpo inteiro após o tratamento. - Microcarcinoma papilar multifocal com extensão extratireoidiana e mutação conhecida BRAF V600E	6 – 20
Alto	Com pelo menos um dos seguintes: - Invasão macroscópica de tecidos moles peritireoidianos - Doença N1 patológica: 1 ou mais metástases linfonodais medindo $\geq 3\text{cm}$ de tamanho, ou extensão extranodal - Ressecção tumoral incompleta - Metástases distantes - Tg sérica pós-operatória sugestiva de metástase à distância. - Mutação gene TERT	> 20

Fonte: adaptado de Haugen *et al.*, 2016. Tg: tireoglobulina; TERT: *human telomerase reverse transcriptase*; BRAF: *V-rat murine sarcoma viral oncogene homolog B*; PCI: Pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia.

Tabela 3. Sistema dinâmico de classificação de resposta à terapia inicial, em pacientes com carcinomas diferenciados da tireoide, tratados com tireoidectomia total e iodo radioativo.

CATEGORIAS	DEFINIÇÕES	EVOLUÇÃO CLÍNICA
Resposta excelente	- Exames de imagem negativos e - TgB <0.2 ng/mL ou TgS < 1 ng/mL	1% - 4% recorrência. < 1% morte doença-específica.
Resposta bioquímica incompleta	- Exames de imagem negativos e: - TgB ≥ 1 ng/mL ou - TgS ≥ 10 ng/mL ou - Aumento dos níveis de anti-Tg	Pelo menos 30% evoluíram com NED espontaneamente; 20% apresentaram NED após terapia adicional. 20% desenvolveram doença estrutural. < 1% morte doença-específica.
Resposta estrutural incompleta	Evidência de doença estrutural ou funcional, com a presença de qualquer nível de Tg, com ou sem a presença de anti-Tg.	50% - 85% continuaram com a doença apesar da terapia adicional. Taxas de morte doença-específica >11%, com metástases loco-regionais e 50% com metástases estruturais distantes.
Resposta indeterminada	Achados inespecíficos nos exames de imagem; captação fraca de varredura tireoidiana com RAI; TgB detectável, mas < 1ng/mL; TgS detectável, mas < 10 ng/mL; ou Anticorpos anti-Tg estáveis ou declinando com a ausência de	15% - 20% terão doenças estruturais durante o seguimento do tratamento. No restante, mudanças não específicas se tornam estáveis ou são resolvidas. < 1% morte doença-específica.

	doenças estruturais ou funcionais.	
--	------------------------------------	--

Fonte: adaptado de Haugen *et al.*, 2016. anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; NED: ausência de doença no final do seguimento; RAI: radioiodoterapia; Tg: tireoglobulina; TgB: tireoglobulina basal; TgS: tireoglobulina estimulada.

Os métodos terapêuticos para o CPT incluem, principalmente, a excisão cirúrgica, a radioiodoterapia (RIT) e a terapia de supressão do hormônio estimulador da tireoide (TSH) com o uso da levotiroxina. A utilização e a intensidade de cada uma dessas abordagens dependem do estadiamento, conforme anteriormente citado e, em última análise, da gravidade dos casos. A abordagem cirúrgica poderia variar de tireoidectomia total (TT), com ou sem esvaziamento cervical, a lobectomia. Já a RIT pós-operatória poderia ser administrada com três diferentes finalidades: ablativa, adjuvante e terapêutica para doença conhecida. A supressão do TSH, por sua vez, poderia ter como alvo concentrações séricas mais ou menos baixas do hormônio.

A tireoidectomia total estaria indicada para pacientes com quadros mais graves, com tumores > 4 cm, ou com extensão extratireoidiana grosseira, envolvimento linfonodal clinicamente aparente ou metástases à distância. Em pacientes com doença menos avançada localmente, incluindo câncer de tireoide > 1 cm e < 4 cm, clinicamente N0, sem extensão extratireoidiana, o procedimento cirúrgico inicial poderia ser a tireoidectomia total ou quase total, ou a lobectomia (Haugen *et al.*, 2016).

A supressão dos níveis de TSH objetiva reduzir a estimulação de crescimento de remanescentes tireoidianos ou de metástases pelo TSH, diminuindo, assim, o risco de recorrência da neoplasia. A administração exógena de levotiroxina (LT4) suprime a secreção de TSH através de um mecanismo de *feedback* negativo. As recomendações para a supressão de TSH variam conforme o perfil de risco do paciente (risco de recorrência). O monitoramento periódico de níveis laboratoriais é recomendado, com ajustes da dose de LT4 a fim de manter os níveis de TSH dentro dos intervalos-alvo específicos para cada perfil de risco, levando em consideração a resposta clínica e a presença de efeitos adversos. A decisão sobre o nível de supressão de TSH deve ser individualizada, levando em conta o risco de recorrência, a presença de doença

residual, idade e comorbidades. A necessidade de supressão de TSH deve ser reavaliada periodicamente, especialmente em pacientes em remissão prolongada, para evitar supressão excessiva desnecessária (Tuttle *et al.*, 2014; Haugen *et al.*, 2016).

A mais recente diretriz da ATA recomenda o uso ablativo/terapêutico do iodo radioativo de forma rotineira apenas para tumores de alto risco. Em casos de CPT de baixo risco, seu uso não é indicado. No entanto, para pacientes com risco intermediário, o uso do iodo radioativo deve ser avaliado com base em fatores individuais e considerado conforme a evolução clínica do paciente (Haugen *et al.*, 2016). Tais orientações divergem da diretriz anterior, que recomendava o tratamento em um maior número de situações (Cooper *et al.*, 2009). No *guideline* prévio, a RIT era indicada, entre outras situações, em todos os pacientes com metástases à distância conhecidas; extensão extratireoidiana macroscópica, independentemente do tamanho do tumor; tumor primário > 4 cm, na ausência de outros fatores de risco; e para pacientes selecionados com tumor intratireoidiano, de 1 a 4 cm de diâmetro, e metástases linfonodais (Cooper *et al.*, 2009).

O objetivo da RIT, após a tireoidectomia total, é a ablação de qualquer tecido residual tireoidiano ou metastático. Esse tratamento foi associado a melhora da sobrevida livre de doença, diminuição do risco de recorrência e de mortalidade doença-específica (Sawka *et al.*, 2004; Haugen *et al.*, 2016; Cheng *et al.*, 2021). A eficácia da RIT em melhorar a sobrevida global e sobrevida livre de doença foi extensivamente avaliada em pacientes com CPT de risco intermediário e alto (Sawka *et al.*, 2004; Jonklaas *et al.*, 2006; Podnos *et al.*, 2007; Ruel *et al.*, 2015).

Apesar do demonstrado efeito positivo da RIT nos pacientes com CPT, ainda não está claro se o momento da administração da primeira dose de iodo radioativo, após a TT, tem impacto sobre a evolução dos casos (Higashi *et al.*, 2011; Scheffel *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016*; Li *et al.*, 2018). Nesse sentido, as principais diretrizes atuais carecem de recomendações definitivas sobre o tempo ideal para sua administração, após a cirurgia (Haugen *et al.*, 2016; Nabhan *et al.*, 2017). De fato, ainda não há consenso sobre esse tema e o intervalo entre a TT e a RIT inicial varia entre os serviços e pode ser afetado por diversos fatores, tais como a disponibilidade de instalações, fatores

relacionados à doença e ao *status* socioeconômico dos pacientes (Okamoto, 2010; Higashi *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2018).

Alguns estudos têm procurado esclarecer essa dúvida, com resultados algo discrepantes. Benefícios na realização precoce da RIT têm sido relatados por alguns autores (Higashi *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2018; Krajewska *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2021), enquanto outros não corroboraram tais resultados (Tsirona *et al.*, 2014; Scheffel *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016*; Li *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2019; Ahn *et al.*, 2020). Grande parte desses estudos considera como precoce a realização de RIT em até 3 meses (90 dias) após realização de TT, sendo considerada tardia a terapêutica posterior a esse período. Porém, a escolha por esse intervalo de tempo é algo aleatória. Além disso, a maioria dos estudos avaliou pacientes de baixo risco (Tsirona *et al.*, 2014; Scheffel *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2018), para os quais a RIT não é rotineiramente indicada (Haugen *et al.*, 2016), ou utilizaram como desfecho a sobrevida em geral (Higashi *et al.*, 2011; Tsirona *et al.*, 2014; Scheffel *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016; Suman *et al.*, 2016*), a qual costuma não sofrer grande impacto em pacientes com CPT. Dessa forma, os resultados clínicos permanecem controversos, e não está claro se a terapia precoce oferece algum benefício clínico em comparação com a terapia mais tardia. Assim, estudos que avaliem o impacto do intervalo de tempo entre a TT e a RIT, em pacientes nos quais o tratamento estaria de fato indicado, utilizando como desfecho a resposta à terapia, são necessários.

PERGUNTA DA PESQUISA

A pergunta deste estudo é se, em pacientes com CPT com risco de recorrência intermediário ou alto, o intervalo de tempo entre a realização da TT e da dose terapêutica de iodo radioativo influencia na resposta terapêutica em 1 ano após RIT, durante o seguimento e na última avaliação.

HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é que, como a RIT pós-operatória é indicada em grande parte dos pacientes de risco intermediário, e na totalidade dos de alto risco, atrasos na sua administração podem levar a piores desfechos clínicos em comparação com pacientes que recebem a terapia de forma mais precoce.

JUSTIFICATIVA

O CPT vem apresentando aumento de incidência e, embora evolua com baixa mortalidade, cursa com persistência/recorrência em número considerável de casos. Os benefícios da RIT após realização de TT são bem documentados, e tem suas indicações definidas. Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-TT tem impacto em desfechos/resultados clínicos, e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para administração de RIT após a cirurgia. Dessa forma, justifica-se a realização de estudos que busquem resolver essa questão.

FINALIDADE DA PESQUISA A SER APLICADA NO CAMPO DE ATUAÇÃO / IMPACTO POTENCIAL DO ESTUDO

Este estudo poderá impactar na definição do tempo necessário entre a TT e a RIT, em pacientes com CPT de risco de recorrência intermediário ou alto. Dessa forma, tanto poderemos chegar à conclusão de que a RIT deve ser realizada precocemente, como, do contrário, de que não haveria urgência na sua realização. Do ponto de vista do paciente, esse conhecimento poderia resultar em maior tranquilidade quanto ao tratamento proposto, enquanto, do ponto de vista da saúde pública, haveria repercussões nas filas de agendamento para o procedimento.

OBJETIVOS

Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com tireoidectomia total e radioiodoterapia, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia no desfecho dos casos.

Específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram, nesses mesmos pacientes, avaliar se o tempo entre a tireoidectomia total e a radioiodoterapia influencia:

- na resposta à terapia 1 ano após o tratamento inicial;
- na presença de resposta incompleta, bioquímica ou estrutural, durante o seguimento;
- no tempo de sobrevida livre da doença;
- na resposta terapêutica observada na última avaliação.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento

Trata-se de estudo do tipo coorte, onde se avaliou, retrospectivamente, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto de recorrência (Haugen *et al.*, 2016) se o intervalo de tempo entre a realização de TT e RIT interferem na evolução dos pacientes. Os dados foram coletados dos prontuários médicos.

Pacientes

Foram avaliados todos os 627 casos de pacientes com carcinomas diferenciados de tireoide acompanhados no ambulatório de “Neoplasias de Tireoide” do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (HC-FMB-Unesp), hospital de nível terciário, especializado na abordagem do câncer tireoidiano. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão explicitados abaixo, foram selecionados 163 casos para serem efetivamente estudados. Nos 464 casos não estudados, os motivos para tal foram: 271 tinham RR baixo, 32 foram submetidos ao tratamento inicial antes dos anos 2000, 69 não eram casos de CPT, 31 não foram submetidos ao tratamento inicial (TT + RIT), 52 não apresentavam dados críticos para a análise, cinco tinham associação com outras neoplasias e quatro eram menores de idade (Figura 1).

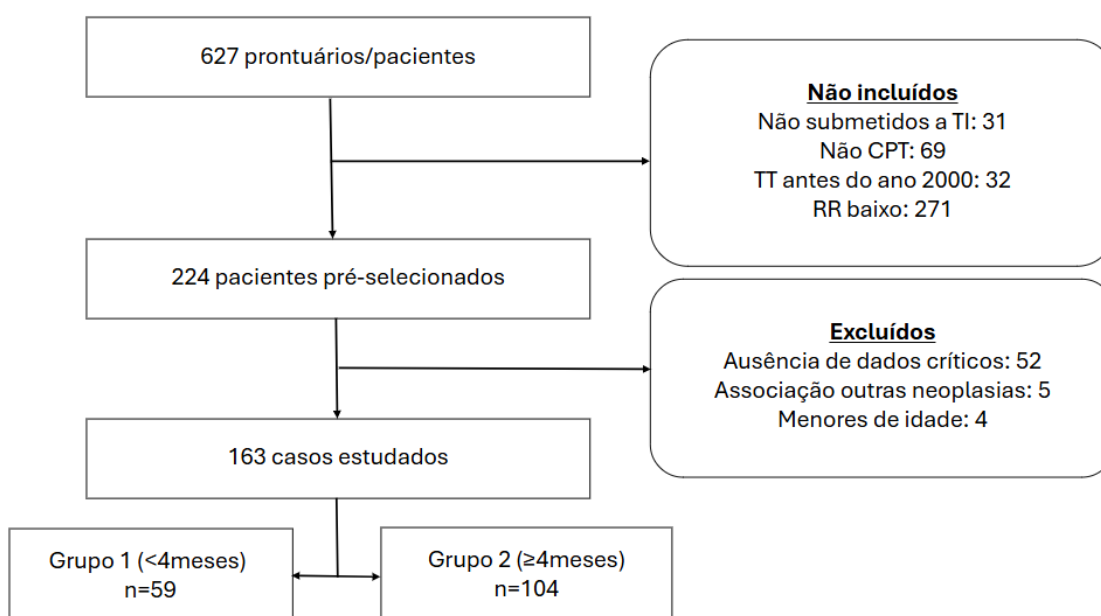


Figura 1. Fluxograma representativo do processo de seleção dos 163 casos de pacientes estudados. CPT: carcinoma papilífero da tireoide; $\geq$: maior ou igual a; $<$: menor que; RR: risco de recorrência; TI: terapia inicial; TT: tireoidectomia total.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com CPT classificados como de intermediário ou alto risco de recorrência, de acordo com a ATA (Haugen *et al.*, 2016), acompanhados no serviço, que foram submetidos ao tratamento inicial com TT e RIT a partir do ano de 2000 – período em que o kit de dosagem de tireoglobulina (Tg) foi padronizado e apresentava limite inferior de detecção $< 0,2$ ng/mL – até dezembro de 2021. Tal período foi determinado pois o acompanhamento mínimo requerido para inclusão foi de 12 meses após a RIT, e a coleta de dados foi realizada a partir de dezembro/2022.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam idade inferior a 18 anos, presença de associação de carcinoma papilífero com outras neoplasias de tireoide, e pacientes que apresentaram falta de dados críticos, ou seja, as principais variáveis de interesse e os desfechos primário e secundários avaliados, os quais serão explicitados abaixo.

Cálculo amostral

A resposta excelente à terapia inicial é atingida em cerca de 57% a 63% dos casos de risco intermediário e em 14% a 16% dos de alto risco de recorrência (Haugen *et al.*, 2016). Considerando essa ampla variação de 14% a 63%, e um ponto médio entre ambas de 25%, com uma margem de erro de 10% e confiabilidade de 95%, chegou-se ao número amostral mínimo de 72 pacientes.

Principais variáveis de interesse e desfechos avaliados

Neste estudo, a principal variável de interesse foi o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado foi a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial (Haugen *et al.*, 2016). Como desfechos secundários, consideramos a presença de resposta incompleta, seja bioquímica ou estrutural, em algum momento entre o momento

de 1 ano após RIT e a última avaliação; tempo de sobrevida livre da doença [tempo durante o seguimento mantido sob resposta excelente; absoluto (em meses) e em relação ao tempo de seguimento (relativo; %)]; além de presença de resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente.

Adicionalmente, para descrição da amostra, foram também avaliados: idade no momento da cirurgia (anos), sexo, realização de esvaziamento cervical, dados anatomopatológicos (subtipo histológico, diâmetro tumoral, presença de multicentricidade, tireoidite linfocítica, metástase linfonodal ao diagnóstico, cápsula tumoral, invasão de cápsula tumoral, invasão vascular, invasão perineural e invasão de partes moles), estadiamento TNM (estádios I a IV) (Amin *et al.*, 2017), estadiamento quanto ao risco de recorrência da ATA (baixo, intermediário ou alto) (Haugen *et al.*, 2016), dosagem de tireoglobulina (Tg), TSH e anticorpo antitireoglobulina (TgAb), dose de RIT (1ª dose e dose acumulada, em mCi), presença de metástases e tempo de seguimento. Além disso, foram avaliados os percentuais de casos com respostas bioquímica incompleta, estrutural incompleta e indeterminada, tanto em 1 ano de seguimento como na última consulta.

