



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

**Beatriz de Castro Ribeiro**

**Efeito do anticorpo antitireoglobulina no prognóstico dos  
pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide**

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: Prof<sup>ª</sup>. Associada Dr<sup>ª</sup>. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

**Botucatu  
2021**

**Beatriz de Castro Ribeiro**

**Efeito do anticorpo antitireoglobulina no  
prognóstico dos pacientes com carcinoma  
diferenciado de tireoide**

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: Prof<sup>a</sup>. Associada Dr<sup>a</sup>. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Botucatu  
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Beatriz de Castro.

Efeito do anticorpo antitireoglobulina no prognóstico dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide / Beatriz de Castro Ribeiro. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto  
Capes: 40101061

1. Glândula tireoide - Câncer. 2. Tireoglobulina.  
3. Neoplasias da glândula tireoide. 4. Prognóstico.

Palavras-chave: Anticorpo antitireoglobulina; Carcinoma diferenciado de tireoide; Neoplasias da glândula tireoide; Tireoglobulina.

# **ΕΠÍΓΡΑΦΕ**

“ O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria,  
aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta.

**O que ela quer da gente é coragem. ”**

João Guimarães Rosa

# **AGRADECIMENTOS**

À minha família, especialmente aos meus pais, Silvia e Célio, e irmãos, Patrícia e Guilherme, pelo amor e incentivo em todos os momentos da minha vida. Ao meu namorado, Vitor, pelo apoio incondicional, carinho e companheirismo durante todos esses anos. Vocês são parte fundamental dessa conquista.

À minha orientadora, Profa. Glauca Mazeto, pela oportunidade e confiança, além da presença constante, apoio e paciência durante todas as etapas da realização desse trabalho. Obrigada pelo exemplo de dedicação e ética profissional que a senhora representa.

Ao Prof. José Eduardo, pelo auxílio na realização da análise estatística.

Ao Prof. Marcos Minicucci, por quem tenho grande admiração, pela disponibilidade, ensinamentos e contribuição na interpretação dos dados estatísticos.

Aos amigos que a residência me proporcionou, principalmente, Marcela, Ingrid, Priscila e Ana Flávia, por tornarem os meus dias mais leves e pelo companheirismo nessa jornada. E também, à amiga de infância, Cláudia, que mesmo distante sempre se fez presente.

À acadêmica em medicina Marina, pela colaboração na execução desse estudo.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial aos mestres do Departamento de Clínica Médica e da Endocrinologia, por serem responsáveis pelo enorme aprimoramento na minha formação médica e crescimento pessoal nesses últimos anos.

# SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>17</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>CASUÍSTICAS E MÉTODOS.....</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>60</b>

# **LISTA DE ABREVIACES**

<b>CDT</b>	_____	Carcinoma diferenciado da tireoide
<b>TT</b>	_____	Tireoidectomia total
<b><sup>131</sup>I</b>	_____	Radioisótopo de iodo
<b>Tg</b>	_____	Tireoglobulina
<b>TgAb</b>	_____	Antitireoglobulina
<b>RIE</b>	_____	Radioimunoensaios
<b>IMA</b>	_____	Ensaio imunométrico
<b>HPLC-MS / MS</b>	_____	Cromatografia líquida de espectrometria de massa
<b>IRMA</b>	_____	Imunorradiométrico
<b>ICMA</b>	_____	Quimioluminescência
<b>HAC</b>	_____	Anticorpos heterófilos
<b>ATA</b>	_____	<i>American Thyroid Association</i>
<b>MCO</b>	_____	Valor de referência fornecido pelo Fabricante
<b>LoQ</b>	_____	Limite de quantificação
<b>TSH</b>	_____	Hormônio estimulador da tireoide
<b>FMB</b>	_____	Faculdade de Medicina de Botucatu
<b>STROBE</b>	_____	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
<b>mCi</b>	_____	MiliCurie
<b>AJCC</b>	_____	<i>American Joint Committee on Cancer</i>

<b>TNM</b>	_____	Sistema de estadiamento Tumor-Nódulo-Metástase
<b>LoD</b>	_____	Limite de detecção
<b>CP</b>	_____	Carcinoma papilífero
<b>DP</b>	_____	Desvio padrão
<b>ROC</b>	_____	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
<b>VPP</b>	_____	Valor preditivo positivo
<b>VPN</b>	_____	Valor preditivo negativo
<b>PAAF</b>	_____	Punção aspirativa por agulha fina

# **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma representativo do processo de seleção dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide estudados ..... **39**

**Figura 2.** Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a concentração do anticorpo antitireoglobulina (TgAb) para obtenção de resposta excelente na última avaliação (*cutoff*= 50,9 UI/mL, área sob a curva = 0,778,  $p < 0,001$ )  
..... **44**

**Figura 3.** Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para tempo para negatificação do anticorpo antitireoglobulina (TgAb) para obtenção de resposta excelente na última avaliação (*cutoff*= 13 meses, área sob a curva = 0,875,  $p < 0,001$ )  
..... **46**

# **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Classificação quanto à resposta à terapia inicial, em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide, tratados com tireoidectomia total e iodo radioativo .....	<b>35</b>
<b>Tabela 2.</b> Limite de detecção, limite de quantificação e valor de corte fornecido pelo fabricante do ensaio utilizado para dosagem do anticorpo antitireoglobulina .....	<b>35</b>
<b>Tabela 3.</b> Dados clínicos, cito-histológicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes .....	<b>41</b>
<b>Tabela 4.</b> Comparação entre os grupos de pacientes, de acordo com a presença de resposta terapêutica excelente na última avaliação, quanto às variáveis numéricas e categóricas avaliadas .....	<b>42</b>
<b>Tabela 5.</b> Análise multivariada para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” (maior diâmetro e TgAb inicial) .....	<b>43</b>
<b>Tabela 6.</b> Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a relação entre anticorpo antitireoglobulina (TgAb) inicial e o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” .....	<b>44</b>
<b>Tabela 7.</b> Análise multivariada para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” (Maior diâmetro e tempo para negativar TgAb) .....	<b>45</b>
<b>Tabela 8.</b> Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação entre tempo para negativar o anticorpo antitireoglobulina (TgAb) e o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” .....	<b>46</b>
<b>Tabela 9.</b> Protocolo proposto para a solicitação da dosagem de anticorpos antitireoglobulina em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu .....	<b>47</b>

# RESUMO

**Introdução:** Embora a tireoglobulina (Tg) seja o principal marcador tumoral para detectar persistência/recorrência dos carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), a presença de anticorpos antitireoglobulina (TgAb) pode interferir na sua dosagem. Nestes casos, sugere-se que o TgAb possa ser utilizado como marcador substituto da presença do tumor. Porém, ainda persistem dúvidas quanto ao papel prognóstico desse anticorpo. **Objetivos:** Este estudo objetiva determinar, em pacientes com CDT e TgAb positivo, se os níveis iniciais do anticorpo, sua variação nos 12 meses após o tratamento inicial, e o tempo para sua negativação predizem a obtenção de uma resposta terapêutica excelente na última avaliação do paciente. Também, elaborar protocolo orientando quanto à solicitação do anticorpo nesses casos. **Casuística e Métodos:** Tratou-se de uma coorte retrospectiva, baseada na análise dos prontuários de 45 pacientes com CDT e TgAb positivos, com seguimento mínimo de 36 e médio de 89,9 meses. Foram avaliados o nível inicial de TgAb, logo após a tireoidectomia total (TT), o seu percentual de variação nos 12 meses consecutivos e o tempo para negativação do anticorpo. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a variação percentual do TgAb: grupo 1 (redução  $\geq 50\%$ ), grupo 2 (estabilidade ou redução  $< 50\%$ ) ou grupo 3 (aumento  $\geq 10\%$ ). Os casos com e sem resposta excelente na última avaliação também foram comparados quanto a dados clínico-epidemiológicos, histopatológicos e de estadiamento. O principal desfecho avaliado foi a presença de resposta excelente na última avaliação. **Resultados:** Os pacientes com e sem resposta excelente diferiram quanto ao diâmetro tumoral ( $1,19 \pm 0,52\text{cm}$  vs  $1,90 \pm 1,24\text{cm}$ ;  $p=0,015$ ), às concentrações iniciais de TgAb [ $54,88 \pm 46,50\text{UI/mL}$  versus (*vs*)  $385,11 \pm 567,48\text{UI/mL}$ ;  $p=0,0002$ ] e ao tempo para negativar o TgAb ( $9,75 \pm 5,57$  vs  $37,00 \pm 30,42$  meses;  $p=0,001$ ). Na análise multivariada, as concentrações iniciais de TgAb [OR:0,983 (IC95%: 0,970-0,997);  $p=0,0467$ ] e tempo para negativar o anticorpo [OR:0,812 (IC95%: 0,701-0,941);  $p=0,0467$ ] mantiveram significância para o desfecho resposta excelente na última avaliação. O *cutoff* de 13 meses para negativação do TgAb apresentou sensibilidade e especificidade de 80% ( $p=0,001$ ) e o valor inicial de TgAb de 50,9UI/mL apresentou sensibilidade e especificidade de 68% e 55%, respectivamente ( $p=0,001$ ), para obtenção desse desfecho. Não se observou associação significativa entre a variação percentual dos níveis do anticorpo durante os 12 meses após o tratamento inicial e o desfecho. **Conclusão:** Em pacientes com CDT e com TgAb

positivo, as concentrações iniciais do anticorpo, após a tireoidectomia total, bem como o tempo para sua negatificação, foram considerados fatores independentes para a obtenção de resposta excelente na última avaliação. Níveis iniciais do TgAb menores que 50,9 UI/mL e tempo para negativar o anticorpo inferior a 13 meses apresentaram consideráveis sensibilidade e especificidade para prever esse desfecho. A variação do anticorpo nos primeiros 12 meses de seguimento não se associou a essa resposta.

