

ANDRÉ YWATA DE CARVALHO

Preditores de recorrência após tireoidectomia total em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: tireoglobulina estimulada pós-operatória e estratificação de risco inicial e dinâmica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2023

ANDRÉ YWATA DE CARVALHO

Preditores de recorrência após tireoidectomia total em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: tireoglobulina estimulada pós-operatória e estratificação de risco inicial e dinâmica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ywata de Carvalho A.

Preditores de recorrência após tireoidectomia total em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: tireoglobulina estimulada pós-operatória e estratificação de risco inicial e dinâmica. André Ywata de Carvalho. São Paulo, 2023

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1. Tireoide, Carcinoma Papilífero. 2. Recorrência. 3. Estratificação de Risco. 4. Tireoglobulina, 4. Prognóstico

ANDRÉ YWATA DE CARVALHO

PREDITORES DE RECORRÊNCIA APÓS TIREOIDECTOMIA TOTAL EM
PACIENTES COM CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE: TIREOGLOBULINA
ESTIMULADA PÓS-OPERATÓRIA E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO INICIAL E
DINÂMICA

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em
Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovada em 17 de setembro de 2021.

Prof. Dr. Marco Aurélio Vamondes Kulcsar
Doutor em Oncologia
Universidade de São Paulo

Professora Dra. Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff
Doutora em Oncologia
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho
Doutora em Oncologia
Universidade de São Paulo

“Os dois dias mais importantes da sua vida são o dia em que você nasce e o dia em que descobre o porquê.”

(Mark Twain)

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus familiares, em especial meus pais, Francisco e Carolina, por “ensinar o caminho do mar ao rio que insistia em transbordar para as margens”. A Camila, minha esposa, que escolheu caminhar ao meu lado, não apenas nos dias de sol. A Augusto, nosso filho, razão de todas as coisas.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, pelos ensinamentos, apoio e inspiração.

Aos colegas, professores e colaboradores do curso de pós-graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela convivência e suporte durante o curso.

Aos pacientes tratados no A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, merecedores do nosso empenho e dedicação, irrestritos.

A todos, muito obrigado!

SUMÁRIO

Lista de abreviatura.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Lista de tabelas.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	7
2.1 Objetivo Geral	8
2.2 Objetivos Específicos	8
3 PACIENTES E MÉTODOS	9
3.1 Critérios de Inclusão	10
3.2 Critérios de Exclusão	10
3.3 Métodos.....	11
3.4 Seguimento.....	13
3.5 Desfechos Pós-Operatórios.....	13
3.5.1 Resposta ao tratamento	13
3.5.2 Persistência/ recorrência	14
3.6 Análises Estatísticas	15
4 RESULTADOS	16
4.1 Descrição da Coorte	17
4.2 Características Clínico-Patológicas e Estratificação inicial de Risco ATA.....	19
4.3 Variáveis Relacionadas ao Tratamento	23
4.4 Níveis pós-operatórios de tireoglobulina estimulada	24
4.5 Desfechos Pós-Operatórios.....	27
4.5.1 Resposta à terapia inicial	27

4.5.2	Recorrência	29
4.6	Fatores Preditivos de Recorrência	30
4.6.1	Categoria de risco ATA.....	31
4.6.2	Tireoglobulina estimulada pós-operatória	32
4.6.3	Combinação das variáveis categoria de risco ATA e ps-Tg.....	34
4.6.4	Resposta à terapia inicial	35
5	DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÕES.....	49
7	ANEXOS.....	51
8	REFERÊNCIAS	53

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATA	American Thyroid Association
CDT	carcinoma diferenciado de tireoide
CPT	carcinoma papilífero de tireoide
DP	desvio padrão
IC	intervalo de confiança
MCPT	microcarcinoma papilífero de tireoide
ps-Tg	tireoglobulina estimulada pós-operatória
PAAF	punção aspirativa por agulha fina
PCI	pesquisa de corpo inteiro
PVE	proporção da variância explicada
ROC	Receiver Operator Characteristic
RR	razão de risco
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SLR	sobrevida livre de recorrência
Tg	tireoglobulina
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TSH	hormônio tireoestimulante
UICC	Union for International Cancer Control