Metodologia laboratorial

As concentrações séricas de TSH, Tg e TgAb são mensuradas no Laboratório Clínico do HC-FMB, dosadas pelo método de quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, EUA), com valor de referência de 0,40 - 4,0 µUI/mL, 1,4 a 78 ng/mL e 0-40 IU/mL, respectivamente.

Análise ética

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, e aprovado sob o parecer nº 5.681.707 e CAAE 63416322.5.0000.5411 (Anexos I, II e III). Todos os dados clínicos utilizados nesta pesquisa foram anonimizados para análise.

Análise estatística

Os dados foram tabulados na planilha Excel® (*Microsoft Corporation*, EUA) e submetidos à análise estatística por meio do programa computacional SPSS/Windows (versão 21). Inicialmente foi realizada análise descritiva da

amostra estudada. As variáveis estudadas foram descritas pelas médias e desvios padrão ou medianas e valores mínimos e máximos. Foram então comparados os pacientes tratados com RIT, em período menor que 4 meses ou maior/igual a 4 meses, quanto a vários parâmetros clínico-epidemiológicos, laboratoriais, de imagem e anatomopatológicos. Foram, ainda, comparados os pacientes com e sem resposta excelente, 1 ano após o tratamento inicial e na última avaliação, e aqueles com e sem resposta incompleta durante o seguimento, quanto aos vários parâmetros clínico-epidemiológicos, laboratoriais, de imagem e anatomopatológicos e, inclusive, quanto ao percentual de casos tratados com RIT em período menor que ($<$) 4 meses ou maior/igual ($\geq$) a 4 meses. Os principais testes utilizados foram: teste *t student*, para as variáveis numéricas com distribuição normal; ajuste de modelo linear generalizado com distribuição gama, seguido de comparação múltipla de Wald, para as variáveis com distribuição assimétrica; distribuição de Poisson para variáveis aleatórias discretas; teste de qui-quadrado para as variáveis categóricas. Foram ainda traçadas curvas de Kaplan-Meier, para o tempo de seguimento sob resposta excelente, de acordo com o tempo entre TT e RIT ($<$ 4 meses ou $\geq$ 4 meses), com a significância estatística da diferença de resultados calculada pelo método de "*log-rank*".

As variáveis que obtiveram um valor de $p < 0,05$ na análise de associação, em relação aos desfechos resposta excelente em 1 ano, resposta excelente na última avaliação, e presença de resposta incompleta, foram submetidas à análise multivariada por método de regressão logística. O nível de significância considerado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os pacientes estudados caracterizaram-se por apresentar predominância do sexo feminino (n=126; 77,3%), com idade média ($\pm$ DP) de 45,54 ($\pm$ 14,1) anos. A maioria apresentava CPT clássico (n=85; 59%) ou variante folicular (n=41; 28,5%). Esvaziamento cervical inicial/ao diagnóstico foi realizado em 65,6% dos pacientes (n=107). Invasão vascular (n=85; 59%) e de partes moles (n=60; 41,1%) ocorreu em número expressivo de casos. TH foi associada ao quadro em 39,6% dos casos (n=57). Foram constatadas metástases linfonodais, no exame anatomopatológico da primeira cirurgia, em 57,1% dos pacientes (n=92) e metástases à distância, no início do seguimento, em 1,8% (n=3). Quanto ao estadiamento inicial, a maioria foi classificada como estadio I (n=112; 68,7%) ou II (n=2; 19,6%). Trinta e oito por cento dos casos apresentavam risco de recorrência alto (n=62) e 62% intermediário (n=101). Houve majoritariamente captação a nível cervical na 1ª PCI pós-operatória (n=131; 80,4%), com apenas 12,3% apresentando captação à distância (n=20). Os valores de TgS variaram significativamente (0,05; 5000). Cinquenta e nove pacientes (36,2%) foram submetidos a RIT em menos de 4 meses e 104 (63,8%) em 4 meses ou mais. A dose de iodo inicial recebida foi em média ($\pm$ DP) de 173,26 ($\pm$ 50,96). Setenta e quatro pacientes (45,4%) apresentaram resposta excelente à terapia 1 ano após o tratamento inicial, enquanto 55 (33,74%) apresentaram resposta incompleta em algum momento durante o seguimento e 96 (58,9%) apresentaram resposta excelente na última avaliação ambulatorial. O tempo de seguimento mediano (mínimo; máximo) foi de 75 meses (16; 271), e o de sobrevida livre de doença, período mantido sob resposta excelente, foi de 56,1% (0; 100) do período de acompanhamento a partir de 1 ano do tratamento inicial. Esses e demais dados descritivos relativos aos pacientes podem ser observados na tabela 4.

Tabela 4. Dados gerais dos pacientes.

Dados Gerais (n= 163)	
Sexo feminino^a	126 (77,3)
Idade (anos) ^b	45,54 ± 14,1
Subtipo histológico do CPT ^a	
Variante Clássica	85 (59) ¹
Variante Folicular	41 (28,5) ¹
Variante Oncocítica	8 (5,6) ¹
Variante Esclerosante Difusa	6 (4,2) ¹
Variante Células Altas	2 (1,4) ¹
Variante Sólida	2 (1,4) ¹
Subtipo histológico categorizado ^a	
Variante Clássica	85 (59) ¹
Variante Folicular	41 (28,5) ¹
Outros Tipos	18 (12,5) ¹
Diâmetro Tumoral (mm) ^c	2 (0,2; 6,1)
Esvaziamento Cervical ^a	107 (65,6)
Multicentricidade ^a	91 (56,9) ²
Contralateral	64 (71,9) ³
Invasão Vascular ^a	85 (59) ¹
Invasão Perineural ^a	15 (11,1) ⁴
Presença de cápsula ^a	52 (38) ⁵
Invasão de Cápsula ^a	26 (20,2) ⁶
Invasão de Partes Moles ^a	60 (41,1) ⁷
Comprometimento de Margem ^a	34 (23,1) ⁸
TH Associada ^a	57 (39,6) ¹
Metástase Linfonodal (ao diagnóstico) ^a	92 (57,1) ⁹
Contralateral	24 (34,3) ¹⁰
Extensão Extranodal ^a	12 (17,1) ¹⁰
Metástase a Distância (ao diagnóstico) ^a	3 (1,8)
Pulmão	2 (66,6)
Coluna Lombar	1 (33,3)

Estadiamento AJCC/ TNM ^a	
I	112 (68,7)
II	32 (19,6)
III	8 (4,9)
IV	11 (6,7)
Estadiamento Categorizado ^a	
I/II	144 (88,3)
III/IV	19 (11,6)
Risco de Recorrência ^a	
Intermediário	101 (62)
Alto	62 (38)
1ª PCI Pós-operatória ^a	
Captação cervical	131 (80,4)
Captação à distância	20 (12,3)
Negativa	12 (7,4)
Captação de Iodo na 1ª PCI (%) ^c	0,96 (0; 8,4)
Nível da 1ª TgS ^c	5,45 (0,05; 5000)
1ª TgS ^a	
Detectável	136 (84,5) ⁹
Indetectável	25 (15,5) ⁹
Nível de TSH estimulado (µIU/mL) ^b	74,14 ± 23,85
Anti-Tg positivo ^a	30 (18,7) ²
Valor da dose de Iodo (mCi) ^b	173,26 ± 50,96
Tempo entre TT e RIT (meses) ^c	5 (1; 66)
Tempo entre TT e RIT (categorizado) ^a	
< 4 meses	59 (36,2)
≥ 4 meses	104 (63,8)
Resposta à terapia após 1 Ano da TT + RIT ^a	
Excelente	74 (45,4)
Indeterminada	47 (28,8)
Bioquímica Incompleta	20 (12,3)
Estrutural Incompleta	22 (13,5)
Número de doses ¹³¹I ^a	

1	142 (87,1)
2	18 (11)
3	1 (0,6)
4	2 (1,2)
Valor da dose acumulada ¹³¹I (mCi) ^c	150 (100; 1100)
Metástase Local (no seguimento) ^a	30 (18,4)
Metástase a Distância (no seguimento) ^a	12 (7,4)
Tempo de Seguimento (meses) ^c	75 (16; 271)
Tempo de seguimento a partir de 1 ano da TI (meses) ^c	56 (1; 253)
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses) ^c	22 (0; 222)
Sobrevida relativa livre da doença (%) ^c	56,1 (0; 100)
Resposta excelente na última consulta ^c	96 (58,9)
Resposta incompleta ^a	55 (33,74)
Bioquímica	37 (67,3)
Estrutural	18 (32,7)
Óbito ^a	8 (5) ⁹
Óbito pela neoplasia ^a	3 (37,5) ¹¹

^a número (percentual); ^b média ± desvio padrão; ^c mediana (mínimo; máximo). As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (1144; 2160; 389; 4135; 5137; 644; 7146; 8147; 9161; 1070; 118). AJCC/TNM = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; ≥: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.

Comparando-se os pacientes tratados com RIT em intervalos de tempo, pós-TT, < e ≥ 4 meses, observou-se que o grupo tratado mais precocemente apresentou maiores percentuais de casos com metástase linfonodal ao diagnóstico [68,4% *versus* (vs) 51,0%; p= 0,0323] e com captação de ¹³¹I à distância na primeira PCI pós-operatória [23,7% vs 5,8%; p=0,0035]. Esse grupo também apresentou maiores concentrações séricas de primeira Tg estimulada (150 ± 728,54ng/mL vs 44,01 ± 201,39ng/mL; p= 0,0002) e maiores doses de primeiras RITs administradas (180,02 ± 48,35mCi vs 169,48 ± 52,21; p<0,0001), com menores tempo de seguimento total (73,47 ± 53,04 vs 103,4 ± 68,78 meses;

$p=0,0025$) e considerando-se a partir de 1 ano do tratamento inicial ($59,68 \pm 52,64$ vs $81,77 \pm 67,47$ meses; $p=0,0426$). Conforme esperado, os dois grupos diferiram ainda quanto ao tempo entre a TT e a RIT ($2,31 \pm 0,9$ vs $9,92 \pm 9,02$ meses; $p<0,0001$). Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos em relação aos desfechos propostos resposta terapêutica excelente em 1 ano [24 (40,7%) vs 50 (48,1%); $p=0,3619$], resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação [20 (33,8%) vs 35 (33,6%); $p=0,97$], tempo de sobrevida livre da doença ($34,03 \pm 48,63$ vs $51,33 \pm 55,92$ meses; $p=0,076$) ou resposta excelente à terapia na última avaliação [36 (61,0%) vs 60 (57,7%); $p=0,6784$]. Não foram também observadas diferenças significativas entre os demais parâmetros avaliados (Tabela 5).

Resultados semelhantes, em relação aos desfechos primário e secundários estabelecidos, foram observados após análise de subgrupo, com os casos com RR intermediário (Tabela 1A; Anexo IV) ou alto (Tabela 2A; Anexo V). No subgrupo com RR intermediário, a sobrevida livre de doença ($p=0,0178$) e o tempo de seguimento ($p=0,0292$) foram maiores no grupo ≥ 4 meses (Tabela 1A; Anexo IV).

Tabela 5. Comparação entre os pacientes submetidos a dose de radioiodo antes de 4 meses e com 4 meses ou mais após a tireoidectomia total.

Variáveis	< 4 meses (n= 59)	≥ 4 meses (n= 104)	p
Epidemiológicas			
Sexo feminino ^a	47 (79,7)	79 (76)	0,5879*
Idade (anos) ^b	45,34 $\pm$ 14,7	45,65 $\pm$ 13,82	0,8907***
Histopatológicas			
Subtipo histológico categorizado ^a			0,8978*
Variante Clássica	32 (61,5) ¹	53 (57,6) ¹	
Variante Folicular	14 (26,9) ¹	27 (29,3) ¹	
Outros Tipos	6 (11,5) ¹	12 (13) ¹	
Diâmetro Tumoral (mm) ^b	2,11 $\pm$ 1,4	2,47 $\pm$ 1,51	0,1331**
Multicentricidade ^a	34 (58,6) ²	57 (55,8) ²	0,7367*
Invasão vascular ^a	33 (64,7) ¹	52 (55,9) ¹	0,3049*

Invasão de cápsula ^a	5 (50) ⁶	21 (61,8) ⁶	0,506*
TH associada ^a	18 (34) ¹	39 (42,9) ¹	0,2925*
Metástase linfonodal (ao diagnóstico) ^a	39 (68,4) ⁹	53 (51) ⁹	0,0323*
Estadiamento			
AJCC categorizado ^a			0,5685*
I/II	51 (86,4)	93 (89,4)	
III/IV	8 (13,6)	11 (10,6)	
Risco de Recorrência (ATA) ^a			0,2322*
Intermediário	33 (55,9)	68 (65,4)	
Alto	26 (44,1)	36 (34,6)	
Pós-operatórias			
1ª PCI Pós-operatória ^a			0,0035*
Captação cervical	41 (69,5)	90 (86,5)	
Captação à distância	14 (23,7)	6 (5,8)	
Negativa	4 (6,8)	8 (7,7)	
Captação de Iodo na 1ª PCI (%) ^b	1,75 ± 1,86	1,71 ± 1,97	0,9668**
Nível da 1ª TgS ^b	150 ± 728,54 ⁹	44,01 ± 201,39 ⁹	0,0002**
1ª TgS ^a			0,3661*
Detectável ^a	47 (81) ⁹	89 (86,4) ⁹	
Indetectável ^a	11 (19) ⁹	14 (13,6) ⁹	
1ª Anti-Tg positivo ^a	13 (22) ²	17 (16,8) ²	0,416*
Valor da dose de Iodo (mCi) ^b	180,02 ± 48,35	169,48 ± 52,21	<0,0001**
Tempo entre TT e RIT (meses) ^b	2,31 ± 0,9	9,92 ± 9,02	<0,0001**
Resposta terapêutica excelente em 1 ano ^a	24 (40,7)	50 (48,1)	0,3619*
Valor da dose Acumulada ¹³¹I (mCi) ^b	211,4 ± 114,99	218,99 ± 167,72	0,6813****
Tempo de Seguimento (meses) ^b	73,47 ± 53,04	103,4 ± 68,78	0,0025**
Tempo de seguimento a partir de 1 ano da TI (meses) ^b	59,68 ± 52,64	81,77 ± 67,47	0,0426**
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses) ^b	34,03 ± 48,63	51,33 ± 55,92	0,0757**

Sobrevida relativa livre da doença (%)^b	47,83 ± 41,21	49,3 ± 38,37	0,7062**
Resposta excelente na última consulta^a	36 (61,0)	60 (57,7)	0,6784*
Apresentou resposta incompleta^a	20 (33,8)	35 (33,6)	0,9747*

^a número (percentual); ^b média ± desvio padrão; ^c mediana (mínimo; máximo). Testes estatísticos utilizados: *qui-quadrado; **distribuição gama; ****t student*; ****teste Poisson, comparando < 4 meses e ≥ 4 meses, p significativo < 0,05. As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (¹144; ²160; ⁶44; ⁹161). *AJCC/TNM* = *American Joint Committee on Cancer*; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; ≥: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.

Comparando-se os grupos tratados com RIT < 4 meses e ≥ 4 meses após a TT, por meio das curvas de Kaplan-Meier, traçadas para a sobrevida mantida sob resposta excelente, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, tanto para sobrevida absoluta (Figura 2; p= 0,8739), como relativa (em relação ao tempo de seguimento; Figura 3; p= 0,9173).

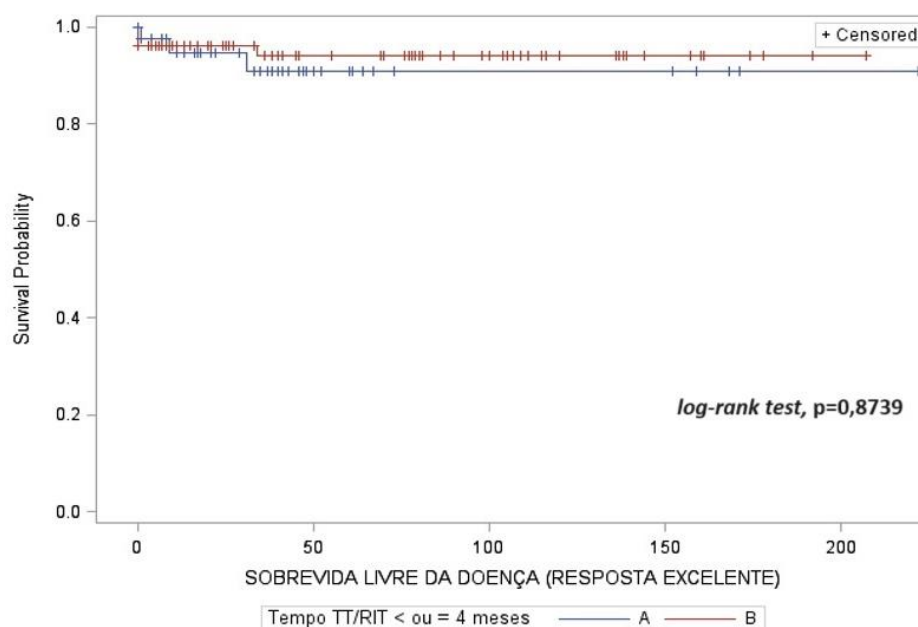


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida absoluta mantida sob resposta excelente, de acordo com o tratamento com radioiodo realizado, se em intervalo

de tempo menor ou maior/igual a 4 meses, em relação à tireoidectomia. O teste *log-rank* foi utilizado para comparar as curvas ($p=0,8739$).