**Descritores:** Anticorpo Antitireoglobulina; Carcinoma Diferenciado de Tireoide; Neoplasias da Glândula Tireoide; Tireoglobulina.

# **ABSTRACT**

**Introduction:** Although thyroglobulin (Tg) is the main tumor marker to detect persistence/recurrence of differentiated thyroid carcinoma (DTC), the presence of antithyroglobulin (TgAb) may interfere with its dosage. In these cases, it is suggested that TgAb can be used as a tumor surrogate marker. However, there are still doubts about the prognostic role of this antibody. **Objectives:** This study aims to determine, in patients with DTC and positive TgAb, whether initial antibody levels, its variation in the first 12 months after initial treatment, and the time for achieve negativization of TgAb, predict an excellent therapeutic response at the last patient assessment. Also, develop a protocol guiding the request for the antibody in these cases. **Casuistry and Methods:** It was a retrospective cohort including 45 patients with DTC and positive TgAb, with a minimum follow-up of 36 and mean of 89 months. We evaluated the initial level of TgAb, right after the total thyroidectomy (TT), its percentage of variation in the 12 consecutive months and the time for antibody negativization. Patients were divided into 3 groups according to the percentage change in TgAb: groups 1 (reduction $\geq$ 50%), 2 (stability or reduction $<$ 50%) or 3 (increase $\geq$ 10%). The cases with and without excellent response in the last evaluation were also compared in terms of clinical-epidemiological, histopathological and staging data. The main outcome assessed was the presence of an excellent response in the last assessment. Results: Patients with and without excellent response differed in tumor diameter ( $1.19\pm 0.52$ cm vs  $1.90\pm 1.24$ cm;  $p=0.015$ ), initial TgAb concentrations ( $54.88\pm 46.50$ IU/mL vs.  $385.11\pm 567.48$ IU/mL;  $p=0.0002$ ) and time for TgAb negativization ( $9.75\pm 5.57$  vs  $37.00\pm 30.42$  months;  $p=0.001$ ). In the multivariate analysis, initial TgAb concentrations [OR:0.983 (95%CI: 0.970-0.997);  $p=0.0467$ ] and time for TgAb negativization [OR:0.812 (95%CI: 0.701–0.941);  $p=0.0467$ ], showed a significant association with excellent response in the last assessment, regardless of other factors such as age and sex. The 13-month cutoff for achieve negativization of TgAb had a sensitivity and specificity of 80% ( $p=0.001$ ) and an initial TgAb of 50.9UI/mL had a sensitivity and specificity of 68% and 55%, respectively ( $p=0.001$ ) to obtain of this outcome. There was no significant association between the percent change in antibody levels during the 12 months after initial treatment and outcome. Conclusion: In patients with DTC and positive TgAb, initial serum antibody concentrations, after total thyroidectomy, as well as the time for achieve negativization, were considered independent factors to obtain an excellent response in the last evaluation. Initial TgAb serum below 50.9 IU/ml and time for achieve negativization in up to 13 months showed considerable sensitivity and specificity to predict this outcome. Antibody variation in the first 12 months of

follow-up was not associated with this response.

**Keywords:** Antithyroglobulin Antibody; Differentiated Thyroid Cancer; Thyroglobulin; Thyroid Neoplasms.

# **INTRODUÇÃO**

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a neoplasia maligna endócrina mais frequente e representa 90% de todos os tipos de câncer da glândula.<sup>1</sup> Embora a sua incidência tenha apresentado um aumento nas últimas décadas,<sup>2</sup> a sua taxa de mortalidade tem se mantido estável, provavelmente como consequência do diagnóstico precoce e da eficácia da terapia.<sup>3</sup>

A tireoidectomia total (TT) tem sido considerada o tratamento de escolha para a maioria dos CDT. No entanto, a indicação de complementação com radioiodoterapia com <sup>131</sup>I e a definição da melhor estratégia para o acompanhamento do paciente têm sido baseadas em sistemas de classificação de risco de persistência/recorrência da doença.<sup>4</sup> Isso porque, apesar do bom prognóstico, as recorrências no CDT ocorrem em 5 a 20 % dos casos, sendo a principal razão para a manutenção do seguimento em longo prazo após o tratamento inicial.<sup>5,6</sup> Deste modo, o manejo otimizado do CDT requer uma abordagem adaptada e individualizada para cada paciente.<sup>7,8</sup> O grande desafio é identificar quais são os pacientes que devem ser submetidos a uma abordagem terapêutica mais agressiva e ao seguimento clínico mais rigoroso, sem expor os demais a tratamentos desnecessários.<sup>7</sup> Assim, vários autores têm procurado encontrar possíveis preditores de prognóstico que auxiliem nesta decisão.

A tireoglobulina (Tg) é o principal marcador tumoral para detectar persistência ou recorrência do CDT. Essa glicoproteína é sintetizada exclusivamente pelo tecido tireoidiano, normal ou neoplásico<sup>3</sup> e, principalmente quando associada à ultrassonografia cervical, é considerada o padrão ouro para o acompanhamento dos pacientes,<sup>6</sup> sendo as suas concentrações, após a terapia inicial, um excelente fator prognóstico quanto à evolução da doença em longo prazo.<sup>8,9</sup> Apesar da utilidade da Tg, a confiabilidade do marcador pode ser prejudicada pela presença de anticorpos antitireoglobulina (TgAb), os quais podem causar resultados falso-negativos ou positivos, dependendo do método de ensaio utilizado na dosagem dessa glicoproteína.<sup>10</sup>

Os TgAb são produzidos por células imunes, principalmente por linfócitos que reagem contra autoantígenos da tireoide e se infiltram progressivamente na glândula.<sup>11</sup> Nas últimas décadas, a prevalência do TgAb observada em pacientes com CDT tem variado entre 8 a 36%, sendo esta aproximadamente duas vezes maior quando comparada com a população geral.<sup>6,10,12</sup> Essa positividade pode ou não estar associada à presença de autoimunidade tireoidiana. Alguns autores relatam que a

prevalência de TgAb positivo é maior nos casos de CDT associado a tireoidite linfocítica [29,2–50% *versus* (vs) 1,9-6,7%].<sup>3</sup>

A interferência que o TgAb pode exercer depende do ensaio laboratorial utilizado para a dosagem da Tg. Os métodos mais utilizados são os radioimunoensaios (RIE), os ensaios imunométricos (IMA) e, mais recentemente, os testes de cromatografia líquida de espectrometria de massa (HPLC-MS / MS)<sup>12</sup>. Os IMA ainda podem ser subdivididos em métodos isotópicos, o imunorradiométrico (IRMA), e não isotópicos, o de quimioluminescência (ICMA).<sup>13</sup> Na presença de TgAb, os métodos IMA, normalmente, subestimam a Tg sérica, enquanto que os métodos RIE possuem o potencial de subestimar ou superestimar a dosagem da glicoproteína, sendo que a magnitude e a direção dessa interferência dependem da afinidade e especificidade entre os reagentes e os anticorpos.<sup>14,15</sup> Em geral, os ensaios RIE são menos suscetíveis à interferência do TgAb, devido à sua natureza competitiva e ao uso de anticorpos policlonais.<sup>16</sup> Quando esta interferência ocorre, é menor se as concentrações de Tg estiverem elevadas e as de TgAb baixas, e vice-versa.<sup>17</sup> Já com a metodologia IMA, a Tg endógena, ao formar um complexo com o TgAb, torna-se incapaz de participar nos dois sítios da reação imunométrica.<sup>14</sup> Além disso, como esse método mede preferencialmente a Tg livre, a interferência parece ser mínima quando a concentração de Tg é superior ao necessário para saturar os sítios de ligação de TgAb, deixando níveis altos de Tg livre para a sua detecção.<sup>17</sup> Dessa forma, a principal desvantagem do IMA é sua propensão à interferência, mesmo para concentrações muito baixas de TgAb.<sup>12</sup> Também, anticorpos heterófilos (HAC), que são imunoglobulinas produzidas em resposta a um antígeno não específicos, podem estar presentes em 3% das amostras. Com os ensaios IMA, eles podem formar uma ponte entre os anticorpos de captura (imobilizador) e o traçador (detecção), simulando a presença do antígeno (Tg) e levando a um resultado falso positivo de Tg. Raramente, os HAC podem gerar resultados falso negativos e isto ocorre quando o HAC se liga diretamente ao anticorpo de captura, não permitindo que a Tg forme o “complexo sanduíche” com os anticorpos de captura e traçador.<sup>16</sup> Assim, é observado que, para qualquer amostra, o potencial de interferência de TgAb é multifatorial e se relaciona ao tipo do ensaio de Tg utilizado (IMA ou RIE), à concentração de TgAb e a especificidade do epítipo de TgAb para as isoformas de Tg secretadas pelo paciente e ao reagente de Tg do ensaio.<sup>17</sup>

Em razão dessa interferência do TgAb na dosagem da Tg, nos casos em

que o anticorpo é positivo, sugere-se que o mesmo seja utilizado como marcador tumoral substituto à glicoproteína. De fato, a completa eliminação das células foliculares deveria levar à cessação de estímulos antigênicos e, conseqüentemente, ao declínio progressivo nas suas concentrações.<sup>5</sup> Assim, é aceitável que a persistência ou o crescimento do tecido tireoidiano, normal ou neoplásico, poderia estimular o sistema imune a manter ou reiniciar a produção de anticorpos tireoidianos.<sup>10</sup> Atualmente, este conceito é tão bem estabelecido que as novas diretrizes da *American Thyroid Association* (ATA), para o manejo do CDT, consideram a mensuração do TgAb como essencial para a estratificação de risco no acompanhamento dos pacientes após o tratamento inicial.<sup>18</sup>