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagnóstico crescente de carcinomas papilíferos e proporção de microcarcinomas	3
Figura 2	Fluxograma do estudo. CPT: carcinoma papilífero de tireoide: ATA: American Thyroid Association; s-Tg, tireoglobulina estimulada.....	11
Figura 3	Distribuição dos pacientes com CPT de acordo com a idade ao diagnóstico.....	19
Figura 4	Distribuição dos pacientes com CPT de acordo com o tamanho do tumor primário	20
Figura 5	Distribuição dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide segundo o subtipo histológico.....	21
Figura 6	Distribuição dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide segundo o sistema de estratificação de risco ATA 2015	22
Figura 7	Distribuição das metástases linfonodais patologicamente confirmadas em 1.611 pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide.....	24
Figura 8A	Nível de s-Tg pós-operatória de acordo com a estratificação de risco ATA.....	25
Figura 8B	Nível de s-Tg pós-operatória de acordo com a resposta ao tratamento.....	26

Figura 9A	Resposta após terapia inicial de acordo com categoria de risco da ATA ou nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg) em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide.....	27
Figura 9B	Resposta após terapia inicial de acordo com a combinação da categoria de risco da ATA e nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg) em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide.....	28
Figura 10	Recorrência do carcinoma papilífero de tireoide.....	29
Figura 11	Influência da estratificação inicial de risco da ATA e do nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg) na probabilidade de sobrevida livre de recorrência em pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide.....	32
Figura 12	Curva ROC tempo-dependente para análise da tireoglobulina estimulada pós-operatória (valor em ng/ml) usando como desfecho de interesse a sobrevida livre de doença em pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Carcinoma diferenciado de tireoide: estratificação de risco ATA....	5
Tabela 2	Descrição da coorte.....	17
Tabela 3	Análises univariada e multivariada determinando os fatores preditivos de sobrevida livre de recorrência em 5 anos em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide.....	30
Tabela 4	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência (SLR) em pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide de acordo com a estratificação de risco ATA e o nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg)	31
Tabela 5	Impacto da resposta terapêutica nas estimativas iniciais de risco (estratificação dinâmica de risco) em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide	35
Tabela 6	PVE obtido a partir de modelo de regressão logística de recorrência (pseudo R ² Nagelkerke/ Cragg-Uhler) avaliando o valor de: estratificação de risco ATA, nível de ps-Tg e resposta ao tratamento	37

RESUMO

Ywata de Carvalho A. *Preditores de recorrência após tireoidectomia total em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: tireoglobulina estimulada pós-operatória e estratificação de risco inicial e dinâmica*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução. Apesar dos excelentes resultados observados após o tratamento do carcinoma papilífero de tireoide (CPT), com taxas de sobrevida em 10 anos superiores a 90%, até 28% dos pacientes podem desenvolver recorrência. **Objetivo.** O presente estudo visa examinar o impacto da combinação da estratificação de risco inicial da *American Thyroid Association* (ATA) e o nível de tireoglobulina sérica pós-operatória estimulada (ps-Tg) em prever o risco de recorrência em pacientes com CPT e comparar com a avaliação de resposta à terapia inicial (estratificação dinâmica de risco). **Métodos.** Analisamos retrospectivamente 1.611 pacientes submetidos à tireoidectomia total por CPT seguida de ablação com iodo radioativo na maioria dos casos (87,3%). As características clínico-patológicas e os níveis de s-Tg obtidos 3 meses após a cirurgia foram avaliados. Os pacientes foram estratificados de acordo com as categorias de risco da ATA. Níveis de Tg não estimulados e estudos de imagem obtidos durante o primeiro ano de acompanhamento foram usados para reestadiar os pacientes com base na resposta à terapia inicial. **Resultados.** Após um seguimento médio de 61,5 meses (variação, 12-246 meses), recidiva do tumor foi diagnosticada em 99 (6,1%) pacientes. A recorrência foi identificada em 2,3% dos pacientes de baixo risco ATA, 9% dos de risco intermediário e 25% dos de alto risco ($P<0,001$). Usando uma abordagem de curva "Receiver Operating Characteristic", um nível de ps-Tg ≥ 10 ng/ml foi identificado como o ponto de corte ideal, com valor preditivo positivo de 24% e valor preditivo negativo de 97,8% ($P<0,001$). Pacientes de risco ATA baixo-intermediário com níveis de ps-Tg < 10 ng/ml e que demonstraram excelente resposta ao tratamento apresentaram uma taxa de recorrência muito baixa ($< 0,8\%$). Por outro lado, taxas de recorrência maiores foram observadas em pacientes de risco intermediário-alto com ps-Tg ≥ 10 ng/ml e resposta indeterminada (25%) e naqueles com resposta incompleta independentemente da categoria ATA ou valores