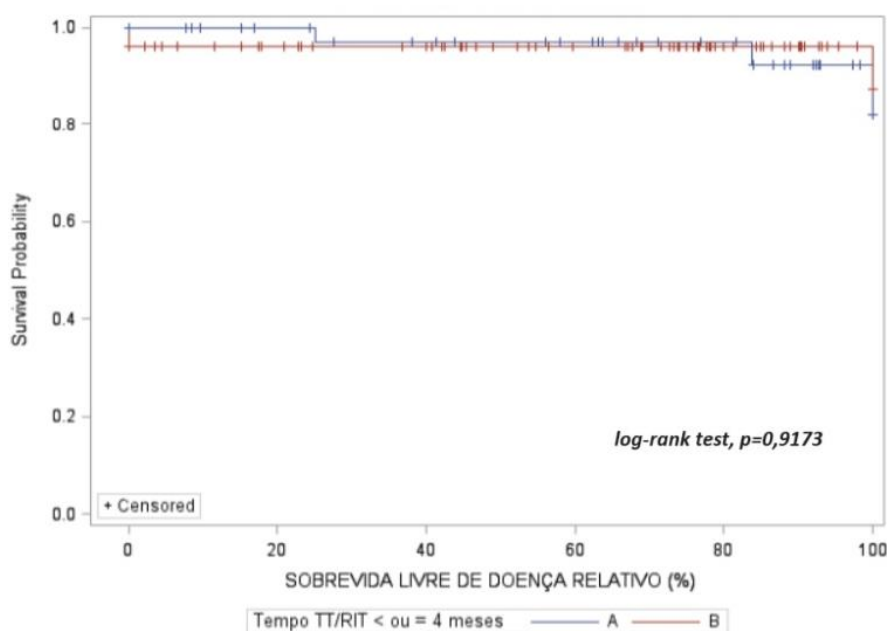


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida relativa (% em relação ao tempo de seguimento) mantida sob resposta excelente, de acordo com o tratamento com radioiodo realizado, se menor ou maior/igual a 4 meses. O teste *log-rank* foi utilizado para comparar as curvas ($p=0,9173$).

Comparando-se os pacientes com e sem resposta excelente em 1 ano após a terapia inicial, observou-se que os sem resposta excelente apresentaram maiores percentuais de casos com TH associada [$n=37$ (47,4%) vs $n=20$ (30,3%); $p=0,0362$], metástase linfonodal ao diagnóstico [$n=67$ (77%) vs $n=25$ (33,8%); $p<0,0001$] e anti-Tg positivo [$n=23$ (26,7%) vs $n=7$ (9,5%); $p=0,0052$]. Esses representaram a maioria dentre os casos com risco de recorrência alto [$n=42$ (67,7%) vs $n=20$ (32,3%); $p=0,0083$] e a minoria entre aqueles de risco intermediário [$n=47$ (46,5%) vs $n=54$ (53,5%); $p=0,0083$]. Apresentaram ainda maiores concentrações séricas de primeira TgS ($135,35 \pm 607,89$ vs $11,37 \pm 41,34$ ng/mL; $p<0,0001$) e menor sobrevida livre de doença relativa ($22,59 \pm 29,83$ vs $80,25 \pm 22,7$ %; $p<0,0001$) (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação entre os pacientes com e sem resposta excelente à terapia, um ano após o tratamento inicial.

Variáveis	Resposta excelente em 1 ano		p
	Sim (n= 74)	Não (n= 89)	
Epidemiológicas			
Sexo feminino ^a	60 (81,1)	66 (74,2)	0,2934*
Idade (anos) ^b	47,26 ± 13,18	44,11 ± 14,74	0,1537***
Histopatológicas			
Subtipo histológico categorizado ^a			
Variante Clássica	33 (50,8) ¹	52 (65,8) ¹	0,1139*
Variante Folicular	24 (36,9) ¹	17 (21,5) ¹	
Outros Tipos	8 (12,3) ¹	10 (12,7) ¹	
Diâmetro Tumoral (mm) ^b	2,18 ± 1,46	2,47 ± 1,49	0,2204**
Multicentricidade ^a	38 (52,1) ²	53 (60,9) ²	0,2594*
Invasão Vascular ^a	38 (57,6) ¹	47 (60,3) ¹	0,7445*
Invasão de Cápsula ^a	11 (55) ⁶	15 (62,5) ⁶	0,6144*
TH associada ^a	20 (30,3) ¹	37 (47,4) ¹	0,0362*
Metástase Linfonodal (ao diagnóstico) ^a	25 (33,8) ⁹	67 (77) ⁹	< 0,0001*
Estadiamento			
Estadiamento AJCC/ TNM ^a			0,759*
I/II	66 (89,2)	78 (87,6)	
III/IV	8 (10,8)	11 (12,4)	
Risco de Recorrência ^a			0,0083*
Intermediário	54 (73)	47 (52,8)	
Alto	20 (27)	42 (47,2)	
Pós-operatórias			
1ª PCI Pós-operatória ^a			0,197*
Captação cervical	64 (86,5)	67 (75,3)	
Captação à distância	6 (8,1)	14 (15,7)	
Negativa	4 (5,4)	8 (9)	

Captação de Iodo na 1ª PCI (%)^b	1,74 ± 1,99	1,7 ± 1,87	0,9938**
Nível da 1ª TgS^b	11,37 ± 41,34 ⁹	135,35 ± 607,89 ⁹	<0,0001**
1ª TgS^a			0,4668*
Detectável ^a	60 (82,2) ⁹	76 (86,4) ⁹	
Indetectável ^a	12 (13,6) ⁹	12 (13,6) ⁹	
1º Anti-Tg positivo^a	7 (9,5) ²	23 (26,7) ²	0,0052*
Valor da dose de Iodo (mCi)^b	158,55 ± 43,05	185,74 ± 53,98	0,9938**
Tempo entre TT e RIT (meses)^b	6,89 ± 8,19	7,4 ± 8,05	0,5762**
Tempo entre TT e RIT (categorizado)^a			0,3619*
< 4 meses	24 (32,4)	35 (39,3)	
≥ 4 meses	50 (67,6)	54 (60,7)	
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses)^b	64,36 ± 54,26	29,02 ± 48,28	0,531**
Sobrevida relativa livre da doença (%)^b	80,25 ± 22,7	22,59 ± 29,83	<0,0001**

^a número (percentual); ^b média ± desvio padrão. Testes estatísticos utilizados: *qui-quadrado; **distribuição gama; ****t student*; comparando os casos com e sem resposta excelente 1 ano após a terapia inicial; p significativo < 0,05. As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (¹144; ²160; ⁶44; ⁹161). *AJCC/TNM* = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; ≥: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.

Na análise multivariada para o desfecho resposta excelente em 1 ano, a presença de TH associada [OR: 0,292 (IC 95%: 0,105-0,808); p=0,0178] e as concentrações séricas da 1ª TgS [OR: 0,987 (IC 95%: 0,975 – 0,999; p=0,0332] se associaram negativamente, enquanto a ausência de metástases linfonodais no início do seguimento se associou positivamente [OR: 4,566 (IC 95%: 1,868 – 11,162; p=0,0009], mostrando-se preditoras deste desfecho. As demais variáveis não mostraram significância estatística (Tabela 7).

Tabela 7. Análise multivariada para prever pacientes com resposta excelente após um ano do tratamento inicial

Variáveis	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
TH associada (S vs N)	0,292	0,105 – 0,808	0,0178
Metástase linfonodal (ao diagnóstico; N vs S)	4,566	1,868 – 11,162	0,0009
1º Anti-Tg positivo (S vs N)	0,255	0,044 – 1,475	0,127
Risco de recorrência (A vs I)	1,142	0,443 – 2,944	0,7842
1ª TgS (numérica)	0,987	0,975 – 0,999	0,0332

Testes estatísticos utilizados: modelo de regressão de Poisson, comparando os casos com e sem resposta excelente 1 ano após a terapia inicial; p significativo < 0,05. A (alto); Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; I (intermediário); N (não); S (sim); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TH: Tireoidite de Hashimoto; vs: *versus*.

Comparando-se os pacientes quanto à resposta à terapia na última avaliação, observou-se que aqueles sem resposta excelente apresentaram maiores percentuais de casos com metástase linfonodal ao diagnóstico [n=46 (70,8%) vs n=46 (47,9%); p=0,004], e com resposta incompleta durante o seguimento [n=44 (65,7%) vs n=11 (11,5%); p<0,0001], com menores percentuais com resposta excelente em 1 ano [n=10 (14,9%) vs n=64 (66,6%); <0,0001]. Esses casos representaram a maioria dentre os pacientes com risco de recorrência alto [n=33 (53,2%) vs n=29 (46,8%); p=0,0137] e a minoria entre aqueles de risco intermediário [n=34 (33,7%) vs n= 67 (66,3%); p=0,0137]. Apresentaram ainda maiores concentrações de 1ª. TgS [167,43 ± 681,15 vs 12,14 ± 44,05 ng/mL; p<0,0001], de primeira dose de ¹³¹I [186,03 ± 51,69 vs 164,43 ± 48,79 mCi; p=0,0005] e de dose acumulada [266,17 ± 200,04 vs 181,77 ± 89,74 mCi; p<0,0001], com menor sobrevida livre de doença, total [11,99 ± 28,42 vs 68,16 ± 55,51 meses; p=0,002] e relativa [9,98 ± 19,62 vs 75,83 ± 23,78 %; p<0,0001] (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação entre os pacientes com e sem resposta excelente à terapia na última avaliação.

Variáveis	Resposta excelente na última		p
	avaliação		
	Sim (n= 96)	Não (n= 67)	
Epidemiológicas			
Sexo feminino ^a	79 (82,3)	47 (70,1)	0,0686*
Idade (anos) ^b	46,64 ± 13,49	43,97 ± 14,89	0,2325***
Histopatológicas			
Subtipo histológico categorizado ^a			0,3811
Variante Clássica	45 (54,2) ¹	40 (65,6) ¹	
Variante Folicular	26 (31,3) ¹	15 (24,6) ¹	
Outros Tipos	12 (14,5) ¹	6 (9,8) ¹	
Diâmetro Tumoral (mm) ^b	2,2 ± 1,35	2,54 ± 1,64	0,1586**
Multicentricidade ^a	55 (57,9) ²	36 (55,4) ²	0,7529*
Invasão Vascular ^a	49 (58,3) ¹	36 (60) ¹	0,8411*
Invasão de Cápsula ^a	11 (45,8) ⁶	15 (75) ⁶	0,0501*
TH Associada ^a	34 (40,5) ¹	23 (38,3) ¹	0,7955*
Metástase Linfonodal (ao diagnóstico) ^a	46 (47,9) ⁹	46 (70,8) ⁹	0,004*
Estadiamento			
Estadiamento AJCC/ TNM ^a			0,9248*
I/II	85 (88,5)	59 (88,1)	
III/IV	11 (11,5)	8 (11,9)	
Risco de Recorrência ^a			0,0137*
Intermediário	67 (69,8)	34 (50,7)	
Alto	29 (30,2)	33 (49,3)	
Pós-operatórias			
1ª PCI Pós-operatória ^a			0,1299*
Captação cervical	82 (85,4)	49 (73,1)	
Captação à distância	8 (8,3)	12 (17,9)	
Negativa	6 (6,3)	6 (9)	

Captção de Iodo na 1ª PCI (%)^b	1,69 ± 1,91	1,77 ± 1,96	0,7373**
Nível da 1ª TgS^b	12,14 ± 44,05 ⁹	167,43 ± 681,15 ⁹	<0,0001**
1ª TgS^b			0,0601*
Detectável ^a	76 (80) ⁹	60 (90,9) ⁹	
Indetectável ^a	19 (20) ⁹	6 (9,1) ⁹	
1º Anti-Tg positivo^a	16 (16,7) ²	14 (21,9) ²	0,4083*
Valor da dose de Iodo (mCi)^b	164,43 ± 48,79	186,03 ± 51,69	0,0005**
Tempo entre TT e RIT (meses)^b	6,85 ± 7,53	7,62 ± 8,86	0,5762**
Tempo entre TT e RIT (categorizado)^a			0,6784*
< 4 meses	36 (37,5)	23 (34,3)	
≥ 4 meses	60 (62,5)	44 (65,7)	
Resposta terapêutica excelente em 1 ano^a	64 (66,6)	10 (14,9)	< 0,0001*
Dose Acumulada ¹³¹I (mCi)^b	181,77 ± 89,74	266,17 ± 200,04	<0,0001****
Tempo de Seguimento (meses)^b	100,22 ± 67,14	81,61 ± 60,59	0,4931**
Tempo de seguimento a partir de 1 ano da TI (meses)^b	81,6 ± 65,41	62,55 ± 58,68	0,5185**
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses)^b	68,16 ± 55,51	11,99 ± 28,42	0,002**
Sobrevida relativa livre da doença (%)^b	75,83 ± 23,78	9,98 ± 19,62	<0,0001**
Apresentou resposta incompleta^a	11 (11,5)	44 (65,7)	<0,0001*

^a número (percentual); ^b média ± desvio padrão. Testes estatísticos utilizados: *qui-quadrado; **distribuição gama; ***t student; ****teste Poisson, comparando os casos com e sem resposta excelente na última avaliação; p significativo < 0,05. As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (1144; 2160; 644; 9161). AJCC/TNM = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; ≥: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.

Na análise multivariada para o desfecho resposta excelente na última avaliação, a presença de resposta excelente em 1 ano persistiu como positivamente [OR: 6,676 (IC 95%: 2,115 – 21,071); p=0,0012] e a de resposta incompleta durante o seguimento como negativamente [OR: 0,147 (IC 95%: 0,045 – 0,477); p=0,0014] associadas, mostrando-se como preditoras desse desfecho. As demais variáveis não obtiveram significância estatística (Tabela 9).

Tabela 9. Análise multivariada para prever pacientes com resposta excelente na última avaliação.

Variáveis	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Metástase linfonodal (à tireoidectomia; S vs N)	1,299	0,433 – 3,897	0,6403
Risco de recorrência (A vs I)	0,752	0,259 – 2,188	0,6015
Resposta terapêutica excelente em 1 ano (S vs N)	6,676	2,115 – 21,071	0,0012
Apresentou resposta incompleta (S vs N)	0,147	0,045 – 0,477	0,0014
Dose de iodo ¹³¹I (mCi) (numérica)	0,993	0,981 – 1,005	0,2398
Dose acumulada ¹³¹I (mCi) (numérica)	1,002	0,998 – 1,006	0,3109
1ª TgS (numérica)	0,995	0,987 – 1,003	0,2183

Testes estatísticos utilizados: modelo de regressão de Poisson, comparando os casos com e sem resposta excelente 1 ano após a terapia inicial; p significativo < 0,05. A (alto); Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; I (intermediário); N (não); S (sim); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TH: Tireoidite de Hashimoto; vs: versus.

Comparando-se os pacientes com e sem resposta incompleta durante o seguimento, bioquímica ou estrutural, nota-se que os que apresentaram tal resposta caracterizaram-se por maiores percentuais de casos com metástase linfonodal ao diagnóstico [n=44 (81,5%) vs n=48 (44,9%); p<0,0001] e captação à distância na 1ª PCI pós-operatória [n=13 (23,6%) vs n=7 (6,5%); p= 0,0066], com menores percentuais com resposta excelente em 1 ano [n=4 (7,3%) vs n=70 (64,8%); <0,0001] e com resposta excelente na última avaliação [n=11 (20%) vs 85 (78,7%); p<0,0001]. Também se associaram a maiores concentrações séricas de 1ª. TgS ($194,31 \pm 743,4$ vs $14,57 \pm 52$ ng/mL; p<0,0001) e maiores percentuais de casos com o marcador detectável [50 (92,6%) vs 86 (80,4%); p=0,0433], além de terem recebido maiores doses iniciais de ^{131}I [$194,5 \pm 56,05$ vs $162,33 \pm 44,6$ mCi; p=0,0001] e de dose acumulada [$316,52 \pm 218,24$ vs $164,71 \pm 47,8$ mCi; p<0,0001], com menor sobrevida livre de doença relativa [$12,44 \pm 23,05$ vs $67,27 \pm 32,35$ %; p<0,0001] (Tabela 10).

Tabela 10. Comparação entre os pacientes que apresentaram, durante o seguimento, resposta estrutural e/ou bioquímica incompleta.