Apesar da recomendação para seu uso, ainda há dúvidas quanto a definição de positividade para o TgAb nos pacientes com CDT. Isso porque o valor de corte para o anticorpo foi estabelecido para diagnóstico de doenças tireoidianas autoimunes, as quais costumam cursar com concentrações mais elevadas de TgAb. E, uma vez que, mesmo baixas concentrações séricas do anticorpo, consideradas normais, de acordo com o valor de corte do fabricante (MCO), poderiam causar interferência clinicamente significativa na mensuração da Tg, um grupo de *experts* publicou um *Position Statement* sobre diferentes aspectos do TgAb em pacientes com CDT. Nesse documento, foi recomendado que o limite de quantificação (LoQ), ou sensibilidade funcional, de um determinado ensaio de TgAb, devesse ser o valor de referência para a presença do TgAb nestes pacientes. O LoQ é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. Assim, a sua utilização proporcionaria uma maior segurança quanto à possibilidade de que a concentração mensurada de TgAb realmente representasse uma interferência relevante.<sup>19</sup>

Além disso, o TgAb tem sido considerado um marcador tumoral impreciso, uma vez que os seus níveis séricos podem não estar apenas relacionados com a carga tumoral, mas também com a atividade do sistema imunológico.<sup>10</sup> Também, ao contrário do que é recomendado para a mensuração da Tg, a sensibilidade do TgAb como marcador tumoral parece não ser melhorada pela estimulação com o hormônio estimulador da tireoide (TSH).<sup>19</sup>

Ao utilizar o TgAb como marcador substituto para o CDT, a evolução dos níveis séricos parece ser mais relevante do que o valor absoluto.<sup>20</sup> Nesse sentido, a tendência de queda nos níveis do anticorpo, durante o primeiro ano de seguimento

pós-operatório, foi associada a melhor prognóstico,<sup>12</sup> com uma menor frequência de doença estrutural em curto prazo.<sup>21</sup> Também, níveis decrescentes de TgAb, ao longo do acompanhamento, têm sido associados a menor risco de recorrência ou persistência da doença.<sup>22</sup> Nesses casos, exames de imagem adicionais geralmente não seriam necessários durante o acompanhamento, enquanto que naqueles em que os níveis séricos encontram-se persistentemente elevados, ou ascendentes, aconselha-se que uma investigação mais detalhada seja realizada.<sup>6</sup>

Apesar dos diversos estudos analisando o TgAb no CDT, ainda não está totalmente bem estabelecida uma relação clara entre a positividade do anticorpo no início do tratamento, bem como da sua variação durante o seguimento, e o prognóstico dos pacientes. Nesse sentido, alguns autores têm relatado um papel relevante do anticorpo. Por exemplo, Kim *et al.*<sup>5</sup> analisaram os níveis séricos de TgAb, nos pacientes com CDT, 6 a 12 meses pós-ablação com <sup>131</sup>I e, observaram uma maior taxa de sobrevida livre de doença, em 160 meses, nos TgAb-negativos, em comparação com os TgAb-positivos (95% vs 80%). Posteriormente, Durante *et al.*<sup>23</sup> corroboraram com essa teoria ao demonstrar que, em longo prazo, os pacientes com CDT e TgAb positivos, após o tratamento inicial, possuíam doença mais agressiva e apresentavam desfechos mais desfavoráveis em relação aos TgAb-negativos, com uma maior taxa de extensão tumoral extratireoidiana. Já em relação a variação dos níveis de TgAb durante o seguimento, uma metanálise recente encontrou que os pacientes com níveis de anticorpos persistentes, ou em elevação, apresentavam riscos 10 e 15 vezes maiores de persistência/recorrência de doença e de mortalidade, respectivamente.<sup>24</sup> Em concordância, Ernaga-Lorea *et al.*<sup>25</sup> observaram que a porcentagem de variação do anticorpo se mostrou um fator independente para influenciar no risco de persistência e/ou recorrência de doença, sendo que uma redução nos seus níveis maior que 1%, durante o seguimento, levou à diminuição neste risco em 1,6% (IC 95%; 0,02–3%).<sup>20</sup>

Apesar dessas evidências, há ainda certa discordância na literatura e, a presença e o nível do anticorpo após tratamento inicial, assim como a sua variação, não foram correlacionadas, definitivamente, com a evolução do CDT.<sup>19</sup> Desta forma, embora o TgAb venha sendo utilizado na avaliação inicial e seguimento de pacientes com CDT, o seu real papel como marcador prognóstico ainda permanece controverso.

# **JUSTIFICATIVA**

O CDT vem sendo cada vez mais diagnosticado e o seu principal marcador de persistência ou recorrência de doença é a Tg sérica. Entretanto, a presença de anticorpos TgAb pode interferir na mensuração da Tg, limitando a utilidade desse marcador no acompanhamento dos pacientes com CDT.

Desta forma, este estudo se justifica por ainda não estar totalmente estabelecido na literatura se o nível inicial de TgAb e a sua variação durante o primeiro ano após o tratamento inicial poderiam ser considerados fatores prognósticos para os pacientes com CDT. Sendo assim, os resultados do presente estudo podem auxiliar na definição daqueles pacientes que deveriam ser submetidos a condutas terapêuticas mais agressivas e seguimento clínico mais rigoroso.

# **OBJETIVOS**

Este estudo objetivou avaliar, em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide e anticorpos antitireoglobulina positivos, submetidos à tireoidectomia total e radioiodoterapia, se as concentrações séricas iniciais desses anticorpos, logo após a cirurgia, sua variação durante os primeiros 12 meses de seguimento e o tempo para sua negatificação, influenciam na obtenção de resposta terapêutica excelente na última avaliação.

Objetivou ainda, como parte dos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Medicina, elaborar um protocolo orientando quanto à solicitação da dosagem de anticorpos antitireoglobulina, nesses mesmos pacientes, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP.

# **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

## Desenho do Estudo

Tratou-se de uma coorte retrospectiva, baseada na análise dos prontuários de pacientes com CDT e TgAb positivo, acompanhados em serviço especializado.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP (CAAE nº 05726818.6.0000.5411; parecer nº 3.131.062; Anexo I) e apresentado de acordo com as diretrizes recomendadas pela ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).<sup>26</sup>

## Pacientes

Foram avaliados os dados de 478 pacientes com CDT acompanhados no Serviço de Neoplasias de Tireoide do Hospital das Clínicas (HC-FMB), sendo aplicados os critérios de inclusão/exclusão abaixo.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de CDT e TgAb positivo, submetidos ao tratamento inicial com TT e <sup>131</sup>I:

- realizado até janeiro de 2016, com acompanhamento no serviço por pelo menos 36 meses após o tratamento inicial;
- em doses iguais ou superiores a 100 mCi, para redução do efeito da heterogeneidade do tratamento
- contendo informações suficientes nos prontuários quanto aos dados clínicos, laudos histopatológicos e os níveis de TSH, Tg e TgAb, logo após a TT, 12 meses após o tratamento inicial e na última avaliação.

Para o cálculo amostral, foi utilizada a fórmula de Fisher e Belle e, uma vez que existe uma ampla variação descrita na literatura quanto à positividade para o TgAb em pacientes com CDT (8-36%),<sup>12</sup> foi considerada uma prevalência de positividade de 14% (equivalente à metade da diferença do percentual de variação descrito acima), com uma confiabilidade de 95% e uma margem de erro de 10%. Dessa forma, o tamanho amostral mínimo, para que a amostra fosse representativa, seria de 45 pacientes, o que esteve de acordo com o número de casos selecionado.

## Variáveis de interesse e desfecho avaliado

A principal variável de interesse deste estudo foi o TgAb e o desfecho avaliado foi a obtenção de uma resposta terapêutica excelente na última avaliação do paciente. Quanto ao TgAb, foi avaliado se a concentração sérica inicial do anticorpo, dosado logo após a tireoidectomia total, seu percentual de variação durante os 12 meses consecutivos e o tempo para sua negatificação influenciaram na obtenção do desfecho avaliado. Para isso, foi considerado o tempo de seguimento mínimo, após o tratamento inicial, de 36 meses, já que a maioria dos pacientes com TgAb positivo negativam o anticorpo em até 3 anos após o tratamento inicial.<sup>11</sup> Para avaliação da variação do anticorpo, foram analisados os níveis de TgAb dosados 1 a 3 meses após TT (pré-dose de <sup>131</sup>I) e aqueles dosados 12 meses após esse tratamento. De acordo com a variação percentual das concentrações séricas do anticorpo entre esses dois momentos, os pacientes foram classificados em três grupos:

- Grupo 1: redução  $\geq 50\%$ ;
- Grupo 2: estabilidade ou redução  $< 50\%$ ;
- Grupo 3: aumento  $\geq 10\%$ .

Quanto ao desfecho, os pacientes foram classificados quanto a resposta terapêutica na última avaliação (Tabela 1), de acordo com o sistema de avaliação de resposta à terapia inicial proposto recentemente,<sup>13</sup> sendo divididos entre aqueles que obtiveram ou não resposta terapêutica excelente.

Também foi avaliado se outras variáveis influenciaram no desfecho, tais como: idade, sexo, tipo histológico de CDT, associação com tireoidite linfocítica no exame anatomopatológico, tamanho do tumor, metástases linfonodais, multifocalidade, extensão extra-tireoidiana, estadiamentos AJCC/TNM e quanto ao risco de recorrência e valor da dose acumulada de <sup>131</sup>I (em mCi).

**Tabela 1.** Classificação quanto à resposta à terapia inicial, em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide, tratados com tireoidectomia total e iodo radioativo.

<b>Categoria</b>	<b>Definição</b>	<b>Resultados Clínicos</b>	<b>Implicações no seguimento</b>
<b>Resposta Excelente</b>	Imagem negativa e Tg supressa <0,2ng/ml ou Tg estimulada <1ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-4% recorrência de doença</li> <li>• &lt;1% mortalidade específica pela doença</li> </ul>	Reduz intensidade e a frequência do acompanhamento, assim como o grau de supressão de TSH
<b>Resposta Bioquímica Incompleta</b>	Imagem negativa e Tg supressa ≥1ng/mL ou Tg estimulada ≥10ng/mL ou níveis de TgAb em elevação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo menos 30% atingem NED</li> <li>• 20% atingem NED após terapia adicional</li> <li>• 20% doença estrutural</li> <li>• &lt;1% mortalidade específica pela doença</li> </ul>	Se associada a níveis de Tg estáveis ou em queda, deve haver uma observação constante com supressão do TSH na maioria dos pacientes. Valores crescentes de Tg ou TgAb devem levar a investigações adicionais
<b>Resposta Estrutural Incompleta</b>	Evidência de doença estrutural com qualquer nível de Tg, com ou sem TgAb positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50%-85% doença persistente apesar de terapia adicional</li> <li>• Até 11% doença persistente apesar de terapia adicional com metástase loco regional</li> <li>• 50% metástase à distância</li> </ul>	Podem necessitar de tratamentos adicionais ou observação contínua, dependendo dos fatores clínicos- patológicos
<b>Resposta Indeterminada</b>	Achados inespecíficos nas imagens ou captação fraca do leito tireoideano na RAI ou Tg não estimulada detectável, mas <10ng/mL ou TgAb estável ou em queda na ausência de doença estrutural	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15%-20% doença estrutural</li> <li>• Alterações inespecíficas estáveis</li> <li>• &lt;1% mortalidade específica pela doença</li> </ul>	Deve haver uma observação contínua com exames de imagens apropriados e monitorização da Tg. Achados inespecíficos suspeitos podem ser avaliados através de imagens ou biópsias

NED: sem evidência de doença no acompanhamento final; RAI: ablação com radiodo, Tg: tireoglobulina; TgAb: anticorpo antitireoglobulina; TSH: hormônio estimulador da tireoide. Versão adaptada de Haugen BR *et al.*, 2016.

## Dados avaliados e metodologia

As concentrações séricas de TgAb foram mensuradas no Laboratório Clínico do HC-FMB, pelo método de quimioluminescência (Immulite 2000, Siemens, Llanberis, Gwynedd, Reino Unido; Tabela 2), sendo nesse estudo, utilizado o LoQ como valor de referência (VR). Assim, o TgAb foi considerado positivo quando maior que 20,0 UI/mL.

Foram também avaliadas as concentrações séricas de TSH e Tg, mensuradas no Laboratório Clínico do HC-FMB, dosadas pelo método de quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, EUA), com VR de 0,40 - 4,0 mUI/mL e de 1,4 a 78 ng/mL, respectivamente.

Foram ainda coletados outros dados, clínico-epidemiológicos, histopatológicos, relativos ao estadiamento e evolutivos dos prontuários médicos dos pacientes. Os dados clínico-epidemiológicos avaliados foram: sexo e idade (em anos) no momento do diagnóstico.

Os dados histopatológicos considerados foram: tipo histológico do CDT, tamanho (em cm) e multicentricidade do tumor; extensão extra-tireoidiana; envolvimento linfonodal e presença de tireoidite linfocítica. Os estadiamentos utilizados foram o da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)/TNM,<sup>27</sup> no qual os pacientes portadores de CDT são classificados do estadio I a IVc, além do risco de recorrência, no qual os casos são classificados como de baixo, intermediário ou alto risco, e a resposta à terapia inicial, de acordo com o proposto pela *American Thyroid Association* (ATA)<sup>18</sup>, se excelente, indeterminada, bioquímica incompleta ou estrutural incompleta na última avaliação do paciente.

**Tabela 2.** Limite de detecção, limite de quantificação e valor de corte fornecido pelo fabricante do ensaio utilizado para dosagem do anticorpo antitireoglobulina.

Parâmetros	Faixas de referência* (UI/mL)
Limite de detecção (LoD)	2
Limite de quantificação (LoQ)	20
Valor de corte do fabricante (MCO)	40

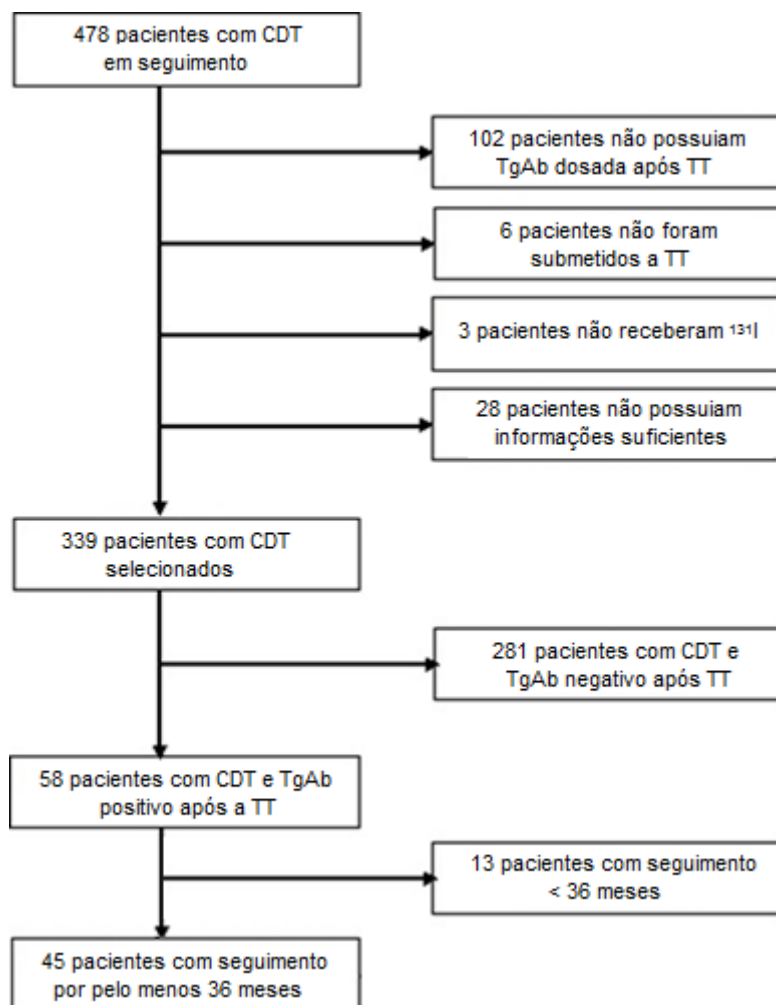
\*Método quimioluminescência, Immulite 2000, Siemens. LoD (limite de detecção): menor concentração presente em uma amostra que pode ser detectado; LoQ (limite de quantificação): menor concentração em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas; MCO (valor de corte do fabricante). Modificado de Verburg *et al.*, 2013.

## **Análise estatística**

Os dados coletados foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e então submetidos à análise estatística por meio do programa computacional SPSS/Windows (versão 21). As variáveis estudadas foram descritas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75). As variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste gama, exceto por idade e diâmetro, pelo teste t de Student, enquanto que as categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado. As variáveis que obtiveram um valor de  $p < 0,05$  na análise univariada foram avaliadas por meio de regressão logística multivariada, de acordo com o desfecho resposta excelente na última avaliação do paciente. Entretanto, como duas dessas variáveis se mostraram colineares, foram montados dois modelos separados para a análise multivariada dessas variáveis. Também, foram realizadas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e calculados valores de sensibilidade, especificidade, área sob a curva, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para as duas variáveis que obtiveram significância estatística na análise multivariada. O nível de significância adotado foi de 5,0% ( $p < 0,05$ ).

# **RESULTADOS**

Dos 478 casos inicialmente avaliados, após aplicados os critérios de inclusão já descritos, restaram 339 pacientes e, destes, 58 (12,1% dos pacientes em seguimento) apresentavam TgAb positivo após a tireoidectomia total. Destes, 45 casos foram acompanhados por pelo menos 36 meses e foram efetivamente incluídos no estudo (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma representativo do processo de seleção dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide estudados.

Os dados clínicos, cito-histológicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes estudados podem ser observados na tabela 3. Os casos caracterizaram-se por predomínio do sexo feminino (86,7%), maioria de cor branca (97,8%) e idade média ( $\pm$  DP), no momento da cirurgia, de  $47,1 \pm 15,4$  anos (variação entre 7 e 75 anos; mediana de 50 anos). O tipo histológico tumoral mais frequente foi o CP

clássico, encontrado em 36 pacientes (80%), seguido da variante folicular do CP (n=6, 13,3%), outras variantes do CP (n= 3, 6,7%) e carcinoma folicular (n= 1, 1,8%). O diâmetro tumoral médio ( $\pm$  DP) observado foi de  $1,9 \pm 1,0$  cm, com 36 pacientes (80%) tendo apresentado evidências teciduais de tireoidite linfocítica, 27 (60%) multifocalidade do tumor, 18 (40%) metástase linfonodal e oito (17,8%) extensão tumoral extratireoidiana. De acordo com o estadiamento *AJCC/TNM*, 25 pacientes (55,6%) foram classificados como estadios I ou II, enquanto que 20 (44,4%) como III ou IV. Em relação ao risco de recorrência, 23 casos (51,1%) foram considerados como baixo, 14 (31,1%) como intermediário e oito (17,8%) como alto risco. As concentrações médias ( $\pm$  DP) do TgAb inicial foram de  $89.22 \pm 51.78$  UI/mL (com TSH  $76.1 \pm 23,0$  UI/L e Tg  $2.4 \pm 4,9$  ng/mL). De acordo com a variação percentual do anticorpo nos primeiros 12 meses de seguimento após o tratamento inicial, 35 pacientes (77,8%) foram classificados como grupo 1, seis (13,3%) como grupo 2 e quatro (8,9%) como grupo 3. Dos pacientes que apresentaram aumento  $\geq 10\%$  nos níveis de TgAb (grupo 3), 2 (50%) obtiveram uma resposta estrutural incompleta, 1 (25%) indeterminada e 1 (25%) bioquímica incompleta na última avaliação. Os pacientes foram acompanhados por tempo médio de 89,22 meses. Na última avaliação, cinco pacientes (11,1%) mantiveram-se com TgAb detectável (média: 706.3 UI/mL). O tempo médio para o anticorpo negativar foi de 23,75 meses. Em relação à resposta terapêutica na última avaliação, esta foi excelente em 20 pacientes (44,4%), indeterminada em 19 (42,2%), bioquímica incompleta em três (6,7%) e estrutural incompleta em três (6,7%; Tabela 3).