Variáveis	Resposta incompleta durante o seguimento		p
	Sim (n= 55)	Não (n= 108)	
Epidemiológicas			
Sexo feminino ^a	38 (69,1)	88 (81,5)	0,0742*
Idade (anos) ^b	43,2 ± 13,21	46,73 ± 14,44	0,128***
Histopatológicas			
Diâmetro tumoral (mm) ^b	2,65 ± 1,61	2,19 ± 1,39	0,0781**
Subtipo histológico categorizado do CPT ^a			
Variante Clássica	30 (60) ¹	55 (58,5) ¹	0,2239*
Variante Folicular	11 (22) ¹	30 (31,9) ¹	
Outros Tipos	9 (18) ¹	9 (9,6) ¹	
Multicentricidade ^a	34 (64,2) ²	57 (53,3) ²	0,1909*
Invasão vascular ^a	27 (60) ¹	58 (58,6) ¹	0,8729*
Invasão de cápsula ^a	11 (73,3) ⁶	15 (51,7) ⁶	0,167*
TH associada ^a	18 (37,5) ¹	39 (40,6) ¹	0,7177*
Metástase linfonodal (ao diagnóstico) ^a	44 (81,5) ⁹	48 (44,9) ⁹	<0,0001*

Estadiamento			
Estádio AJCC/TNM categorizado^a			0,7611*
I/ II	48 (87,3)	96 (88,9)	
III/ IV	7 (12,7)	12 (11,1)	
Risco de recorrência^a			0,083*
Intermediário	29 (52,7)	72 (66,7)	
Alto	26 (47,3)	36 (33,3)	
Pós-operatórias			
1ª PCI pós-operatória^a			0,0066*
Captação cervical	38 (69,1)	93 (86,1)	
Captação à distância	13 (23,6)	7 (6,5)	
Negativa	4 (7,3)	8 (7,4)	
Captação de iodo na 1ª PCI (%)^b	1,61 ± 1,36	1,77 ± 2,1	0,6499**
Nível da 1ª TgS^b	194,31 ± 743,4⁹	14,57 ± 52⁹	<0,0001**
1ª TgS^b			0,0433*
Detectável ^a	50 (92,6) ⁹	86 (80,4) ⁹	
Indetectável ^a	4 (7,4) ⁹	21 (19,6) ⁹	
1º Anti-Tg positivo^a	11 (20,8) ²	19 (17,8) ²	0,6475*
Dose de iodo (mCi)^b	194,5 ± 56,05	162,33 ± 44,6	0,0001**
Tempo entre TT e RIT (meses)^b	6,68 ± 4,69	7,41 ± 9,37	0,4373**
Tempo entre TT e RIT (categorizado)^a			0,9747*
< 4 meses	20 (36,4)	39 (36,1)	
≥ 4 meses	35 (63,3)	69 (63,9)	
Resposta terapêutica excelente em 1 ano^a	4 (7,3)	70 (64,8)	<0,0001*
Dose acumulada ¹³¹I (mCi)^b	316,52 ± 218,24	164,71 ± 47,8	<0,0001****
Tempo de seguimento (meses)^b	98,91 ± 72,01	89,34 ± 61,2	0,3701**
Tempo de seguimento a partir de 1 ano da TI (meses)^b	80,84 ± 70,59	70,18 ± 59,19	0,361**
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses)^b	21,38 ± 45,78	57,13 ± 53,89	0,6173**
Sobrevida relativa livre da doença (%)^b	12,44 ± 23,05	67,27 ± 32,35	<0,0001**
Resposta excelente na última consulta^a	11 (20)	85 (78,7)	<0,0001*

^a número (percentual); ^b média $\pm$ desvio padrão. Testes estatísticos utilizados: *qui-quadrado; **distribuição gama; ****t student*; ****teste Poisson, comparando os casos com e sem resposta incompleta durante o seguimento; p: p-value significativo < 0,05; As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (¹144; ²160; ⁶44; ⁹161). AJCC/TNM = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; $\geq$: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.

Na análise multivariada, persistiram como positivamente associados ao desfecho presença de resposta incompleta durante o seguimento, a presença de metástase linfonodal ao diagnóstico [OR: 3,222 (IC 95%: 1,193 – 8,702); p=0,021] e a dose acumulada de iodo [OR: 1,014 (IC 95%: 1,004 – 1,025); p=0,0064]. Embora o p tenha sido significativo para a 1ª PCI pós-operatória com captação cervical, o IC95% incluiu o número 1 (Tabela 11).

Tabela 11. Análise multivariada para predizer pacientes que apresentariam resposta incompleta durante o seguimento.

Variáveis	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
Metástase linfonodal (ao diagnóstico; S vs N)	3,222	1,193 – 8,702	0,021
1ª PCI pós-operatória (C vs N)	0,316	0,055 – 1,811	0,0417
1ª TgS (D vs I)	1,346	0,13 – 13,978	0,3525
Dose de iodo ¹³¹I (numérica)	0,994	0,98 – 1,008	0,3671
Dose acumulada ¹³¹I (numérica)	1,014	1,004 – 1,025	0,0064
1ª TgS (numérica)	1,006	0,999 – 1,014	0,0949

Testes estatísticos utilizados: modelo de regressão de Poisson, comparando os casos com e sem resposta excelente 1 ano após a terapia inicial; p significativo < 0,05. Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; C; cervical; D: à distância; I (intermediário); N (não); S (sim); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TH: Tireoidite de Hashimoto; vs: *versus*.

DISCUSSÃO

O uso do radioiodo tem sido indicado como parte da abordagem terapêutica do CPT há décadas. No entanto, o momento ideal para sua realização, após a TT, ainda não está bem estabelecido, e os principais Guidelines não fornecem orientações específicas sobre o assunto. Dessa forma, estudos que avaliem o impacto do tempo entre a TT e a RIT sobre a evolução dos casos podem auxiliar a esclarecer essa questão. Assim, nós realizamos um estudo de coorte retrospectivo, com pacientes com CPT de risco de recorrência intermediário ou alto, e observamos que o tempo entre a TT e a RIT não influenciou nos desfechos clínicos.

Os pacientes do estudo apresentaram um perfil demográfico típico, com predominância do sexo feminino e idade média em torno de 45 anos, corroborando com achados epidemiológicos de demais estudos sobre o tema (Tuttle *et al.*, 2010; Rosario *et al.*, 2014; Suman *et al.*, 2016*; Jeong *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2021; He *et al.*, 2024). Também de acordo com a literatura, a maioria dos casos era de CPT clássico, (Tuttle *et al.*, 2010; Rosario *et al.*, 2014; Jeong *et al.*, 2018; Henke *et al.*, 2018), de risco de recorrência intermediário e com estadios menos avançados (Scheffel *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2019; He *et al.*, 2024). Metástases linfonodais estavam presentes em mais da metade dos pacientes, ao diagnóstico, enquanto metástases à distância foram observadas em apenas 1,8% dos casos, refletindo a distribuição esperada para CPT, nos quais as metástases cervicais tem prevalência que pode alcançar até 90% dos casos (Kim *et al.*, 2019; Mao *et al.*, 2020; Tong *et al.*, 2021; Yan *et al.*, 2023), enquanto as metástases a distância são mais raras e ocorrem em menos de 5% dos casos (Mao *et al.*, 2020). Assim, de acordo com a análise descritiva do grupo de estudo, este apresenta características gerais similares a outros estudos.

As taxas de resposta excelente à terapia, neste estudo, foram alcançadas em 45,4% em curto prazo e em 58,9% em longo prazo. Respostas incompletas foram identificadas em 25,8% dos pacientes em um ano e em 33,74% em longo prazo.

Comparando-se os pacientes tratados com RIT em período de tempo $< e \geq 4$ meses, observa-se que o grupo tratado mais precocemente apresentou maiores percentuais de casos com metástase linfonodal ao diagnóstico, assim como identificado por outros autores (Suman *et al.*, 2016*; Jeong *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2022). Além disso, esse grupo apresentou outros fatores associados a maior gravidade de doença inicialmente, tais como maior percentual de casos com captação à distância na primeira PCI pós-operatória e maiores concentrações séricas de primeira TgS. É importante ressaltar que esses fatores são geralmente considerados na programação da terapia complementar à cirurgia (Haugen, 2009; Watkinson *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2015). Em nosso serviço, a terapia com RIT é recomendada precocemente após a TT para todos os pacientes com risco de recorrência intermediário a alto. Porém, devido a dificuldades de acesso à unidade de isolamento radioativo, os pacientes podem ter que esperar várias semanas ou meses até receber essa terapia. Dessa forma, é natural que sejam priorizados os casos considerados de maior risco, e fatores como os descritos acima podem ter influenciado no encaminhamento ainda mais precoce desses pacientes à terapia com iodo radioativo. Nesse sentido, os pacientes submetidos a RIT mais precoce também se caracterizaram por receberem maiores doses iniciais dessa terapêutica. Além disso, o tempo de seguimento desse grupo foi menor.

Por outro lado, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos tratados em período inferior ou igual/superior a 4 meses em relação ao principal desfecho proposto (resposta terapêutica excelente em 1 ano). Além disso, os grupos também não diferiram quanto aos desfechos resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação, ou resposta excelente à terapia na última avaliação. Ainda, durante tempo de seguimento mediano de cerca de 6 e 8,5 anos, respectivamente, não houve diferença significativa em relação a sobrevida relativa livre de doença (47,8% e 49,3%, respectivamente). Curvas de Kaplan-Meier, traçadas para a sobrevida mantida sob resposta excelente, corroboraram tais achados. Na análise de subgrupos, avaliando separadamente os pacientes com RR alto ou intermediário, embora neste último caso o grupo ≥ 4 meses tenha apresentado maior tempo de sobrevida livre de doença, ele também foi seguido por mais tempo, sendo que a sobrevida relativa livre de doença não foi diferente entre os

grupos. Há que se ressaltar que a maior agressividade dos casos e da terapia pode ter interferido nos desfechos, tornando-os similares entre os grupos.

Nossos achados estão alinhados com os resultados de Scheffel *et al.*, que avaliaram pacientes com RR baixo, intermediário e alto. Embora aqueles autores tenham considerado como precoce a terapia com RIT em até 6 meses após TT, a mediana de tempo entre os dois tratamentos foi de 3 meses. Após 1 ano da terapia inicial, a porcentagem de pacientes classificados como livres de doença foi semelhante, mesmo quando analisado um subgrupo de pacientes de alto risco. Esses achados não se alteraram após uma mediana de seis anos de seguimento, tempo semelhante ao do nosso estudo. Ou seja, assim como em nosso estudo, o tempo entre TT e RIT não interferiu na resposta à terapia inicial, no *status* da doença no seguimento (doença persistente) ou nos índices de recorrência. Porém, diferentemente do presente estudo, aqueles autores estudaram todos os tipos de CDT e não avaliaram o tempo sob resposta incompleta ou a sobrevida livre de doença (Scheffel *et al.*, 2016). Nossos resultados estão, ainda, de acordo com Kim *et al.*, que avaliaram, retrospectivamente, pacientes com CPT de RR intermediário e alto, quanto aos desfechos “resposta a terapia inicial”, “sobrevida livre de doença” e “sobrevida geral/global”. A terapia foi considerada precoce, quando administrada em até 90 dias, e tardia, quando entre 90 e 180 dias após a TT. Após 2 anos da terapia inicial, não houve diferença entre os grupos em relação ao número de pacientes categorizados como com respostas excelente, indeterminada, bioquímica incompleta ou estrutural incompleta. Ainda, durante média de seguimento de 8,6 anos, não houve diferença significativa em sobrevida livre de doença ou sobrevida geral. Aqueles autores não incluíram na análise as doses de iodo radioativo, uma vez que eles consideraram que fatores clínicos e patológicos, os quais determinaram tal dose, já seriam os fatores confundidores e já haviam sido avaliados (Kim *et al.*, 2019). He *et al.* (He *et al.*, 2024) estudaram pacientes com CPT de todas as categorias de risco, quanto a resposta clínica na última avaliação segundo a ATA. Os dados epidemiológicos, clínicos e patológicos foram semelhantes entre os grupos que receberam a terapia precoce (< ou igual 90 dias) e tardiamente (> 90 dias). Os autores concluíram que não havia diferença significativa quanto aos desfechos entre os pacientes que receberam terapia precoce ou tardia, independente da categoria de estratificação de risco

da ATA. Aqueles autores também identificaram, assim como em nosso estudo, que o número de casos tratados com doses mais altas de RIT foi maior no grupo precoce. Porém, análises adicionais de subgrupos, separando os casos com doses intermediárias ou altas de RIT, mantiveram a conclusão de que o momento da terapia com RIT pós-TT não influenciou significativamente nos desfechos. Ainda, duas metanálises sobre o tema (Lincango *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2022) concluíram que terapia com RIT em período inferior a 3 meses não impactou em melhores desfechos clínicos a curto ou longo prazo em pacientes com CDT. Importante salientar que a maioria desses estudos dividiu os grupos de acordo com o tratamento utilizando o corte de 90 dias, enquanto, no nosso estudo, esse valor foi de 120 dias.

Por outro lado, nossos dados contrastam com achados de alguns autores (Higashi *et al.*, 2011; Yu *et al.*, 2021), o que pode ser parcialmente explicado pelas diferenças metodológicas, tais como diversidade da população estudada, tamanho amostral, variações em critérios de inclusão, estadiamento, risco e taxa de recorrência, tempo de seguimento para avaliação de desfecho em longo prazo e taxa de recorrência. O estudo de Higashi *et al.* (Higashi *et al.*, 2011) incluiu apenas pacientes com doença avançada (jovens com doença metastática ou >45 anos com estadios III e IV), enquanto nós incluímos todo o espectro da doença em relação a estadios, presença de metástases e idade. O estudo de Yu *et al.* (Yu *et al.*, 2021) avaliou pacientes com RR alto e intermediário, porém, excluiu pacientes com metástases a distância, com níveis de TgS muito elevados, sugerindo metástase a distância, e a presença de anti-Tg positiva. Além disso, todos os pacientes receberam doses de iodoterapia única/fixa de 150 mCi (dose ablativa) e o tempo de seguimento foi semelhante entre os grupos. Ainda, aqueles autores não avaliaram a sobrevida livre de doença ou índices de recorrência, focando apenas na resposta à terapia.

Em nosso estudo, apesar do tempo entre a TT e a RIT não ter interferido nos desfechos avaliados, outros fatores, tumorais, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos se associaram aos mesmos. Em relação a pacientes que evoluíram com pior resposta clínica precocemente, apresentando ausência de resposta excelente em 1 ano após a terapia inicial, estes se caracterizaram, na análise univariada, por maiores percentuais de casos com TH associada, metástase linfonodal ao diagnóstico, anti-Tg positiva, maiores concentrações séricas de

primeira TgS, além de serem maioria dentre os casos com risco de recorrência alto, e se associarem, posteriormente, com menor sobrevida livre de doença relativa. Na análise multivariada, mantiveram-se como preditores desse desfecho, a presença de TH associada, as concentrações séricas da 1ª TgS e metástases linfonodais no início do seguimento. Na prática clínica, os pacientes com quadros mais agressivos têm maior probabilidade de não conseguir atingir “resposta excelente” e, eventualmente, apresentar eventos oncológicos adversos. Vários estudos já foram realizados para explorar os potenciais fatores prognósticos para “resposta excelente”, mas não houve consenso. Keshavarzi *et al.* (Keshavarzi *et al.*, 2024) estudaram pacientes com CPT com RR intermediário a alto buscando identificar fatores preditores de resposta à terapia no primeiro e terceiro ano após a terapia inicial. Aqueles autores concluíram que níveis mais altos de TgS pré-ablação e envolvimento locorregional pós-TT são os principais preditores de ausência de resposta à terapia com RIT naqueles pacientes. De fato, a TgS sérica pré-ablação tem mostrado elevado valor preditivo para a predição de recorrência e/ou falha do tratamento precocemente (Heemstra *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2014; Prpic *et al.*, 2017; Matthews *et al.*, 2017; Lubin *et al.*, 2021; Dong *et al.*, 2022), podendo, inclusive, prever uma resposta estrutural incompleta ou indeterminada à terapia inicial (Yang *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2018; Jeong *et al.*, 2019). Nossos dados também apoiam que a 1ª TgS pré-ablativa é um preditor útil para “resposta excelente”, independentemente da presença de metástase linfonodal. Esta última tem sido indicada como fator de risco independente para recorrência/persistência de doença por diversos autores (Leboulleux *et al.*, 2005; Dong *et al.*, 2022; Zhan *et al.*, 2022; Keshavarzi *et al.*, 2024). A associação de presença de tireoidite linfocítica/Hashimoto, observada no presente estudo, com menores taxas de resposta excelente à terapia em pacientes com CPT também corrobora os achados de outros estudos (Wasieh *et al.*, 2011; Kwon *et al.*, 2016; Albano *et al.*, 2021).