**Tabela 3.** Dados clínicos, cito-histológicos, laboratoriais e evolutivos dos pacientes.

<b>ados gerais (n=45)</b>	
<b>Sexo<sup>a</sup></b>	
Feminino	39 (86,7)
Masculino	6 (13,3)
<b>Idade à cirurgia (anos)<sup>b</sup></b>	47,1 ± 15,4
<b>Cor<sup>a</sup></b>	
Branços	44 (97,8)
Não brancos	1 (2,2)
<b>Subtipo histológico<sup>a</sup></b>	
CP clássico	36 (80)
CP variante folicular	6 (13,3)
CP outras variantes	3 (6,7)
<b>Maior diâmetro tumoral (cm)<sup>b</sup></b>	1,9 ± 1,0
<b>Metástase linfonodal<sup>a</sup></b>	18 (40)
<b>Multifocalidade<sup>a</sup></b>	27 (60)
<b>Extensão extratireoidiana<sup>a</sup></b>	8 (17,8)
<b>Tireoidite linfocítica<sup>a</sup></b>	36 (80)
<b>Estadiamento AJCC/TNM<sup>a</sup></b>	
I/II	25 (55,6)
III/IV	20 (44,4)
<b>Risco de Recorrência (ATA 2015)<sup>a</sup></b>	
Baixo	23 (51,1)
Intermediário	14 (31,1)
Alto	8 (17,8)
<b>Dose total de <sup>131</sup>I (mCi)<sup>b</sup></b>	173,0 ± 101,0
<b>Resposta Terapêutica na última avaliação<sup>a</sup></b>	
Excelente	20 (44,2)
Indeterminada	19 (42,2)
Bioquímica incompleta	3 (6,7)
Estrutural incompleta	3 (6,7)
<b>Doença Estrutural na última avaliação<sup>a</sup></b>	3 (6,7)
<b>TgAb inicial (UI/mL)<sup>b</sup></b>	89,2 ± 51,8
TSH (UI/L)	76,1 ± 23,0
Tg (ng/mL)	2,4 ± 4,9
<b>Varição TgAb nos 12 meses após TT<sup>a</sup></b>	
Grupo 1	35 (77,8)
Grupo 2	6 (13,3)
Grupo 3	4 (8,9)
<b>Tempo de seguimento (meses)<sup>b</sup></b>	89,22 ± 51,77

<sup>a</sup> número absoluto (percentual absoluto); <sup>b</sup> média ± desvio padrão. AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; ATA = *American Thyroid Association*; CP= carcinoma papilífero; TgAb= antitireoglobulina (UI/mL); Tg = tireoglobulina (ng/ml); TSH= hormônio tireoestimulante(mUI/L); Grupo 1: redução dos níveis TgAb ≥ 50%. Grupo 2: estabilidade ou redução dos níveis TgAb < 50%. Grupo 3: aumento dos níveis TgAb ≥ 10%; TT= tireoidectomia total.

Comparando-se os pacientes com e sem resposta excelente na última avaliação, observou-se que os grupos diferiram quanto ao maior diâmetro tumoral ( $1,19 \pm 0,52$  cm vs  $1,90 \pm 1,24$  cm  $p= 0,0147$ ), concentrações iniciais de TgAb ( $54,88 \pm 46,50$  UI/mL vs  $385,11 \pm 567,48$  UI/mL;  $p=0,0002$ ) e tempo para negativar o TgAb ( $9,75 \pm 5,57$  vs  $37,00 \pm 30,42$  meses;  $p= 0,001$ ). Embora não tenha sido observada associação significativa entre a variação percentual dos níveis de TgAb e a resposta terapêutica, é válido enfatizar que nenhum dos pacientes com resposta excelente na última avaliação apresentou elevação  $\geq 10\%$  nos níveis de TgAb e, 90% deles apresentou queda  $\geq 50\%$  da concentrações do anticorpo durante o primeiro ano após o tratamento inicial. Não foram observadas outras diferenças significantes entre os pacientes com e sem resposta excelente na última avaliação (Tabela 4).

**Tabela 4.** Comparação entre os grupos de pacientes, de acordo com a presença de resposta terapêutica excelente na última avaliação, quanto às variáveis numéricas e categóricas avaliadas.

Variável	Resposta Terapêutica		p*	
	Excelente			
	SIM (n=20)	NÃO (n=25)		
Idade (anos) <sup>b</sup>	48,9 ± 12,2	46,28 ± 17,5	0,5658	
Sexo feminino <sup>a</sup>	17 (85)	22 (88)	0,7686	
Maior diâmetro (cm) <sup>b</sup>	1,2 ± 0,5	1,9 ± 1,2	<b>0,0147</b>	
Metástase linfonodal <sup>a</sup>	6 (30)	12 (48)	0,2207	
Multifocalidade <sup>a</sup>	12 (60)	15 (60)	1	
Extensão extratireoidiana <sup>a</sup>	3 (15)	5 (20)	0,6629	
Tireoidite linfocítica <sup>a</sup>	15 (75)	21 (84)	0,4533	
Dose de <sup>131</sup> I (mCi) <sup>b</sup>	162,85 ± 80,9	181,20 ± 115,7	0,4467	
Tipo histológico <sup>a</sup>	CPC	15 (75)	21 (84)	0,4813
	Outros	25 (69,4)	29 (71,6)	0,4813
Estadiamento	I/II	12 (60)	13 (52)	0,5915
AJCC/TNM <sup>a</sup>	III/IV	8 (40)	12 (48)	0,5915
Risco de	Alto	2 (10)	6 (24)	0,4708
Recorrência <sup>a</sup>	Intermediário	7 (35)	7 (28)	0,8571

	<b>Baixo</b>	11 (55)	12 (48)	0,8676
<b>TgAb inicial (UI/mL)<sup>b</sup></b>		54,9 ± 46,5	385,1 ± 567,5	<b>0,0002</b>
<b>TSH(mUI/L)</b>		73,4 ± 14,8	78,17 ± 27,89	0,471
<b>Tg (ng/mL)</b>		2,1 ± 4,9	2,8 ± 5,1	0,5632
<b>Variação TgAb nos 12m após TT<sup>a</sup></b>	<b>Grupo 1 (n=35)</b>	18 (90)	17 (68)	0,1606
	<b>Grupo 2 (n=6)</b>	2 (10)	4 (16)	0,8831
	<b>Grupo 3 (n=4)</b>	0	4 (16)	0,1780
<b>Tempo para negativar TgAB<sup>b</sup></b>		9,7 ± 5,6	37,0 ± 30,4	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Tempo de seguimento<sup>b</sup></b>		88,4 ± 55,3	89,9 ± 49,9	0,9196

\*p- valor obtido por meio do teste t student para as variáveis idade e diâmetro, teste gama para demais variáveis contínuas e qui-quadrado para as variáveis categóricas. <sup>a</sup> número absoluto (percentual absoluto); <sup>b</sup> média ± desvio padrão. AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; ATA = *American Thyroid Association*; CPC= carcinoma papilífero clássico; TgAb= antitireoglobulina (UI/mL); TSH= hormônio estimulador da tireoide (mUI/L); Tg = tireoglobulina (ng/ml); TT= tireoidectomia total.

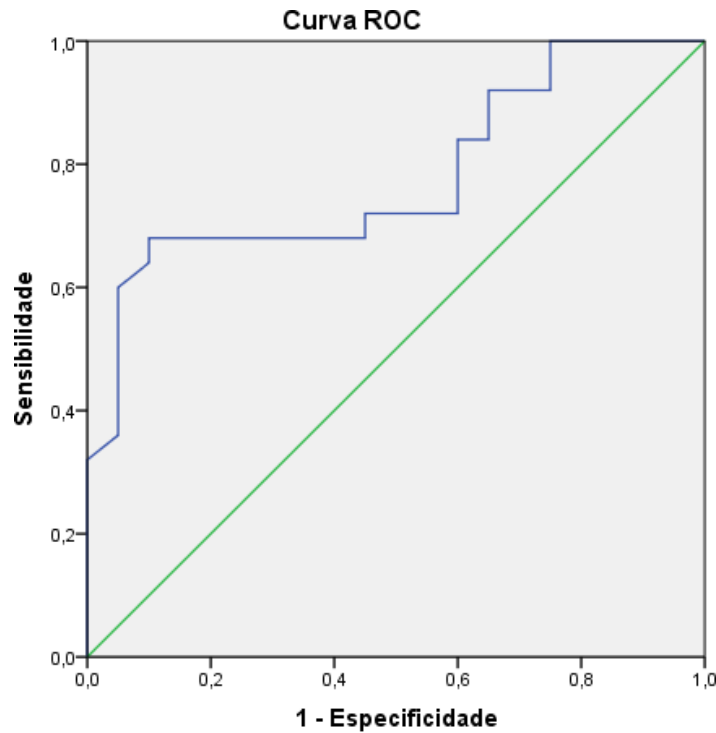
As variáveis que obtiveram um valor de  $p < 0,05$  na análise univariada (maior diâmetro, TgAb inicial e tempo para negativar TgAb), foram submetidas à análise multivariada. Entretanto, como TgAb inicial e tempo para negativar o TgAb mostraram colineariedade, foi necessário realizar uma análise separada para as duas variáveis. Dessa forma, na regressão multivariada com TgAb inicial e maior diâmetro, o TgAb inicial, quando ajustado para maior diâmetro [OR: 0,983 (IC 95%: 0,970 - 0,997);  $p = 0,0467$ ] foi considerado fator independente para obtenção de resposta terapêutica excelente na última avaliação. Essa significância se manteve mesmo após ajuste para idade e sexo [OR: 0,986 (IC 95%: 0,974 - 0,999);  $p = 0,0326$ ; Tabela 5]. A variável maior diâmetro [OR: 0,373 (IC 95%: 0,137- 1,016);  $p = 0,0538$ ], não obteve significância estatística.

**Tabela 5.** Análise multivariada para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação” (TgAb inicial e maior diâmetro).

Variáveis	OR	IC 95%	p*
<b>TgAb inicial (pós TT)<sup>1</sup></b>	0,983	0,970 - 0,997	<b>0.0154</b>
<b>TgAb inicial (pós TT)<sup>2</sup></b>	0,986	0,974 - 0,999	<b>0.0326</b>

\*p-valor obtido por meio de logística; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; TgAb= antitireoglobulina (UI/mL); TT= tireoidectomia total; <sup>1</sup> = ajustado para maior diâmetro; <sup>2</sup>= ajustado para idade e sexo.

Na curva ROC (Figura 2), o *cutoff* de 50,9UI/mL para o TgAb inicial foi associado a sensibilidade, especificidade e acurácia de 68%, 55% e 77,8%, respectivamente ( $p= 0,001$ ), para obtenção do desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação”. O VPP foi de 65,5%, enquanto que o VPN foi de 57,9% (Tabela 6).



Os segmentos diagonais são produzidos por vínculos.

**Figura 2.** Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para a concentração do anticorpo antitreoglobulina (TgAb) para obtenção de resposta excelente na última avaliação (*cutoff*= 50,9 UI/mL, área sob a curva = 0,778,  $p<0,001$ ).

**Tabela 6.** Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a relação entre anticorpo antitreoglobulina (TgAb) inicial e o desfecho “resposta excelente na última avaliação”.

TgAb inicial (pós TT)	Resposta Excelente na última avaliação		Total
	Sim n (%)	Não n (%)	
≥ 50,9	9 (34,6)	17 (65,4)	26

< 50,9	11 (57,9)	8 (42,1)	19
<b>Total</b>	<b>20 (44,4)</b>	<b>25 (55,6)</b>	<b>45</b>

TgAb= antitireoglobulina (UI/mL); TT= tireoidectomia total.

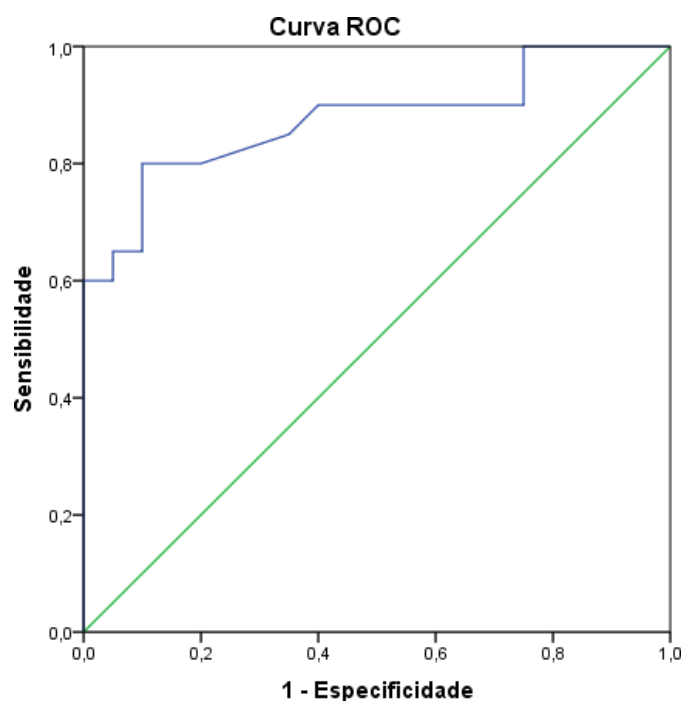
Ao realizar a análise multivariada com o maior diâmetro e o tempo para negativar o TgAb, observou-se que este último, quando ajustado para maior diâmetro, foi considerado fator independente para obtenção de resposta excelente na última avaliação [OR: 0,812 (IC 95%: 0,701 – 0,941); p= 0.0056; Tabela 7], o que se manteve após ajuste para sexo e idade [OR: 0,750 (IC 95%: 0,600 – 0,937); p= 0.0113; Tabela 7]. A variável maior diâmetro [OR: 0,288 (IC 95%: 0,088- 1,033); p= 0,0523], não obteve significância estatística.

**Tabela 7.** Análise multivariada para o desfecho resposta terapêutica excelente na última avaliação (Tempo para negativar TgAb e maior diâmetro).

Variáveis	OR	IC 95%	p*
<b>Tempo para negativar TgAb<sup>1</sup></b>	0,812	0,701 - 0,941	<b>0.0056</b>
<b>Tempo para negativar TgAb<sup>2</sup></b>	0,750	0,600 - 0,937	<b>0.0113</b>

\*p-valor obtido por meio de logística; OR= *odds ratio*; IC= intervalo de confiança; TgAb= antitireoglobulina (UI/mL);<sup>1</sup> = ajustado para maior diâmetro; <sup>2</sup> = ajustado para sexo e idade.

Com a curva ROC (Figura 3), observamos que o *cutoff* de 13 meses para negativação do TgAb apresentou sensibilidade e especificidade de 80% para obtenção de resposta terapêutica excelente na última avaliação, com VPPe VPN de 80% (Tabela 8). Cinco pacientes foram excluídos por ainda apresentarem valores positivos do TgAb na última avaliação, sendo que nesses, a resposta terapêutica neste período foi classificada como indeterminada em dois, bioquímica incompleta em dois e estrutural incompleta em um paciente.



Os segmentos diagonais são produzidos por vínculos.

**Figura 3.** Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para tempo para negativação do anticorpo antitreoglobulina (TgAb) para obtenção de resposta excelente na última avaliação (*cutoff*= 13 meses, área sob a curva = 0,875,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 8.** Tabela de contingência para cálculo dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da relação entre tempo para negativar o anticorpo antitreoglobulina (TgAb) e o desfecho resposta excelente na última avaliação.

Tempo para TgAb negativar	Resposta Excelente na última avaliação		Total
	Sim n (%)	Não n (%)	
≥ 13	4 (20,0)	16 (80,0)	20
< 13	16 (80,0)	4 (20,0)	20
<b>Total</b>	20 (50,0)	20 (50,0)	40

TgAb = antitreoglobulina (UI/mL).

## Protocolo

Para cumprir com os objetivos deste estudo e como parte dos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Medicina, foi proposto o protocolo

abaixo para a solicitação da dosagem de TgAb em pacientes com CDT (Tabela 9).

**Tabela 9.** Protocolo proposto para a solicitação da dosagem de anticorpos antitreoglobulina em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

<b>Dosagem de TgAb em pacientes com CDT</b>
<b>Avaliação inicial</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Solicitar antes da tireoidectomia</li><li>• Solicitar 1 – 3 meses após a TT e antes do <sup>131</sup>I</li></ul>
<b>Durante o seguimento</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Solicitar sempre que for solicitada a Tg (6/6 ou 12/12 meses)</li></ul>
<b>Observações</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dosagem independe do nível de TSH</li><li>• Concentrações iniciais de TgAb mais baixas após TT (&lt; 50,9 UI/mL) e menor tempo para negatificação do anticorpo (&lt; 13 meses) se associam a melhor prognóstico em longo prazo</li></ul>

CDT = carcinoma diferenciado de tireoide; Tg = tireoglobulina (ng/mL); TgAb = antitreoglobulina (UI/mL); TSH = hormônio tireoestimulante(mUI/mL);TT= tireoidectomia total.

# **DISCUSSÃO**

Neste estudo, procuramos avaliar o efeito do TgAb no prognóstico de pacientes com CDT e encontramos que as concentrações iniciais do anticorpo, após a tireoidectomia total, bem como o seu tempo para negativar, representaram fatores independentes para a obtenção de uma resposta excelente na última avaliação. Níveis iniciais do anticorpo abaixo de 50,9 UI/mL e tempo para negativá-lo inferior a 13 meses representam preditores para esse desfecho.

Em nossa casuística, o percentual de casos com CDT e TgAb positivo foi de 12,1%. Esse achado é consistente com a literatura que refere que a positividade para o anticorpo, nesses pacientes, pode variar entre 8 e 36%.<sup>6,10,12</sup>. É válido enfatizar que, no CDT, infelizmente, ainda há dúvidas sobre a definição da positividade para o TgAb.<sup>12</sup> Os valores de corte são altamente variáveis devido à heterogeneidade do TgAb entre os pacientes e às diferenças nos valores de sensibilidade e especificidade dos ensaios frequentemente utilizados.<sup>28-32</sup> O intervalo de referência fornecido pelo fabricante (MCO) foi estabelecido para diagnóstico de doenças tireoidianas autoimunes e não para definir a interferência com a Tg. Assim, o seu uso pode fazer com que algumas amostras sejam falsamente classificadas como negativas para TgAb.<sup>33</sup> Dessa forma, alguns autores recomendam que no CDT, o limite de quantificação (LoQ) do ensaio seja utilizado como valor de referência para o TgAb.<sup>19,32, 33</sup>

Em nosso estudo, os pacientes com resposta excelente na última avaliação apresentaram menores concentrações iniciais de TgAb, logo após tireoidectomia total, e essa variável mostrou ser fator independente a influenciar nessa resposta, mesmo quando ajustada para sexo e idade. Ainda, observamos que o valor de corte de TgAb inicial de 50,9 UI/mL possui sensibilidade e especificidade de 68% e 55%, respectivamente, para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação”. Na literatura, ainda há controvérsias se a presença do anticorpo e os seus níveis iniciais poderiam ser considerados fatores prognósticos no CDT. Embora alguns autores defendam que a positividade do TgAb não deveria ser interpretada como um fator de risco independente para a estratificação de risco,<sup>34</sup> uma metanálise mostrou que pacientes TgAb positivos apresentaram, aproximadamente, três vezes mais chance de desenvolver persistência/recorrência de doença quando comparados com TgAb negativos [OR 2,78 (IC 95%: 1,55 – 4,98), p = 0,001].<sup>24</sup> Em concordância, alguns estudos que avaliaram o impacto prognóstico dos níveis de TgAb dosados antes da terapia com <sup>131</sup>I em pacientes com CDT, evidenciaram que aqueles que eram TgAb positivos, além de apresentarem aumento do risco de

recorrência ao longo do tempo, mostraram uma menor sobrevida livre de doença.<sup>5,23,35</sup> Também, Sun *et al.*<sup>36</sup> encontraram que, em pacientes menores que 55 anos, o nível inicial de TgAb, dosado antes da terapia com <sup>131</sup>I, foi considerado preditor independente para persistência de doença [OR = 1,001 (IC 95% = 1,000 – 1,002); p = 0,001].