Comparando-se os pacientes quanto à resposta à terapia em longo prazo (na última avaliação), observou-se que aqueles sem resposta excelente apresentaram maiores percentuais de casos com metástase linfonodal ao diagnóstico e com resposta incompleta durante o seguimento, com menores percentuais com resposta excelente em 1 ano. Esses casos representaram a maioria dentre os pacientes com risco de recorrência alto, e apresentaram,

ainda, maiores concentrações de 1^a. TgS, de primeira dose de ¹³¹I e de dose acumulada, com menor sobrevida livre de doença, total e relativa. Na análise multivariada, persistiram como preditoras do desfecho a presença de resposta excelente em 1 ano, positivamente, e a resposta incompleta durante o seguimento, negativamente. Ou seja, pacientes com resposta favorável, precocemente à terapia inicial, evoluíram com melhores respostas também em longo prazo. Corroborando esses achados, Ahn *et al* (Ahn *et al.*, 2020*) concluíram, em seu estudo sobre pacientes com CPT com resposta inicial/precoce incompleta, que a resposta ao tratamento inicial foi um forte preditor de desfechos em longo prazo, com a presença de resposta excelente tendo sido associada a melhor prognóstico. Esses achados foram semelhantes ao relatado por outros autores (Webb *et al.*, 2012; Jeon *et al*, 2013; Jeong *et al*, 2019; Keshavarziet *et al.*, 2024).

Neste estudo, comparando-se os pacientes com e sem resposta incompleta durante o seguimento, seja ela bioquímica ou estrutural, nota-se que os que apresentaram tal resposta caracterizaram-se por maiores percentuais de casos com metástase linfonodal ao diagnóstico e captação à distância na 1^a PCI pós-operatória, com menores percentuais com resposta excelente em 1 ano e na última avaliação. Também se associaram a maiores concentrações séricas de 1^a. TgS e maiores percentuais de casos com o marcador detectável, além de terem recebido maiores doses iniciais de ¹³¹I e de dose acumulada, com menor sobrevida livre de doença relativa. Na análise multivariada, persistiram como positivamente associados ao desfecho a presença de metástase linfonodal ao diagnóstico e a dose acumulada de iodo. Estudos que avaliaram os fatores de risco para presença de resposta incompleta durante o seguimento de pacientes com CPT corroboraram o achado de presença de metástase linfonodal inicial como forte preditor de resposta incompleta à terapia (Leboulleux *et al*, 2005; Alzahrani *et al.*, 2019; Dong *et al.*, 2022; Zhan *et al.*, 2022; Keshavarziet *et al.*, 2024). Além disso, pacientes com resposta incompleta naturalmente tendem a receber número adicional/maiores doses de iodoterapia ao longo do tratamento, visando debelar doença persistente ou recorrente. Isso é corroborado pelo fato de que a presença de resposta excelente é associada a melhor prognóstico e menor necessidade de tratamentos adicionais (Ahn *et al.*, 2020*). Jeong *et al*. (Jeong *et al.*, 2019) descreveram que a taxa de resposta incompleta ao

tratamento foi maior em pacientes que receberam doses baixas de RIT inicialmente, sendo que estes acabaram por ser submetidos a maior número de doses. Apesar disso, efeitos benéficos da terapia com múltiplas doses de RIT ainda são controversos, não necessariamente garantindo resposta completa/excelente após doses subsequentes à inicial (Prpic *et al.*, 2016; Hirsch *et al.*, 2018; Kaewput *et al.*, 2021).

Nosso estudo tem algumas limitações que devem ser pontuadas, entre as quais se destaca o caráter retrospectivo, o qual propicia a perda de dados. Além disso, os grupos $<$ e ≥ 4 meses apresentaram diferenças entre si quanto à agressividade da doença e do tratamento instituído, bem como quanto ao tempo de seguimento, conforme previamente citado, o que pode ter interferido nos resultados, talvez tornando os grupos semelhantes quanto aos desfechos. Ainda, este estudo foi realizado em um hospital universitário e os procedimentos propedêuticos e cirúrgicos foram realizados por diferentes profissionais. Ademais, um número relativamente modesto de respondedores no grupo de alto risco ($<50\%$, tanto precoce quanto tardiamente) limitou a exploração, nesse grupo, de preditores de resposta excelente.

Apesar das limitações apresentadas, este estudo tem o mérito de descrever uma coorte rigorosamente selecionada, com número significativo de pacientes com CPT de risco de recorrência intermediário e alto, muito acima do número amostral mínimo calculado, que avaliou uma questão ainda conflitante na literatura, tendo mostrado associação dos desfechos com determinados parâmetros. Como ponto forte salientamos o fato que todos os pacientes foram seguidos em uma única instituição, assegurando uniformidade na abordagem terapêutica e nas estratégias de seguimento, o que fortalece a validade dos dados obtidos. Outro ponto positivo é que foram avaliadas muitas variáveis clínicas, bioquímicas e de imagem que poderiam influenciar na evolução dos casos. Adicionalmente, a utilização da classificação do risco de recorrência, para seleção dos pacientes, e do sistema de classificação que leva em consideração a resposta dinâmica ao tratamento, para os desfechos, favorece a comparação com outros estudos e eleva a possibilidade de aplicação externa dos nossos resultados. Ainda, o período de tempo de seguimento, de cerca de 6 anos, foi relativamente longo em relação a outros estudos disponíveis.

Enfim, neste estudo, nós observamos que, em pacientes com CPT de RR intermediário e alto, o tempo de administração da primeira RIT após a TT não representa fator prognóstico, independentemente da categoria de risco avaliada. Por outro lado, identificamos outros fatores a influenciar no prognóstico desses pacientes, corroborando dados já descritos.

CONCLUSÃO

Neste estudo com pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com tireoidectomia total e radioiodoterapia, o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas não influenciou no desfecho dos casos. Especificamente, essa variável não influenciou na resposta à terapia 1 ano após o tratamento inicial; na presença de resposta incompleta, bioquímica ou estrutural, durante o seguimento; no tempo de sobrevida livre da doença; ou na resposta terapêutica observada na última avaliação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, observamos que o tempo entre a tireoidectomia total e a terapia com radioiodo, se $<$ ou ≥ 4 meses, não influenciou em determinados desfechos em pacientes com CPT de risco de recorrência intermediário ou alto. A falta de homogeneidade entre os grupos quanto à agressividade inicial da doença, ao tratamento proporcional instituído, bem como quanto ao tempo de seguimento, pode ter interferido nesses resultados.

Este estudo confirmou a associação de alguns fatores reconhecidos como associados ao pior prognóstico, tais como a presença de metástases linfonodais no início do seguimento, de primeira tireoglobulina estimulada mais elevada e de captação à distância na primeira PCI.

As observações acima sugerem que a realização da RIT, no CPT de risco de recorrência intermediário ou alto, deveria ser programada de forma individualizada, levando em conta as características do tumor e a evolução inicial do caso, bem como as condições logísticas do sistema de saúde local e do próprio paciente.

Estudos futuros, com amostras maiores e desenhos mais robustos, são necessários para confirmar esses achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn J, Jin M, Song E, Jeon MJ, Kim TY, Ryu JS, Kim WB, Shong YK, Han JM, Kim WG. Clinical Outcomes after Early and Delayed Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Propensity Score Matching Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Dec;35(4):830-837.
2. Ahn J, Song E, Kim WG, et al. Long-term clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma patients with biochemical incomplete response. *Endocrine*. 2020;67:623-629.
3. Albano D, Dondi F, Zilioli V, et al. The role of Hashimoto thyroiditis in predicting radioiodine ablation efficacy and prognosis of low to intermediate risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2021;35:1089-1099.
4. Alzahrani AS, Moria Y, Mukhtar N, Aljamei H, Mazi S, Albalawi L, Aljomaiah A. Course and Predictive Factors of Incomplete Response to Therapy in Low- and Intermediate-Risk Thyroid Cancer. *J Endocr Soc*. 2020;5(1).
5. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer; 2017.
6. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63.
7. Cheng F, Xiao J, Huang F, Shao C, Ding S, Yun C, et al. Delay of initial radioactive iodine therapy beyond 3 months has no effect on clinical responses and overall survival in patients with thyroid carcinoma: a cohort study and a meta-analysis. *Cancer Med*. 2022; 11: 2386–2396.
8. Cheng L, Sa R, Luo Q, Fu H, Jin Y, Tang L, et al. Unexplained Hyperthyroglobulinemia in Differentiated Thyroid Cancer Patients as an Indication for Radioiodine Adjuvant Therapy: A Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* (2021) 62(1):62–68.

9. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I therapy of differentiated thyroid cancer (2021). *China J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;41(4):218–241.
10. Colenci R, Minicucci MF, Soares CSP, de Oliveira CC, de Alencar Marques ME, Tagliarini JV, da Silva Mazeto GMF. Is there a relationship between preoperative cytological diagnosis and evolution in patients with differentiated thyroid carcinoma? A retrospective study. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Apr 28;66(2):237-246.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–1214.
12. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *The Thyroid And Its Diseases*. 6th ed. New York:Churchill Livingstone, 1996.
13. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):414-424.
14. Dong WW, Zhang DL, He L, Shao L, Wang ZH, Lv CZ, Zhang P, Huang T, Zhang H. Prognostic factors for excellent response to initial therapy in patients with papillary thyroid cancer from a prospective multicenter study. *Front Oncol*. 2022;12:840714.
15. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94 (10):2766-2792.
16. Fagin JA, Wells AS. Biological and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1054-1067.
17. Hamy A, Mirallie E, Bennouna J, Resche I, Dreftly C, Johnstone M, et al. Thyroglobulin monitoring after treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(6):681-685.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association

- Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
19. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26(8):879-885.
 20. He T, Li M, Gao ZL, Li XY, Zhong HR, Ding CS, Cai HW. Analysis of delayed initial radioactive iodine therapy and clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a two-center retrospective study. *Nucl Med Commun*. 2024;45(9):779-787.
 21. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(1):58-64.
 22. Henke LE, Pfeifer JD, Baranski TJ, DeWees T, Grigsby PW. Long-term outcomes of follicular variant vs classic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2018 Dec 1;7(12):1226-1235.
 23. Higashi T, Nishii R, Yamada S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med*. 2011;52(5):683-689.
 24. Hirsch D, Gorshtein A, Robenshtok E, Masri-Iraqi H, Akirov A, Duskin Bitan H, Shimon I, Benbassat C. Second radioiodine treatment: limited benefit for differentiated thyroid cancer with locoregional persistent disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):469-476.
 25. INCA - Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [citado 2022 jul]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>
 26. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2019.

27. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
28. Jeon MJ, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, Song DE, Chung KW, Ryu JS, Hong SJ, Shong YK, Kim WB. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(1):23-30.
29. Jeong E, Yoon JK, Lee SJ, Soh EY, Lee J, An YS. Risk factors for indeterminate response after radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2019;44:714–718.
30. Jeong SY, Kim YH, Min HS, et al. The impact of radioactive iodine therapy timing on prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(7):898-905.
31. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16:1229-1242.
32. Kaewput C, Pusuwan P. Outcomes following I-131 treatment with cumulative dose exceeding or equal to 600 mCi in differentiated thyroid carcinoma patients. *World J Nucl Med*. 2021;20(01):54-60.
33. Keshavarzi A, Alaei-Shahmiri F, Fallahi B, Emami Z, Malek M, Khamseh ME. Predictors of response to Radioactive Iodine Therapy in Intermediate and high risk patients with papillary thyroid carcinoma. *BMC Endocr Disord*. 2024 Jul 15;24(1):112.
34. Kim M, Han M, Jeon MJ, Kim WG, Kim IJ, Ryu JS, Kim WB, Shong YK, Kim TY, Kim BH. Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep;91(3):449-455.
35. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16:617-618
36. Krajewska J, Jarzab M, Kukulska A, Czarniecka A, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Paliczka-Cieslik E, Kropinska A, Krol A, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Oct;53(5):320-327

37. Kwon H, Choi JY, Moon JH, Park HJ, Lee WW, Lee KE. Effect of Hashimoto thyroiditis on low-dose radioactive-iodine remnant ablation. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1.
38. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5723-5729.
39. Li H, Zhang YQ, Wang C, Zhang X, Li X, Lin YS. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:601-606.
40. Lubin DJ, Tsetse C, Khorasani MS, Allahyari M, McGrath M. Clinical predictors of I-131 therapy failure in differentiated thyroid cancer by machine learning: A single-center experience. *World J Nucl Med*. 2021 Mar 15;20(3):253-259.
41. Lincango Naranjo EP, Mora S, Intriago-Baldeón DP, Acosta W, Leal-Medina I, Dueñas-Andrade S, et al. Late versus early administration of radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc*. 2022;6(Suppl 1).
42. Maniakas A, Davies L, Zafereo ME. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(3):631-642.
43. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265.
44. Matthews TJ, Chua E, Gargya A, Clark J, Gao K, Elliott M. Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *J Laryngol Otol*. 2016;130(Suppl 4):50–53.
45. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999;9(5):421-427.
46. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R13-R26.

47. SEER Cancer Statistics. Estimated new cases of thyroid cancer in the United States, 2024. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics/>
48. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209–249.
49. Okamoto T. Radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma in Japan. *Surgery*. 2010;147:432–433.
50. Park HJ, Jeong GC, Kwon SY, Min JJ, Bom HS, Park KS, Cho SG, Kang SR, Kim J, Song HC, Chong A. Stimulated serum thyroglobulin level at the time of first dose of radioactive iodine therapy is the most predictive factor for therapeutic failure in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48:255-261.
51. Perros P, Boelart K, Colley S et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 2014; 81 (Suppl 1):1-122.
52. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JD. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *J Surg Oncol*. 2007;96:3-7.
53. Prpic M, Kruljac I, Kust D, Kirigin LS, Jukic T, Dabelic N, Bolanca A, Kusic Z. Re-ablation I-131 activity does not predict treatment success in low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2016;52(3):602-608.
54. Prpic M, Kust D, Kruljac I, Kirigin LS, Jukic T, Dabelic N, Bolanca A, Kusic Z. Prediction of radioactive iodine remnant ablation failure in patients with differentiated thyroid cancer: a cohort study of 740 patients. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):109-115.
55. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
56. Rosario PW, Tavares WC, Borges MA, et al. Is there a time limit for the administration of postoperative radioiodine therapy in patients with papillary thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):767-771.

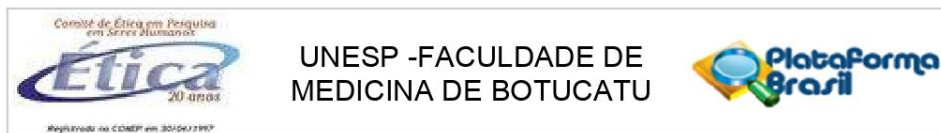
57. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5362-5368.
58. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1529-1536.
59. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3668-3676.
60. Scheffel RS, Zanella AB, Dora JM, Maia AL. Timing of Radioactive Iodine Administration Does Not Influence Outcomes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26:1623-1629.
61. Suman P, Wang CH, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Timing of Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Does Not Affect Overall Survival in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Am Surg*. 2016;82:807-814.
62. Suman P, Wang C-H, Abadin SS, et al. Timing of radioactive iodine therapy does not impact overall survival in high-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*. 2016;22:822-831.
63. Tong Y, Sun P, Yong J, Zhang H, Huang Y, Guo Y, Yu J, Zhou S, Wang Y, Wang Y, Ji Q, Wang Y, Chang C. Radiogenomic Analysis of Papillary Thyroid Carcinoma for Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis: A Preliminary Study. *Front Oncol*. 2021 Jun 29;11:682998.
64. Tsirona S, Vlassopoulou V, Tzanela M, et al. Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:459-463.
65. Tuttle RM, Leboeuf R, Shaha A, et al. Does postoperative administration of radioactive iodine for remnant ablation have an impact on clinical

- outcomes in patients with differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4571-4577.
66. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(12):1671-1680.
 67. Xu H, Liu G, Zhang Y, Wang W, Li Y, Zhou L. Comparison of early versus late radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer and cervical lymph node metastasis. *Ann Nucl Med.* 2021;35(3):230-238.
 68. Yan X, Mou X, Yang Y, Ren J, Zhou X, Huang Y, Yuan H. Predicting central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma based on ultrasound radiomic and morphological features analysis. *BMC Med Imaging.* 2023 Aug 24;23(1):111.
 69. Yang B, Shi H, Feng JI. Assessment of radioiodine therapy efficacy for treatment of differentiated thyroid cancer with pulmonary metastases. *Oncol Lett.* 2015 Dec 15;10(6):4034-4038.
 70. Yang X, Liang J, Li T, Zhao T, Lin Y. Preablative stimulated thyroglobulin correlates to new therapy response system in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1307-1313.
 71. Yu F, Li X, Ji Y, Tan J, Zhang G, Wang P, He Y, Wang R. Delayed initial radioiodine adjuvant therapy does affect biochemical response in intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:743310.
 72. Wagieh SM, El-Refaei SM, Salem SS, Al-Shiekh EA, Al-Ghamdy HA, Al-Juhani NR. Impact of histopathology of non-neoplastic thyroid tissue on ablation outcome in patients with papillary thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2011;32:597-604.
 73. Watkinson JC. The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2004 Sep;25(9):547-552.
 74. 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 to predict disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2754-2763.

75. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: WHO; 2022 [citado 2022 jul]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr>
76. Zhan L, Feng HF, Yu XZ, et al. Clinical and prognosis value of the number of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *BMC Surg.* 2022;22:235.
77. Zhang Y, Hua W, Zhang X, Peng J, Liang J, Gao Z. Predictive value for excellent response to initial therapy in differentiated thyroid cancer: preablation-stimulated thyroglobulin better than TNM stage. *Nucl Med Commun.* 2018;39:405-410.

ANEXOS

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: um estudo caso-controle.

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63416322.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.681.707

Apresentação do Projeto:

: As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) vem apresentando aumento de incidência e, embora evolua com baixa mortalidade, cursa com persistência/recorrência em número considerável de casos. Os benefícios da radioiodoterapia (RIT) após realização da tireoidectomia total (TT) são bem documentados, e tem suas indicações definidas. Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-TT tem impacto na evolução dos pacientes, e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para administração de RIT após a cirurgia. Objetivos: Avaliar, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia na evolução dos casos. Metodologia: Trata-se de estudo caso-controle, com pacientes com CPT, de risco de recorrência intermediário ou alto, submetidos à terapia TT + RIT. A principal variável de interesse será o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial. Também serão considerados: presença de resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação ambulatorial, tempo de sobrevida livre da doença, além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente. Os dados serão coletados dos prontuários médicos dos

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

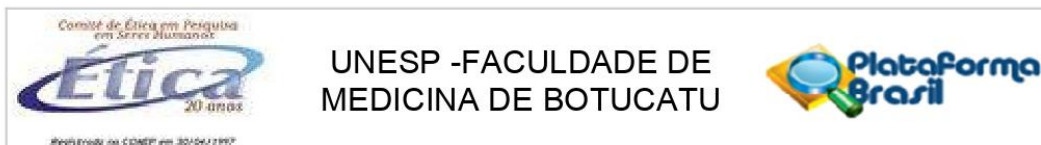
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.681.707

pacientes. Serão avaliados todos os 72 casos dos pacientes com CPT acompanhados no ambulatório de "Neoplasias de Tireoide" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-Unesp). Critérios de inclusão: Serão incluídos no estudo pacientes com CPT classificados como de intermediário ou alto risco de recorrência, de acordo com a ATA, acompanhados no serviço, que tenham sido submetidos a tratamento inicial com TT e RIT a partir do ano de 2000 – período em que o kit de dosagem de Tireoglobulina (Tg) foi padronizado e apresentava limite inferior de detecção < 0,2 ng/mL – até dezembro de 2021. Foi determinado tal período, pois o acompanhamento mínimo requerido para inclusão será de 12 meses após a RIT, e a coleta de dados será realizada a partir dezembro/2022. Critérios de exclusão: Serão excluídos do estudo os pacientes que apresentem idade inferior a 18 anos ou falta de dados críticos.

Objetivo da Pesquisa:

: Primário: Avaliar em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia na evolução dos casos.

Secundário: Avaliar se o tempo entre a TT e a RIT influencia na resposta à terapia 1 ano após o tratamento inicial; na presença de resposta incompleta, bioquímica ou estrutural, durante o seguimento; no tempo de sobrevida livre da doença; na resposta terapêutica observada na última avaliação

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não estão previstos riscos durante a realização deste trabalho.

Benefícios: Este estudo poderá impactar na definição do tempo necessário entre a TT e a RIT, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto. Dessa forma, tanto poderemos chegar à conclusão de que a RIT deve ser realizada precocemente, como, do contrário, de que não haveria urgência na sua realização. Do ponto de vista do paciente, esse conhecimento poderia resultar em maior tranquilidade quanto ao tratamento proposto, enquanto que, do ponto de vista da saúde pública, haveria repercussões nas filas de agendamento para o procedimento

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de mestrado, com estudo caso-controle com 72 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT), de risco de recorrência intermediário ou alto, submetidos à terapia TT + RIT. A principal variável de interesse será o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

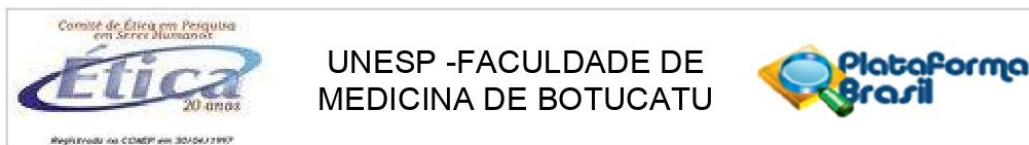
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.681.707

desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial. Também serão considerados a presença de resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação ambulatorial, tempo de sobrevida livre da doença, além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente. O estudo se iniciará em 17/10/2022 e término em 25/02/2025. Os recursos financeiros serão próprios, com verba de custeio no valor de R\$ 1.440,00 (Hum mil, quatrocentos e quarenta reais).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram devidamente apresentados e anexados na PB. Termo de Anuência Institucional (FMB e HCFMB), folha de rosto, caderno brochura do projeto e solicitam dispensa do TCLE justificando que o estudo se baseia em material de arquivo e dados de pacientes em acompanhamento há muito tempo no Hospital das Clínicas. Muitos já perderam o seguimento e outros faleceram. Não ocorrerão intervenções nos indivíduos, sendo que os dados serão obtidos das fichas de atendimento e dos prontuários médicos. Indicamos a aprovação da presente solicitação.

Recomendações:

recomendamos ao autor apresentar o relatório ao final do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

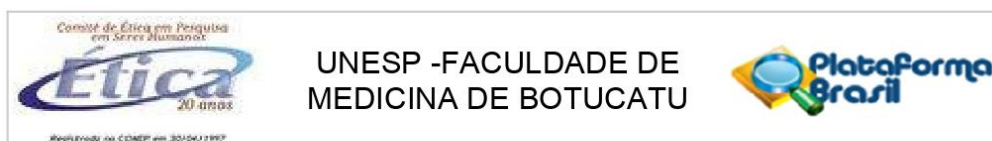
Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/10/2022, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.681.707

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2006761.pdf	08/09/2022 09:53:38		Aceito
Outros	AnáliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3372022.pdf	08/09/2022 09:52:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	08/09/2022 09:51:58	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe3372022.pdf	08/09/2022 09:50:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/09/2022 09:50:00	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	08/09/2022 09:46:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf	25/08/2022 16:57:59	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	25/08/2022 16:56:42	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/08/2022 16:55:33	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 04 de Outubro de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:

Impacto da radiiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: um estudo caso-controle.

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 041.534.628-29	Nome: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Telefone: 1438141022	E-mail: g.mazeto@unesp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 48.031.918/0019-53	Nome da Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
--------------------------	--

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, NÃO serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
050.905.964-33	CARLOS SEGUNDO PAIVA SOARES
339.587.558-01	Simone Antunes Terra
426.146.898-07	Karoline Lopes Silva
018.830.798-29	José Eduardo Corrente
047.219.958-73	José Vicente Tagliarini
040.570.468-28	SONIA MARTA MORIGUCHI
199.559.218-89	KATIA HIROMOTO KOGA
467.020.558-70	LETICIA BARRETO

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Impacto da radiiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: um estudo caso-controle.

Contato Científico: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Data de Submissão do Projeto: 30/11/2022

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2059550_E1.pdf

Versão do Projeto: 2

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Observacional

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
Carcinoma Papilífero da Tireoide

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C73	Neoplasia maligna da glandula tireoide

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
57576	Câncer Papilífero da Tireoide

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C73	Neoplasia maligna da glandula tireoide

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
57576	Câncer Papilífero da Tireoide

Desenho:

Caso-controle.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
Câncer Papilífero da Tireoide
Prognóstico
Radioisótopos do Iodo

Detalhamento do Estudo

Resumo:

Introdução: O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) vem apresentando aumento de incidência e, embora evolua com baixa mortalidade, cursa com persistência/recorrência em número considerável de casos. Os benefícios da radioiodoterapia (RIT) após realização da tireoidectomia total (TT) são bem documentados, e tem suas indicações definidas. Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-TT tem impacto na evolução dos pacientes, e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para administração de RIT após a cirurgia. **Objetivos:** Avaliar, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia na evolução dos casos. **Metodologia:** Trata-se de estudo caso-controle, com pacientes com CPT, de risco de recorrência intermediário ou alto, submetidos à terapia TT + RIT. A principal variável de interesse será o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial. Também serão considerados: presença de resposta incompleta em algum momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação ambulatorial, tempo de sobrevida livre da doença, além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente.

Introdução:

1-INTRODUÇÃO O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais frequente, apesar de ser uma doença relativamente rara. Representa cerca de 1% dos novos casos de doença maligna diagnosticados e afeta mais frequentemente mulheres do que homens, preferencialmente na faixa etária entre 25 e 65 anos (Haugen et al, 2016; INCA, 2019; Maniakas et al., 2018; Edwards et al, 2002; Perros et al, 2014). Sua incidência anual é baixa, porém vem se elevando nos últimos anos, adquirindo relevância epidemiológica. De fato, nos Estados Unidos, a estimativa para 2022 é de 43.800 novos casos (SEER, 2022), enquanto, no Brasil, a estimativa para o mesmo período é de 13.780 casos novos, sendo 1.830 em homens e 11.950 em mulheres, representando a 5ª neoplasia mais frequente em mulheres (INCA, 2019; INCA, 2022). Cerca de 90% ou mais dos carcinomas tireoidianos se originam das células foliculares. Estes podem ser categorizados em cinco grupos histológicos: carcinoma pouco diferenciado, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilífero e seus subtipos, carcinoma folicular e seus subtipos, e carcinoma oncocítico (Baloch et al, 2022). Os três últimos grupos são genericamente classificados como carcinomas diferenciados de tireoide (CDT), que correspondem a cerca de 94% das neoplasias malignas de tireoide (DeGroot et al, 1996). Dessa forma, o CDT é a neoplasia endócrina de maior prevalência no mundo (WHO, 2022; Fagin et al, 2016). Entre os CDT, o mais frequente, responsável por cerca de 80% dos casos, é o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) (DeGroot et al, 1990; Kitabara and Sosa, 2020). Dentre os CPT, encontram-se os seguintes subtipos histopatológicos: clássico, folicular (infiltrativa), oncocítico, esferosante difuso, células altas, hobnail, sólido, de células colunares, Whartin-like, células claras, fascite-like, macrofolicular (Baloch et al, 2022). Cada uma delas apresenta fenótipo diferenciados, com variadas taxas de morbidade e mortalidade entre si (Baloch et al, 2022). O CPT, em geral, apresenta bom prognóstico, com sobrevida prolongada, superior a 95% em 10 anos (Hay et al, 2002). Apesar da evolução satisfatória, cerca de 20% dos pacientes apresentam persistência ou recorrência da doença, sendo que 5% desenvolvem doença metastática a distância, com curso mais agressivo e pior evolução (Rouxel et al, 2004; Hamy et al, 2004). Os pacientes que evoluem com pior prognóstico caracterizam-se por idade superior a 45 anos, com presença de lesões aderentes às estruturas adjacentes, com metástases invasivas cervicais ou a distância, com invasão vascular, e/ou que apresentam subtipos histológicos mais agressivos, como a variante de células altas ou colunares (Mazzafieri, 1999). Dessa forma, os casos necessitam ser adequadamente avaliados quanto à abordagem terapêutica mais adequada. Os métodos terapêuticos para o CPT incluem, principalmente, excisão cirúrgica, radioiodoterapia (RIT) e terapia de supressão do hormônio estimulador da tireoide (TSH) com o uso da levotiroxina. As indicações e particularidades de cada abordagem terapêutica variam de acordo com estadiamento inicial e dinâmico do tumor (Robbins and Schlumberger, 2005; Chinese Society of Nuclear Medicine, 2021). O estadiamento inicial compreende a avaliação quanto ao risco de morte, pela American Joint Committee on Cancer (Amin et al, 2017; Tabela 1), e quanto ao risco de recorrência, pela American Thyroid Association (ATA). Este último classifica os pacientes em grupos, como baixo, intermediário ou alto risco (Tabela 2) (Haugen et al, 2016). O estadiamento inicial, embora extremamente útil, não contempla a resposta do paciente ao tratamento, nem tão pouco as intercorrências ao longo do seu seguimento. Nesse sentido, recentemente, os últimos guidelines da ATA recomendaram a utilização de um novo sistema de estadiamento dinâmico, baseado na resposta à terapia (Haugen et al, 2016), no qual são previstas quatro respostas possíveis: excelente, indeterminada, bioquímica incompleta, estrutural incompleta (Tabela 3) (Haugen et al, 2016). Esse novo sistema tem se mostrado útil em prever a evolução dos casos quanto a recorrência e status da doença na última consulta (Colenci et al, 2022), aspectos talvez mais adequados do que a mortalidade em si, no caso do CPT. De acordo com a ATA, a tireoidectomia total deve ser indicada apenas para pacientes mais graves, com câncer de tireoide > 4 cm, ou se houver extensão extratireoidiana grosseira, envolvimento linfonodal clinicamente aparente ou metástases à distância. Em pacientes com doença menos avançada localmente, incluindo câncer de tireoide > 1 cm e < 4 cm, clinicamente N0, sem extensão extratireoidiana, o procedimento cirúrgico inicial poderia ser a tireoidectomia total ou quase total, ou a lobectomia (Haugen et al, 2016). Quanto à administração de radioiodo pós-operatório, de acordo com as diferentes finalidades, o procedimento pode ser classificado como terapia ablativa, adjuvante e RIT para doença conhecida. A última diretriz da ATA recomenda o uso ablativo/terapêutico do iodo radioativo rotineiramente apenas para tumores de alto risco, não sendo recomendado em CPT de baixo risco, e devendo ser considerado no grupo de risco intermediário (Haugen et al, 2016). Tais orientações divergem da diretriz anterior (2009), que recomendava o tratamento em um maior número de situações (Cooper et al, 2009). Naquele guideline, a RIT era indicada em todos os pacientes com metástases à distância conhecidas; extensão extratireoidiana macroscópica, independentemente do tamanho do tumor; tumor primário > 4 cm, na ausência de outros fatores de risco; e para pacientes selecionados com tumor intratireoidiano de 1 a 4 cm e metástases linfonodais; entre outras indicações (Haugen et al, 2016). O objetivo da RIT, após a tireoidectomia total, é a ablação de qualquer tecido residual tireoideano ou metastático. Esse tratamento foi associado a melhora da sobrevida livre de doença, diminuição do risco de recorrência e do risco de mortalidade específica da doença (Haugen et al, 2016; Sawka et al, 2004; Cheng et al, 2021). A eficácia da RIT em melhorar a sobrevida global e sobrevida livre de doença foi extensivamente avaliada em pacientes de risco intermediário e alto com CPT (Sawka et al, 2004; Jonklaas et al, 2006; Podnos et al, 2007; Ruel et al, 2015). Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-tireoidectomia total (TT) tem impacto em resultados clínicos (Li et al, 2018; Scheffel et al, 2016; Suman et al, 2016; Suman et al, 2016*; Higashi et al, 2011), e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para sua administração após a cirurgia (Haugen et al, 2016; Nabhan et al, 2017). O intervalo entre a TT e a RIT inicial varia entre os serviços em todo o mundo e pode ser afetado por diversos fatores, como a disponibilidade de instalações, fatores relacionados à doença e status socioeconômico dos pacientes (Okamoto, 2010; Higashi et al, 2011; Li et al, 2018). Diversos estudos abordaram este assunto com diferentes conclusões. Alguns autores relataram benefícios na realização precoce da RIT (Higashi et al, 2011; Li et al, 2018; Krajewska et al, 2019; Yu et al, 2021), enquanto outros não corroboraram tais resultados (Tsirona et al, 2014; Scheffel et al, 2016; Suman et al, 2016; Suman et al, 2016*; Li et al, 2018; Kim et al, 2019; Ahn et al, 2020). Grande parte desses estudos considera como precoce a realização de RIT em até 3 meses (90 dias) após realização de TT, sendo tardia a terapêutica posterior a esse período. Dessa forma, os resultados clínicos permanecem controversos, e não está claro se a terapia precoce oferece algum benefício clínico em comparação com a terapia mais tardia. Além disso, a maioria dos estudos avaliou pacientes de baixo risco (Tsirona et al, 2014; Scheffel et al, 2016; Suman et al, 2016; Li et al, 2018), para os quais a RIT não é rotineiramente indicada (Haugen et al, 2016), ou utilizaram como desfecho a sobrevida em geral (Higashi et al, 2011; Tsirona et al, 2014; Scheffel et al, 2016; Suman et al, 2016; Suman et al, 2016*), a qual costuma não sofrer grande impacto em pacientes com CPT. Dessa forma, estudos que avaliem o impacto do intervalo de tempo entre a TT e a RIT, em pacientes nos quais o tratamento estaria de fato indicado, utilizando como desfecho a resposta à terapia,

são necessários.