Além disso, observamos que os pacientes com resposta excelente na última avaliação apresentaram menor tempo para negatar o anticorpo e esse tempo também foi fator independente a influenciar nessa resposta. Atualmente, está estabelecido que a remoção do estímulo antigênico de Tg através da tireoidectomia total ou terapia com <sup>131</sup>I pode resultar em um declínio progressivo nas concentrações de TgAb.<sup>5</sup> Nos pacientes em remissão, o tempo médio de negativização do TgAb é de cerca de 24 a 36 meses.<sup>25</sup> Em nosso estudo, considerando o seguimento médio de 89,22 meses (mínimo de 36 meses), a média de tempo para a negatização do anticorpo foi de 23,37 meses, sendo que naqueles que atingiram uma resposta terapêutica excelente na última avaliação, essa média foi de  $9,7 \pm 5,6$  meses, enquanto que naqueles que não atingiram esta resposta, foi de  $37,0 \pm 30,4$  meses. Quando esta variável foi submetida à análise multivariada, manteve significância estatística, mesmo quando ajustada para sexo e idade, e pode ser considerada como fator independente para a obtenção de uma resposta terapêutica excelente na última avaliação. Ainda, observamos que o *cutoff* de tempo para negatização do anticorpo de 13 meses possui sensibilidade e especificidade de 80% para o desfecho “resposta terapêutica excelente na última avaliação”. Em acordo com esse achado, Ernaga-Lorea *et al.*<sup>25</sup> e De Meer *et al.*,<sup>6</sup> observaram que os pacientes que negatizaram os níveis de anticorpo em até 12 meses apresentaram um melhor prognóstico e risco quase nulo de mostrarem recorrência ou persistência de doença durante o seguimento.

Outro ponto importante desse estudo foi analisar a tendência dos níveis de TgAb, a qual vem sendo estudada e, segundo alguns autores, poderia ser mais útil do que o valor absoluto do anticorpo para prever resposta estrutural incompleta à terapia.<sup>11</sup> Kim *et al.*<sup>5</sup>, avaliaram pacientes com CDT, TgAb positivos e Tg indetectável, 6 a 12 meses após a terapia com <sup>131</sup>I, e observaram que uma redução maior que 50% nas concentrações de TgAb, em relação aos níveis dosados anteriormente ao <sup>131</sup>I, foi associada à ausência de recorrência, enquanto que uma redução menor que 50% implicou em um risco de recorrência de 19%. Já naqueles com elevação de TgAb, as recorrências ocorreram em 37%. Além disso, a taxa de sobrevida livre de doença foi maior no grupo em que houve redução de TgAb menor que 50%, em comparação com

os que mostraram aumento dos seus níveis (80% e 55%, respectivamente). Em concordância, Rosario *et al.*<sup>21</sup>, ao avaliar pacientes com CDT, com TgAb positivos e Tg indetectável, 8 a 12 meses após terapia com <sup>131</sup>I, observaram que o risco de doença estrutural foi menor naqueles pacientes em que houve redução maior que 50% nas concentrações do anticorpo, quando comparados com os que apresentam uma redução menor de 50% ou aumento dos seus níveis (1,8%, 14,4% e 24%, respectivamente). Em nosso estudo, dos pacientes que apresentaram aumento dos níveis de TgAb maior ou igual a 10%, durante o primeiro ano após o tratamento inicial, metade mostraram evidência de doença estrutural na última avaliação. Também, considerando o grupo de pacientes com resposta excelente na última avaliação, a expressiva maioria (90%) apresentou queda de pelo menos 50% nas concentrações de TgAb e nenhum mostrou elevação do anticorpo durante os 12 meses após o tratamento inicial. Entretanto, quando comparamos os grupos com e sem resposta terapêutica excelente na última avaliação, não encontramos diferenças estatísticas significativas quanto as variações percentuais do TgAb nos primeiros 12 meses de seguimento. De fato, o TgAb parece ser um marcador tumoral impreciso, pois as suas concentrações não se encontram somente relacionadas à massa tumoral, refletindo também a resposta do sistema imune às alterações do antígeno Tg.<sup>10</sup> E essa resposta, em geral, é lenta, visto que o anticorpo possui uma meia-vida de aproximadamente 10 semanas. Foi observado que seria necessário um intervalo de pelo menos seis meses para que se houvesse mudança nas concentrações do TgAb, após determinados procedimentos que poderiam resultar em alteração transitória do anticorpo, tais como, a terapia com <sup>131</sup>I, o uso de drogas imunomoduladoras, a realização de PAAF ou a linfadenectomia.<sup>12,19</sup> Assim, a persistência de TgAb em pacientes sem evidência de doença poderia ser explicada por diferentes causas e mecanismos patogênicos, como pela presença de pequenas quantidades de tecido tireoidiano normal residual ou pelacoexistência de tireoidite autoimune subjacente.<sup>33</sup> Em consonância com o nosso trabalho, Smooke-Praw *et al.*<sup>37</sup> observaram que os percentuais de variação do TgAb não mostraram valor preditivo na recorrência ou persistência de doença no seguimento. Também, no estudo realizado por Turanli *et al.*<sup>38</sup>, não houve associação entre as tendências do TgAb e a recorrência de doença ou a sobrevida dos pacientes.

Além disso, encontramos uma associação entre menores diâmetros tumorais e a obtenção de uma resposta excelente na última avaliação. Porém, essa variável não se manteve significativa na análise multivariada. De forma semelhante,

Ernaga- Lorea *et al.*<sup>25</sup> observaram uma relação entre tamanho tumoral e pior prognóstico do CDT, que não permaneceu estatisticamente significativa na análise multivariada. Por outro lado, Kim *et al.*<sup>5</sup>, encontraram uma associação independente entre maior diâmetro tumoral e recorrência/persistência de doença [OR = 3,73; (IC 95%: 1,2 - 11,2); p= 0,02).

É importante enfatizar que, levando em consideração que a presença do anticorpo interfere na mensuração da Tg, podendo causar resultados falsos positivos ou negativos, a dosagem da Tg perde a sua confiabilidade no seguimento desses pacientes. Alguns trabalhos semelhantes ao nosso, como os realizados por Kim *et al.*<sup>5</sup> e Rosario *et al.*<sup>21</sup>, avaliaram somente pacientes que apresentavam níveis séricos de tireoglobulina indetectáveis. Entretanto, em nosso estudo, incluímos também os pacientes com níveis detectáveis de tireoglobulina.

Nosso estudo possui algumas limitações, sendo as principais delas o caráter retrospectivo e o número amostral relativamente pequeno, proveniente de um único centro, embora essa amostragem tenha se mostrado estatisticamente representativa dos pacientes com CDT e TgAb positivos. Apesar disso, apresenta a vantagem de ter avaliado a resposta terapêutica dos pacientes após seguimento prolongado (média aproximadamente de 89 meses). Também, possui o mérito de trazer resultados que aprimoram e corroboram com os conhecimentos sobre o tema, os quais ainda não se encontram totalmente estabelecidos na literatura. Ademais, a realização deste estudo propiciou ainda a elaboração de um protocolo para abordagem dos pacientes com CDT e TgAb positivo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, objetivando otimizar a solicitação da dosagem do anticorpo nestes pacientes. Outros estudos, com maiores números amostrais e diferentes desenhos, deverão ser realizados futuramente, e certamente elucidarão os pontos que permanecem obscuros. Um ponto importante a ser considerado é a necessidade de serem estabelecidas definições mais claras quanto ao nível do TgAb que seria capaz de interferir na dosagem da Tg e que deveria ser considerado como positivo no CDT. Além disso, também é preciso que o papel prognóstico da tendência dos níveis do anticorpo, nesses pacientes, seja melhor elucidado.

# **CONCLUSÃO**

Neste estudo, observou-se que, em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide e anticorpos antitireoglobulina positivos, submetidos à tireoidectomia total e radioiodoterapia, as concentrações iniciais do anticorpo, após a cirurgia, bem como o seu tempo para negatificação, foram preditores independentes para a obtenção de uma resposta excelente na última avaliação. Concentrações iniciais do anticorpo abaixo de 50,9 UI/mL e tempo para negativá-lo inferior a 13 meses apresentam elevada capacidade de previsão desse desfecho. Por outro lado, a variação nos níveis do anticorpo nos primeiros 12 meses de seguimento após o tratamento inicial não se associou à resposta à terapia na última avaliação.

# REFERÊNCIAS

1. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1292.
2. Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, Jarzab M, Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Jarzab B. Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses?. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1817.
3. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2380-87.
4. Guimaraes, GN. Fatores associados à persistência do carcinoma diferenciado de tireoide um ano após radioiodoterapia [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2015.
5. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4683-9.
6. De Meer SGA, Vorselaars WMCM, Kist JW, Stokkel MPM, de Keizer B, Valk GD, et al. Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: Rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Res.* 2017;42(4):302-10.
7. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014;24(1):35-42.
8. Amui IO, Tagliarini JV, Castilho EC, Marques MA, Kiy Y, Corrente JE et al. The first postoperative-stimulated serum thyroglobulin is a prognostic factor for thyroid microcarcinomas. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(1):37-42.
9. Trevizam PG, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M, Kiy Y, Mazeto GMFS. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic <sup>131</sup>I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res.* 2017;42(1):42-48.
10. Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L, Piaggi P, Gambale C, Faranda A, et al. Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients With Differentiated Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy Without <sup>131</sup>I Ablation. *Thyroid.*

2018;28(7):871-9.

11. Bueno F, Falcone MGG, Peñaloza MA, Abelleira E, Pitoia F. Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2020;67(2):387-96.

12. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):701-12.

13. Varandas VMM. Comportamento dos anticorpos anti-tireoglobulina (Ac anti-Tg) nos carcinomas diferenciados de tireóide após ablação com radioiodo. Rio de Janeiro. Tese [Mestrado em Medicina (Endocrinologia)] - Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; 2006.

14. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1121-7.

15. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5566.

16. Wheeler SE et al. Clinical laboratory verification of thyroglobulin concentrations in the presence of autoantibodies to thyroglobulin: comparison of EIA, radioimmunoassay and LC MS/MS measurements in an Urban hospital. *BMC Res Notes*. 2017 Dec 8;10(1):725.

17. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3615-27.

18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines TaskForce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133

19. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid*. 2013;23(10):1211-25.

20. Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, et al. Thyroglobulin autoantibodies as surrogate biomarkers in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Curr Med Chem.* 2014;21(32):3687-92.
21. Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, Calsolari MR. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with <sup>131</sup>I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid.* 2016;26(4):525-31.
22. Neshandar Asli I, Siahkali AS, Shafie B, Javadi H, Assadi M. Prognostic Value of Basal Serum Thyroglobulin Levels, but Not Basal Antithyroglobulin Antibody (TgAb) Levels, in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2014;23(2):54-9.
23. Durante C, Tognini S, Montesano T, Orlandi F, Torlantano M, Puxeddu E, et al. Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies. *Thyroid.* 2014;24(7):1139-45.
24. Lee ZJO, Eslick GD, Edirimanne S. Investigating Antithyroglobulin Antibody As a Prognostic Marker for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Thyroid.* 2020 Nov;30(11):1601- 12.
25. Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E, Pineda- Arribas JJ, Migueliz-Bermejo I, Eguílaz-Esperza N, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(6):740-4.
26. Von Elm E., Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke, JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet.* 2007; 370(9596): 1453-7.
27. Sobin LH.; Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
28. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1121-7.

29. Spencer CA, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody(TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1283-91.
30. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Pradella M, Mononi F, SIMeL Study Group et al. Immunoassay of anti-thyroid autoantibodies: high analytical variability in second generation methods. *Clin Chem Lab Med.*2002;40(6):568-73.
31. Madureira D, Prazeres S, Pedro MS, Pereira T, Font AP, Bugalho MJ. In vitro assays to test the interference of anti-thyroglobulin antibodies on thyroglobulin measurement. *Endocrine.* 2008;33(1):40-4.
32. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3615-27.
33. Reverter JL, Rosas- Allende I, Puig-Jove C, Zafon C, Megia A, Castells I, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2020; 14:8312628.
34. Dekker BL, Van der Horst-Schrivers ANA, Sluiter WJ, Brouwers AH, Lentjes EGWM, Heijboer AC et al. Clinical Applicability of Low Levels of Thyroglobulin Autoantibodies as Cutoff Point for Thyroglobulin Autoantibody Positivity. *Thyroid.* 2019 Jan; 29(1):71-8.
35. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Giovanella L. Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(12):1995-2001
36. Sun D, Zheng X, He X, Huang C, Jia Q, Tan J, Zheng W, Li N, Wang P, Wang R, Liu M, Zhao L, Yuan S, Meng Z, Fan Y. Prognostic value and dynamics of antithyroglobulin antibodies for differentiated thyroid carcinoma. *Biomark Med.* 2020 Dec;14(18):1683-1692
37. Smooke-Praw S, Ro K, Levin O, Ituarte PH, Harari A, Yeh MW. Thyroglobulin antibody levels do not predict disease status in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81:271-5.
38. Turanli S, Mersin HH. Serum antithyroglobulin antibody levels are not a good predictive factor on detection of disease activity in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2020 Apr-Jun;16(3):624-629.

# **ANEXOS**

## Parecer consubstanciado do CEP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Papel do anticorpo anti-tiroglobulina no seguimento dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide

**Pesquisador:** Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

#### Área Temática:

**Versão:** 1

**CAAE:** 05726818.6.0000.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.131.062

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado, onde o pesquisador discorre sobre o carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) que é a neoplasia maligna endócrina mais frequente e representa 90% de todos os tipos de câncer de tireoide. Apesar do bom prognóstico, as recorrências no CDT ocorrem em 5 a 20 % dos casos, sendo a principal razão para a manutenção do seguimento a longo prazo após o tratamento inicial. A tireoglobulina (Tg) é uma glicoproteína sintetizada exclusivamente pelo tecido tireoidiano, normal ou neoplásico, considerada o principal marcador tumoral para detectar persistência ou recorrência de doença e, combinada com a ultrassonografia cervical, padrão ouro para o acompanhamento dos pacientes. Apesar de sua relevância, o anticorpo TgAb não tem sido considerado um marcador tumoral preciso, uma vez que os seus níveis séricos podem não estar relacionados apenas com a carga tumoral, mas também com a atividade do sistema imunológico.

Assim, o estudo de fatores prognósticos para o CDT pode auxiliar na definição dos pacientes que devem ser submetidos a condutas terapêuticas mais agressivas e seguimento clínico mais rigoroso. A realização deste estudo se justifica por ainda não se encontrar totalmente estabelecido na literatura se o TgAb, após a terapia inicial, representa fator prognóstico para o CDT.

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise dos prontuários dos participantes com CDT e TgAb positivo, acompanhados no Serviço de Neoplasia da Tireoide do HCFMB.

Os critérios de inclusão:

- com diagnóstico de CDT e TgAb positivo, após tireoidectomia total e tratamento com 131I, realizados até janeiro de 2016 (Objetivo 1) ou janeiro de 2018 (Objetivo 2);
- que receberam tratamento com 131I, após a TT, em doses iguais ou superiores a 100 mCi, para redução do efeito da heterogeneidade do tratamento;
- com acompanhamento no serviço por pelo menos 12 meses (Objetivo 2) e 36 meses (Objetivo 1) após o tratamento inicial (TT+131I);
- com informações suficientes nos prontuários quanto aos dados clínicos, laudos histopatológicos e os níveis de TSH, Tg e TgAb, 12 meses após o tratamento inicial (TT+131I), assim como na última avaliação.

Serão excluídos os participantes que não preencherem os critérios de inclusão acima.

A amostra é de 75 prontuários dos participantes, para obtenção de dados clínico-epidemiológicos, laboratoriais, histopatológicos, relativos ao estadiamento e evolutivos dos participantes. Os dados evolutivos considerados serão o status do participante após 12 meses do tratamento inicial, se livre ou não da doença, assim como a resposta terapêutica na última avaliação, se excelente/indeterminada ou bioquímica incompleta/estrutural incompleta.

Os desfechos avaliados serão a resposta terapêutica na última avaliação do seguimento do participante: avaliado se o nível do TgAb logo após o tratamento inicial (TT+131I) e se o percentual de variação desse anticorpo em 6 e 12 meses de seguimento, em relação ao nível inicial, influenciam

nessa resposta terapêutica. E a variação dos níveis de TgAb, após estímulo com TSH, 12 meses após o tratamento inicial (TT+131I), de acordo com o status do participante quanto a presença de doença estrutural nessa mesma ocasião.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Os objetivos deste estudo serão, em participantes com carcinoma diferenciado de tireoide, submetidos a tireoidectomia total e que apresentem anticorpos anti-tireoglobulina positivos:

1. avaliar se as concentrações séricas iniciais de anti-tireoglobulina, logo após a cirurgia, e sua variação nos primeiros 12 meses de seguimento, predizem a resposta terapêutica na última avaliação;
2. determinar se as concentrações séricas de TSH influenciam nos níveis de anticorpos anti-tireoglobulina, de acordo com a presença ou não de doença estrutural.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Não estão previstos riscos aos participantes.

Benefícios: Os benefícios esperados são aqueles advindo do conhecimento adquirido sobre o papel do anticorpo antitireoglobulina no seguimento dos participantes com carcinoma diferenciado da tireoide.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante, elaborada adequadamente. Contém todas as definições metodológicas necessárias para sua realização. Os gastos serão de R\$ 1.500,00 com financiamento próprio. Quanto aos preceitos éticos, é solicitada a dispensa do TCLE.

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

Foram apresentados adequadamente os documentos:

- folha de rosto
- anuência da instituição: FMB e HCFMB
- projeto de pesquisa
- cronograma da pesquisa
- TCLE: Pesquisadores solicitam dispensa, com a 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 dos prontuários médicos”.

**Recomendações:**

Não há.

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

Após análise em reunião ordinária, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 04 de FEVEREIRO de 2019, o projeto analisado encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o “Relatório Final de Atividades”, na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1265392.pdf	05/12/2018 16:41:05		Aceito
Outros	anuencia_DGGA.pdf	05/12/2018 16:40:38	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Declaração de Instituição e Infraestrutura	auencia_HCFMB.pdf	05/12/2018 16:40:19	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	Custo.pdf	05/12/2018 16:31:49	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	05/12/2018 16:31:34	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	FolhoDeRostoAssinada.pdf	05/12/2018 16:30:43	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	27/11/2018 13:25:46	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DA_PESQUISA.pdf	27/11/2018 13:24:52	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf	27/11/2018 13:23:56	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	27/11/2018 13:23:10	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 04 de Fevereiro de 2019

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