Hipótese:

A hipótese do presente estudo é que, como a RIT pós-operatória é necessária em grande parte dos pacientes de risco intermediário, e na totalidade dos de alto risco, atrasos nessa terapia podem resultar em piores desfechos em comparação com pacientes tratados mais precocemente.

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo é avaliar, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia na evolução dos casos.

Objetivo Secundário:

Os objetivos específicos deste estudo serão avaliar se o tempo entre a TT e a RIT influencia: • na resposta à terapia 1 ano após o tratamento inicial; • na presença de resposta incompleta, bioquímica ou estrutural, durante os seguimentos; • no tempo de sobrevida livre da doença; • na resposta terapêutica observada na última avaliação.

Metodologia Proposta:

Delineamento Trata-se de estudo do tipo caso-controle, no qual há pretensão de se avaliar, retrospectivamente, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto de recorrência, se o intervalo de tempo entre a realização de TT e RIT interfere na evolução dos pacientes após 1 ano do tratamento e na última avaliação ambulatorial. Os dados serão coletados dos prontuários médicos dos pacientes. Pacientes Serão avaliados todos os casos dos pacientes com CPT acompanhados no ambulatório de "Neoplasias de Tireoide" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (HC-FMB-Unesp), sendo selecionados os a serem estudados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão explicitados abaixo. Cálculo amostral A resposta excelente à terapia inicial é atingida em cerca de 57% a 63% dos casos de risco intermediário e em 14% a 16% dos de alto risco de recorrência (Haugen et al., 2016). Considerando essa ampla variação de 14% a 63%, e um ponto médio entre ambas de 25%, com uma margem de erro de 10% e confiabilidade de 95%, chegou-se ao número amostral mínimo de 72 pacientes. Principais variáveis de interesse e desfechos avaliados A principal variável de interesse será o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial (Haugen et al, 2016). Como desfechos secundários, consideraremos a presença de resposta incompleta, seja bioquímica ou estrutural, em algum momento entre o momento de 1 ano após RIT e a última avaliação; tempo de sobrevida livre da doença (tempo durante o seguimento mantido sob resposta excelente; absoluto e em relação ao tempo de seguimento); além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente. Adicionalmente, para descrição da amostra, pretende-se avaliar: idade no momento da cirurgia (anos), sexo (masculino; feminino), dados anatomopatológicos (subtipo histológico, diâmetro tumoral, multicentricidade, tireoidite linfocítica, metástase linfonodal, cápsula tumoral, invasão de cápsula tumoral, invasão vascular, invasão perineural e invasão de partes moles), realização de esvaziamento cervical, estadiamento TNM (estádios I a IV) (Amin et al, 2017), estadiamento quanto ao risco de recorrência da ATA (baixo, intermediário ou alto) (Haugen et al, 2016), dosagem de tireoglobulina (Tg), TSH e anticorpo antitireoglobulina (TgAb), dose de RIT (1ª dose e dose acumulada, em mCi), presença de metástases e tempo de seguimento. Além disso, serão avaliados os percentuais de casos com respostas bioquímica incompleta, estrutural incompleta e indeterminada, tanto em 1 ano de seguimento como na última consulta. Metodologia laboratorial As concentrações séricas de TSH, Tg e TgAb tem sido mensuradas no Laboratório Clínico do HC-FMB, dosadas pelo método de quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, EUA), com VR de 0,40 - 4,0 µU/mL, 1,4 a 78 ng/mL e 0-40 IU/mL, respectivamente. Análise ética Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. Todos os dados clínicos utilizados nesta pesquisa serão anonimizados para análise.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo pacientes com CPT classificados como de intermediário ou alto risco de recorrência, de acordo com a ATA (Haugen et al, 2016), acompanhados no serviço, que tenham sido submetidos a tratamento inicial com TT e RIT a partir do ano de 2000 – período em que o kit de dosagem de Tireoglobulina (Tg) foi padronizado e apresentava limite inferior de detecção < 0,2 ng/mL – até dezembro de 2021. Foi determinado tal período, pois o acompanhamento mínimo requerido para inclusão será de 12 meses após a RIT, e a coleta de dados será realizada a partir dezembro/2022.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os pacientes que apresentem idade inferior a 18 anos ou falta de dados críticos.

Riscos:

Não estão previstos riscos durante a realização deste trabalho.

Benefícios:

Este estudo poderá impactar na definição do tempo necessário entre a TT e a RIT, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto. Dessa forma, tanto poderemos chegar à conclusão de que a RIT deve ser realizada precocemente, como, do contrário, de que não haveria urgência na sua realização. Do ponto de vista do paciente, esse conhecimento poderia resultar em maior tranquilidade quanto ao tratamento proposto, enquanto que, do ponto de vista da saúde pública, haveria repercussões nas filas de agendamento para o procedimento.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados serão tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e submetidos à análise estatística por meio do programa computacional SPSS/Windows (versão 21). Inicialmente será realizada análise descritiva da amostra estudada. As variáveis estudadas serão descritas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75). Serão comparados os pacientes com e sem resposta excelente, 1 ano após o tratamento inicial e na última avaliação, quanto a vários parâmetros clínico-epidemiológicos, laboratoriais, de imagem e anatomopatológico e inclusive, quanto ao percentual de casos tratados com RIT em período de tempo menor/igual 3 meses ou maior que 3 meses. Os principais testes a serem utilizados serão: o teste t student para as variáveis numéricas com distribuição normal; será realizado ajuste de um modelo linear generalizado com distribuição gama, seguido de comparação múltipla de Wald, para as variáveis com distribuição assimétrica; teste de qui-quadrado para as variáveis categóricas. Serão ainda traçadas curvas de Kaplan-Meier para o tempo de seguimento sob resposta excelente, de acordo com o tempo entre TT e RIT (3 meses ou > 3 meses). Será considerado $p < 0,05$ como estatisticamente significante.

Desfecho Primário:

O principal desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial (Haugen et al, 2016).

Desfecho Secundário:

Como desfechos secundários, consideraremos a presença de resposta incompleta, seja bioquímica ou estrutural, em algum momento entre o momento de 1 ano após RIT e a última avaliação; tempo de sobrevida livre da doença (tempo durante o seguimento mantido sob resposta excelente; absoluto e em relação ao tempo de seguimento); além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente.

Tamanho da Amostra no Brasil: 72

Data de Submissão do Projeto: 30/11/2022

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2059550_E1.pdf

Versão do Projeto: 2

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	72

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Os dados serão coletados dos prontuários médicos e das fichas de atendimento dos pacientes.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

0

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
não se aplica	0	não se aplica

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Sim

Justificativa:

O estudo se baseia em material de arquivo e dados de pacientes em acompanhamento há muito tempo no Hospital das Clínicas. Muitos já perderam o seguimento e outros faleceram. Não ocorrerão intervenções nos indivíduos, sendo que os dados serão obtidos das fichas de atendimento e dos prontuários médicos.

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Coleta de dados	17/10/2022	17/04/2023
Redação e defesa da dissertação	18/07/2023	25/02/2024
✓ Análise dos dados e interpretação dos resultados	18/04/2023	18/07/2023
Apresentação em congressos e redação do trabalho	18/05/2023	22/12/2023
Redação do manuscrito, revisão final e envio para publicação	26/02/2024	26/08/2024

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
avaliação dos prontuários médicos	Custeio	R\$ 1.440,00
Total em R\$		R\$ 1.440,00

Bibliografia:

1. Ahn J, Jin M, Song E, Jeon MJ, Kim TY, Ryu JS, Kim WB, Shong YK, Han JM, Kim WG. Clinical Outcomes after Early and Delayed Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Propensity Score Matching Analysis. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020 Dec;35(4):830-837. 2. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. 3. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841. 4. Cheng L, Sa R, Luo Q, Fu H, Jin Y, Tang L, et al. Unexplained Hyperthyroglobulinemia in Differentiated Thyroid Cancer Patients as an Indication for Radioiodine Adjuvant Therapy: A Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* (2021) 62(1):62–8. doi: 10.2967/jnumed.120.243642 5. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for 131I therapy of differentiated thyroid cancer (2021). *China J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;41(4):218–241. doi: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412 6. Colenci R, Minicucci MF, Soares CSP, de Oliveira CC, de Alencar Marques ME, Tagliarini JV, da Silva Mazeto GMF. Is there a relationship between preoperative cytological diagnosis and evolution in patients with differentiated thyroid carcinoma? A retrospective study. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Apr 28;66(2):237-246. 7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–214. 8. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *The Thyroid And Its Diseases*. 6th ed. New York:Churchill Livingstone, 1996. 9. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):

Data de Submissão do Projeto: 30/11/2022

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2059550_E1.pdf

Versão do Projeto: 2

414- 24. 10. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94 (1 0) : 2 7 6 6 -92. 11. Fagin JA, Wells AS. Biological and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1054-67. 12. Hamy A, Mirallie E, Bennouna J, Resche I, Dreftly C, Johnstone M, et al. Thyroglobulin monitoring after treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(6):681-5. 13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. 14. Hay, I.D., Thompson, G.B., Grant, C.S., et al. (2002) Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World Journal of Surgery* 26, 879-885. 15. Higashi T, Nishii R, Yamada S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med*. 2011;52(5):683-689. 16. INCA - Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Incidência do câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em: julho/2022. 17. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2019. 18. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16:1229-1242. 19. Kim M, Han M, Jeon MJ, Kim WG, Kim IJ, Ryu JS, Kim WB, Shong YK, Kim TY, Kim BH. Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep;91(3):449-455. doi: 10.1111/cen.14039. Epub 2019 May 24. PMID: 31102417. 20. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16:617-618. 21. Krajewska J, Jarzab M, Kukulka A, Czarniecka A, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, Paliczka-Cieslik E, Kropinska A, Krol A, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Oct;53(5):320-327. 22. Li H, Zhang YQ, Wang C, Zhang X, Li X, Lin YS. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:601-606. 23. Maniakas A, Davies L, Zafereo ME. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(3):631-42. 24. Mazzaferri EL. Na overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999; 9:421-7. 25. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R13-r26. 26. Okamoto T. Radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma in Japan. *Surgery*. 2010;147:432-433. 27. Perros P, Boelart K, Colley S et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81 (Suppl 1):1-122. 28. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JD. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *J Surg Oncol*. 2007;96:3-7. 29. Robbins, R.J. & Schlumberger, M.J. (2005) The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 46 Suppl 1, 28S-37S. 30. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5362-8. 31. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1529-1536. 32. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3668-3676. 33. SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD (2022); Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (accessed 31/07/2022). 34. Scheffel RS, Zanella AB, Dora JM, Maia AL. Timing of Radioactive Iodine Administration Does Not Influence Outcomes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26:1623-1629. 35. Suman P, Wang CH, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Timing of Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Does Not Affect Overall Survival in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Am Surg*. 2016;82:807-814. 36. Suman P, Wang C-H, Abadin SS, et al. Timing of radioactive iodine therapy does not impact overall survival in high-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*. 2016;22:822-831. 37. Tsirona S, Vlassopoulou V, Tzanelis M, et al. Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:459-463. 38. Yu F, Li X, Ji Y, Tan J, Zhang G, Wang P, He Y, Wang R. Delayed Initial Radioiodine Adjuvant Therapy Does Affect Biochemical Response in Intermediate- to High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. 39. World Health Organization. Global Cancer Observatory. WHO: <https://gco.iarc.fr>. Acesso em: julho de 2022.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Outros	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3372022.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf
Orçamento	orcamento.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2006761.pdf
Outros	inclusaoleticia.pdf
Declaração de concordância	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf
Cronograma	cronograma.pdf
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuencialHcfmbSipe3372022.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf

Finalizar

Manter sigilo da íntegra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados

Justificativa da Emenda:

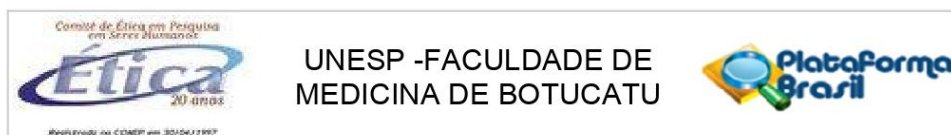
Estamos solicitando a inclusão de aluna de iniciação científica no projeto visto que o mesmo se adequa tanto ao nível de graduação como de pós-graduação.

Data de Submissão do Projeto: 30/11/2022

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2059550_E1.pdf

Versão do Projeto: 2

ANEXO II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: um estudo caso-controle.

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63416322.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.887.354

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para inclusão da pesquisadora Letícia Barreto, CPF no. 467020558-70.

As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) vem apresentando aumento de incidência e, embora evolua com baixa mortalidade, cursa com persistência/recorrência em número considerável de casos. Os benefícios da radioiodoterapia (RIT) após realização da tireoidectomia total (TT) são bem documentados, e tem suas indicações definidas. Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-TT tem impacto na evolução dos pacientes, e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para administração de RIT após a cirurgia. Objetivos: Avaliar, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas impacta na evolução dos pacientes. Serão avaliados todos os 72 casos dos pacientes com CPT acompanhados no ambulatório de "Neoplasias de Tireoide" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-Unesp). Critérios de inclusão: Serão incluídos no estudo pacientes com CPT classificados como de intermediário ou alto risco de recorrência, de acordo com a ATA, acompanhados no serviço, que

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

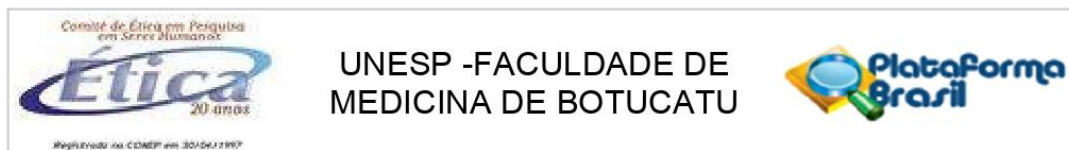
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.887.354

tenham sido submetidos a

tratamento inicial com TT e RIT a partir do ano de 2000 – período em que o kit de dosagem de Tireoglobulina (Tg) foi padronizado e apresentava limite inferior de detecção < 0,2 ng/mL – até dezembro de 2021. Foi determinado tal período, pois o acompanhamento mínimo requerido para inclusão será de 12 meses após a RIT, e a coleta de dados será realizada a partir dezembro/2022. Critérios de exclusão: Serão excluídos do estudo os pacientes que apresentem idade inferior a 18 anos ou falta de dados críticos.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Avaliar em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia na evolução dos casos.

Secundário: Avaliar se o tempo entre a TT e a RIT influencia na resposta à terapia 1 ano após o tratamento inicial; na presença de resposta incompleta, bioquímica ou estrutural, durante o seguimento; no tempo de sobrevida livre da doença; na resposta terapêutica observada na última avaliação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não estão previstos riscos durante a realização deste trabalho.

Benefícios: Este estudo poderá impactar na definição do tempo necessário entre a TT e a RIT, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto. Dessa forma, tanto poderemos chegar à conclusão de que a RIT deve ser realizada precocemente, como, do contrário, de que não haveria urgência na sua realização. Do ponto de vista do paciente, esse conhecimento poderia resultar em maior tranquilidade quanto ao tratamento proposto, enquanto que, do ponto de vista da saúde pública, haveria repercussões nas filas de agendamento para o procedimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para inclusão da pesquisadora Leticia Barreto, CPF no. 467020558-70.

Trata-se de projeto de mestrado, com estudo caso-controle com 72 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT), de risco de recorrência intermediário ou alto, submetidos à terapia TT + RIT. A principal variável de interesse será o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial. Também serão considerados a presença de resposta incompleta em algum

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

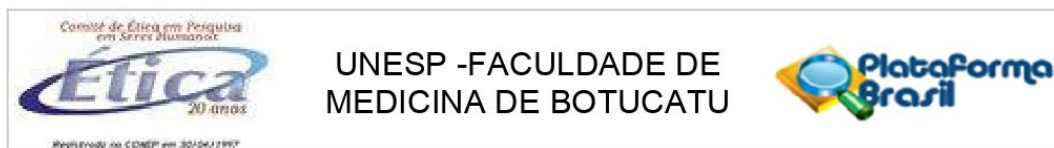
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.887.354

momento entre 1 ano após RIT e a última avaliação ambulatorial, tempo de sobrevida livre da doença, além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente. O estudo se iniciará em 17/10/2022 e término em 25/02/2025. Os recursos financeiros serão próprios, com verba de custeio no valor de R\$ 1.440,00 (Hum mil, quatrocentos e quarenta reais).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram devidamente apresentados e anexados na PB. Termo de Anuência Institucional (FMB e HCFMB), folha de rosto, caderno brochura do projeto e solicitam dispensa do TCLE justificando que o estudo se baseia em material de arquivo e dados de pacientes em acompanhamento há muito tempo no Hospital das Clínicas. Muitos já perderam o seguimento e outros faleceram. Não ocorrerão intervenções nos indivíduos, sendo que os dados serão obtidos das fichas de atendimento e dos prontuários médicos. Indicamos a aprovação da presente solicitação. A pesquisadora apresenta uma emenda solicitando a inclusão da acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu Letícia Barreto, com data esperada para formatura em novembro de 2024 (ofício 30/11/2022). Não houve nenhuma outra alteração no projeto de estudo.

Recomendações:

Recomendamos ao autor apresentar o relatório ao final do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

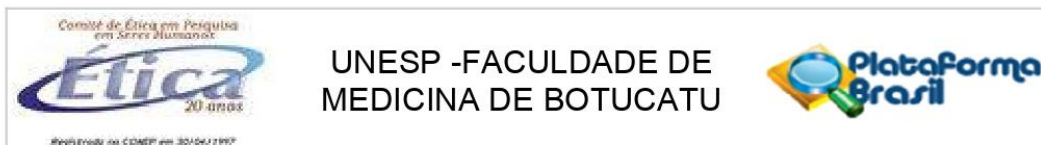
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.887.354

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2059550_E1.pdf	30/11/2022 14:16:19		Aceito
Outros	inclusaoleticia.pdf	30/11/2022 14:14:47	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	AnáliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3372022.pdf	08/09/2022 09:52:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	08/09/2022 09:51:58	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe3372022.pdf	08/09/2022 09:50:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/09/2022 09:50:00	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	08/09/2022 09:46:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf	25/08/2022 16:57:59	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	25/08/2022 16:56:42	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/08/2022 16:55:33	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Fevereiro de 2023

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO III

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto da radioiodoterapia precoce versus tardia na evolução de pacientes com carcinoma papilífero de tireoide de risco de recorrência intermediário a alto: estudo de coorte retrospectivo.

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 63416322.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.178.785

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com a finalidade de solicitar alteração no título, resumo, abstract, objetivos e material e métodos.

As informações descritas nos campos *Apresentação do Projeto*, *Objetivo da Pesquisa* e *Avaliação dos Riscos e Benefícios* foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 20/09/2024.

Introdução (breve):

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) vem apresentando aumento de incidência e, embora evolua com baixa mortalidade, cursa com persistência/recorrência em número considerável de casos. Os benefícios da radioiodoterapia (RIT) após realização da tireoidectomia total (TT) são bem documentados, e tem suas indicações definidas. Porém, ainda não está claro se o momento da administração da primeira RIT pós-TT tem impacto na evolução dos pacientes, e não há recomendações definitivas nas principais diretrizes atuais sobre o tempo ideal para administração de RIT após a cirurgia.

Hipótese:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.178.785

A hipótese do presente estudo é que, como a RIT pós-operatória é necessária em grande parte dos pacientes de risco intermediário, e na totalidade dos de alto risco, atrasos nessa terapia podem resultar em piores desfechos em comparação com pacientes tratados mais precocemente.

Metodologia:

Delineamento Trata-se de estudo do tipo coorte, no qual há pretensão de se avaliar, retrospectivamente, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto de recorrência, se o intervalo de tempo entre a realização de TT e RIT interferem na evolução dos pacientes após 1 ano do tratamento e na última avaliação ambulatorial. Os dados serão coletados dos prontuários médicos dos pacientes. Pacientes Serão avaliados todos os casos dos pacientes com CPT acompanhados no ambulatório de Neoplasias de Tireoide do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (HC-FMB-Unesp), sendo selecionados os a serem estudados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão explicitados abaixo. **Cálculo amostral** A resposta excelente à terapia inicial é atingida em cerca de 57% a 63% dos casos de risco intermediário e em 14% a 16% dos de alto risco de recorrência (Haugen et al., 2016). Considerando essa ampla variação de 14% a 63%, e um ponto médio entre ambas de 25%, com uma margem de erro de 10% e confiabilidade de 95%, chegou-se ao número amostral mínimo de 72 pacientes. **Principais variáveis de interesse e desfechos avaliados** A principal variável de interesse será o intervalo de tempo entre a TT e a RIT. O principal desfecho considerado será a presença de resposta terapêutica excelente em 1 ano após o tratamento inicial (Haugen et al, 2016). Como desfechos secundários, consideraremos a presença de resposta incompleta, seja bioquímica ou estrutural, em algum momento entre o momento de 1 ano após RIT e a última avaliação; tempo de sobrevida livre da doença (tempo durante o seguimento mantido sob resposta excelente; absoluto e em relação ao tempo de seguimento); além da resposta à terapia excelente na última avaliação do paciente. Adicionalmente, para descrição da amostra, pretende-se avaliar: idade no momento da cirurgia (anos), sexo (masculino; feminino), dados anatomopatológicos (subtipo histológico, diâmetro tumoral, multicentricidade, tireoidite linfocítica, metástase linfonodal, cápsula tumoral, invasão de cápsula tumoral, invasão vascular, invasão perineural e invasão de partes moles), realização de esvaziamento cervical, estadiamento TNM (estádios I a IV) (Amin et al, 2017), estadiamento quanto ao risco de recorrência da ATA (baixo, intermediário ou alto) (Haugen et al, 2016), dosagem de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.178.785

tireoglobulina (Tg), TSH e anticorpo antitireoglobulina (TgAb), dose de RIT (1ª dose e dose acumulada, em mCi), presença de metástases e tempo de seguimento. Além disso, serão avaliados os percentuais de casos com respostas bioquímica incompleta, estrutural incompleta e indeterminada, tanto em 1 ano de seguimento como na última consulta. Metodologia laboratorial As concentrações séricas de TSH, Tg e TgAb tem sido mensuradas no Laboratório Clínico do HC-FMB, dosadas pelo método de quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, EUA), com VR de 0,40 - 4,0 µUI/mL, 1,4 a 78 ng/mL e 0- 40 IU/mL, respectivamente. Análise ética Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. Todos os dados clínicos utilizados nesta pesquisa serão anonimizados para análise.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo pacientes com CPT classificados como de intermediário ou alto risco de recorrência, de acordo com a ATA (Haugen et al, 2016), acompanhados no serviço, que tenham sido submetidos a tratamento inicial com TT e RIT a partir do ano de 2000, período em que o kit de dosagem de Tireoglobulina (Tg) foi padronizado e apresentava limite inferior de detecção < 0,2 ng/mL, até dezembro de 2021. Foi determinado tal período, pois o acompanhamento mínimo requerido para inclusão será de 12 meses após a RIT, e a coleta de dados será realizada a partir dezembro/2022.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os pacientes que apresentem idade inferior a 18 anos ou falta de dados críticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

O objetivo deste estudo é avaliar, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto, tratados com TT e RIT, se o tempo entre essas duas abordagens terapêuticas influencia no desfecho dos casos.

Objetivo secundário:

Os objetivos específicos deste estudo serão avaliar se o tempo entre a TT e a RIT influencia: na resposta à terapia 1 ano após o tratamento inicial; na presença de resposta incompleta, bioquímica ou estrutural, durante os seguimentos; no tempo de sobrevida livre da doença; na resposta terapêutica observada na última avaliação.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.178.785

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Mínimos.

Benefícios:

Este estudo poderá impactar na definição do tempo necessário entre a TT e a RIT, em pacientes com CPT de risco intermediário ou alto. Dessa forma, tanto poderemos chegar à conclusão de que a RIT deve ser realizada precocemente, como, do contrário, de que não haveria urgência na sua realização. Do ponto de vista do paciente, esse conhecimento poderia resultar em maior tranquilidade quanto ao tratamento proposto, enquanto que, do ponto de vista da saúde pública, haveria repercussões nas filas de agendamento para o procedimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda com a finalidade de solicitar alteração no título, resumo, abstract, objetivos e material e métodos.

Carta de justificativa de emenda:

As mudanças solicitadas são pequenos detalhes no título, resumo, abstract, objetivos e material e métodos, as quais foram sugeridas por pesquisadores que avaliaram o projeto, e que se encontram ressaltados em amarelo no novo projeto apresentado. Na verdade, tratam-se de apenas uma ou duas palavras alteradas em cada um desses trechos. Também, houve mudança do papel de Karoline Lopes Silva, de iniciação científica para orientada de mestrado. Letícia Barreto já havia sido incluída em emenda anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.178.785

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2420698_E2.pdf	20/09/2024 16:11:32		Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalE3.pdf	20/09/2024 16:10:53	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalE2.pdf	20/09/2024 16:10:24	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalE1.pdf	20/09/2024 16:10:00	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	Termo.pdf	20/09/2024 16:09:35	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoEmendaAssinada.pdf	20/09/2024 16:03:36	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3372022Emenda1.pdf	20/09/2024 15:57:13	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuencialHcfmbSipe3372022Emenda1.pdf	20/09/2024 15:55:34	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_modificado.pdf	16/09/2024 14:45:15	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	justificativa_assinado.pdf	13/09/2024 15:25:30	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	inclusaoleticia.pdf	30/11/2022 14:14:47	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3372022.pdf	08/09/2022 09:52:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	08/09/2022 09:51:58	Gláucia Maria Ferreira da Silva	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.178.785

Declaração de concordância	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	08/09/2022 09:51:58	Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe3372022.pdf	08/09/2022 09:50:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/09/2022 09:50:00	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf	25/08/2022 16:57:59	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	25/08/2022 16:56:42	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/08/2022 16:55:33	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Outubro de 2024

Assinado por:
EMÍLIO CARLOS CURCELLI
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep.fmb@unesp.br

ANEXO IV

Tabela 1A. Comparação entre os pacientes com risco de recorrência intermediário submetidos a dose de radioiodo antes de 4 meses e com 4 meses ou mais após a tireoidectomia total.

Variáveis	< 4 meses (n= 33)	≥ 4 meses (n= 68)	p
Epidemiológicas			
Sexo feminino ^a	28 (84,8)	53 (77,9)	0,4139*
Idade (anos) ^b	42,79 ± 13,65	46,63 ± 14,46	0,1993***
Histopatológicas			
Subtipo histológico categorizado ^a			0,3924*
Variante Clássica	21 (67,7) ¹	34 (53,1) ¹	
Variante Folicular	8 (25,8) ¹	23 (35,9) ¹	
Outros Tipos	2 (6,4) ¹	7 (10,9) ¹	
Diâmetro Tumoral (mm) ^b	1,76 ± 1,12	2,43 ± 1,48	0,0182**
Multicentricidade ^a	19 (57,57) ²	34 (50) ²	0,4746*
Invasão Vascular ^a	18 (58,06) ²	31 (49,2) ²	0,4189*
Invasão de Cápsula ^a	2 (33,33) ³	13 (54,16) ³	0,3613*
TH Associada ^a	10 (33,33) ⁴	27 (44,26) ⁴	0,3184*
Metástase Linfonodal (ao diagnóstico) ^a	21 (63,63)	28 (41,17)	0,0342*
Estadiamento			
Estadiamento Categorizado ^a			0,0672*
I/II	29 (87,87)	66 (97,05)	
III/IV	4 (12,12)	2 (29,41)	
Pós-operatórias			
1ª PCI Pós-operatória ^a			0,152*
Captação cervical	24 (72,72)	57 (83,8)	
Distância	6 (18,18)	4 (5,9)	

Negativa	3 (9,1)	7 (10,3)	
Captação de Iodo na 1ª PCI (%)^b	1,23 ± 1,23	1,66 ± 1,9	0,2782**
Nível da 1ª TgS^b	14,36 ± 22,68	8,77 ± 14,69	0,0894**
1ª TgS^a			0,7735*
Detectável ^a	26 (81,25) ⁵	56 (83,6) ⁵	
Indetectável ^a	6 (18,75) ⁵	11 (16,4) ⁵	
1ª Anti-Tg positivo^a	6 (18,2) ⁵	13 (19,7) ⁵	0,8568*
Valor da dose de Iodo (mCi)^b	167,65 ± 39,29	155,03 ± 43,5	<0,0001**
Resposta terapêutica excelente em 1 ano^a	17 (51,5)	37 (54,4)	0,7843*
Dose Acumulada ¹³¹I (mCi)^b	187,97 ± 94,72	187,87 ± 125,56	0,9956****
Tempo de Seguimento (meses)^b	69,33 ± 45,49	95,24 ± 69,46	0,0292**
Tempo de seguimento a partir de 1 ano da TI (meses)^b	55,52 ± 45,07	73,6 ± 68,73	0,1638**
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses)^b	33,42 ± 37,38	49,62 ± 54,66	0,0178**
Sobrevida relativa livre da doença (%)^b	54,46 ± 37,82	51,71 ± 39,23	0,6297**
Resposta excelente na última consulta^a	24 (72,72)	43 (63,23)	0,34437*
Apresentou resposta incompleta^a	8 (24,24)	21 (30,9)	0,4891*

^a número (percentual); ^b média ± desvio padrão; ^c mediana (mínimo; máximo). Testes estatísticos utilizados: *qui-quadrado; **distribuição gama; ****t student*; ****teste Poisson, comparando < 4 meses e ≥ 4 meses, p significativo < 0,05. As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (¹95; ²94; ³30; ⁴91; ⁵99;). *AJCC/TNM* = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; ≥: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.

ANEXO V

Tabela 2A. Comparação entre os pacientes com risco de recorrência alto submetidos a dose de radioiodo antes de 4 meses e com 4 meses ou mais após a tireoidectomia total.

Variáveis	< 4 meses (n= 26)	≥ 4 meses (n= 36)	p
Epidemiológicas			
Sexo feminino ^a	19 (73,07)	26 (72,2)	0,9407*
Idade (anos) ^b	48,58 ± 15,61	43,81 ± 12,49	0,1775***
Histopatológicas			
Subtipo histológico categorizado ^a			0,432*
Variante Clássica	11 (52,4) ¹	19 (67,8) ¹	
Variante Folicular	6 (28,6) ¹	4 (14,3) ¹	
Outros Tipos	4 (19) ¹	5 (17,8) ¹	
Diâmetro Tumoral (mm) ^b	2,56 ± 1,61	2,56 ± 1,59	0,9954**
Multicentricidade ^a	15 (60) ²	23 (67,6) ²	0,5444*
Invasão Vascular ^a	15 (75) ³	21 (70) ³	0,6997*
Invasão de Cápsula ^a	3 (75) ⁴	8 (80) ⁴	0,8368*
TH Associada ^a	8 (34,8) ⁵	12 (40) ⁵	0,6977*
Metástase Linfonodal (ao diagnóstico) ^a	18 (75) ⁶	25 (69,4) ⁶	0,6399*
Estadiamento			
Estadiamento Categorizado ^a			0,3587*
I/II	22 (84,6)	27 (75)	
III/IV	4 (15,4)	9 (25)	
Pós-operatórias			
1ª PCI Pós-operatória ^a			0,026*
Captação cervical	17 (65,4)	33 (91,7)	
Captação à distância	8 (30,8)	2 (5,5)	

Negativa	1 (3,8)	1 (2,8)	
Captação de Iodo na 1ª PCI (%)^b	2,37 ± 2,29	1,81 ± 12,14	0,5174**
Nível da 1ª TgS^b	317,97 ± 1080,1	103,82 ± 324,51	0,0328**
1ª TgS^a			0,2066*
Detectável ^a	21 (80,8)	33 (91,7)	
Indetectável ^a	5 (19,2)	3 (8,3)	
1ª Anti-Tg positivo^a	7 (27) ⁷	4 (11,4) ⁷	0,1196*
Dose de Iodo (mCi)^b	194,77 ± 54,47	197,14 ± 56,81	0,5126**
Resposta terapêutica excelente em 1 ano^a	7 (27)	13 (36,1)	0,4451*
Dose Acumulada ¹³¹I (mCi)^b	239,35 ± 131,76	278,57 ± 217,7	0,2865****
Tempo de Seguimento (meses)^b	78,73 ± 61,85	118,83 ± 65,67	0,0209**
Tempo de seguimento a partir de 1 ano da TI (meses)^b	64,96 ± 61,46	97,19 ± 63,09	0,0945**
Sobrevida livre da doença – Resposta Excelente (meses)^b	34,81 ± 60,8	54,56 ± 58,88	0,9002**
Sobrevida relativa livre da doença (%)^b	39,41 ± 44,47	44,75 ± 36,8	0,1895**
Resposta excelente na última consulta^a	12 (46,15)	17 (47,22)	0,9337*
Apresentou resposta incompleta^a	12 (46,15)	14 (38,9)	0,5673*

^a número (percentual); ^b média ± desvio padrão; ^c mediana (mínimo; máximo). Testes estatísticos utilizados: *qui-quadrado; **distribuição gama; *****t student*; *****teste Poisson, comparando < 4 meses e ≥ 4 meses, p significativo < 0,05. As porcentagens foram calculadas de acordo com a quantidade de casos disponível para análise: (¹59; ²49; ³50; ⁴14; ⁵53; ⁶60; ⁷61;). AJCC/TNM = American Joint Committee on Cancer; Anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina; CPT = carcinoma papilífero de tireoide; ¹³¹I = iodo radioativo; ≥: maior ou igual a; <: menor que; PCI: pesquisa de corpo inteiro; RIT: radioiodoterapia; TH: Tireoidite de Hashimoto; TI: terapia inicial (tireoidectomia total e radioiodoterapia); TgS = tireoglobulina estimulada (ng/mL); TT: tireoidectomia total.