de ps-Tg (38,5-87,5%). A proporção de variância explicada (PVE) na previsão de recorrência usando apenas a avaliação de risco ATA inicial foi de 12,7%, aumentando para 29,9% quando ps-Tg foi adicionada ao modelo de regressão logística e ainda maior (49,1%) quando empregada a estratificação dinâmica de risco. **Conclusões.** A combinação do sistema de estadiamento ATA e ps-Tg pode prever melhor o risco de recorrência em pacientes com CPT. As estimativas iniciais de risco podem ser refinadas com base na avaliação dinâmica de risco após a resposta à terapia, fornecendo assim um guia útil para recomendações de acompanhamento.

Descritores: Tireoide, Carcinoma Papilífero, Recorrência, Estratificação de Risco, Tireoglobulina, Prognóstico.

ABSTRACT

Ywata de Carvalho A. *Predictors of recurrence after total thyroidectomy in 1,611 patients with papillary thyroid cancer: postoperative stimulated serum thyroglobulin and ATA initial and dynamic risk assessment.* (PhD thesis). São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2023.

Background. Despite the excellent results seen after treatment of papillary thyroid carcinoma (PTC), with 10-year survival rates of over 90%, up to 28% of patients may develop recurrence. **Objective.** The present study aims to examine the impact of combination of initial American Thyroid Association (ATA) risk stratification and postoperative stimulated serum thyroglobulin (ps-Tg) level on prediction of recurrence in PTC patients and compare with the assessment of response to initial therapy (dynamic risk stratification). **Methods.** We retrospectively analyzed 1,611 patients submitted to total thyroidectomy for PTC followed by radioactive iodine ablation in most cases (87.3%). Clinicopathological features and s-Tg levels obtained 3 months postoperatively were evaluated. Patients were stratified according to ATA risk categories. Nonstimulated Tg levels and imaging studies obtained during the first year of follow-up were used to re-stage the patients based on response to initial therapy. **Results.** After a mean follow-up of 61.5 months (range, 12-246 months), tumor recurrence was diagnosed in 99 (6.1%) patients. Recurrence was identified in 2.3% of the ATA low-risk, 9% of the intermediate-risk, and 25% of the high-risk patients ($P<0.001$). Using a “Receiver Operating Characteristic” curve approach, a ps-Tg level ≥ 10 ng/ml was identified as the ideal cut-off point, with a positive predictive value of 24% and negative predictive value of 97.8% ($P<0.001$). Low-intermediate ATA risk patients with ps-Tg levels <10 ng/ml and who showed an excellent response to treatment had a very low recurrence rate ($<0.8\%$). On the other hand, higher recurrence rates were observed in intermediate-high risk patients with ps-Tg ≥ 10 ng/ml and indeterminate response (25%) and in those with incomplete response regardless of category ATA or ps-Tg values (38.5-87.5%). The proportion of variance explained (PVE) in predicting recurrence using the ATA initial risk assessment alone was 12.7%, increasing to 29.9% when ps-Tg was added to the logistic regression model, and

higher (49.1%) when using dynamic risk stratification. **Conclusions.** The combination of ATA staging system and ps-Tg can better predict the risk recurrence in PTC patients. Initial risk estimates can be refined based on dynamic risk assessment following response to therapy, thus providing a useful guide for follow-up recommendations.

Descriptors: Thyroid, Papillary Carcinoma, Recurrence, Risk Stratification, Thyroglobulin, Prognosis.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é responsável por 586.202 casos em todo o mundo, ocupando o 9º lugar em incidência em 2020. A taxa de incidência global em mulheres é de 10,1 por 100.000 e é 3 vezes maior que em homens. A doença representou 3% do total de neoplasias malignas no sexo feminino, em 2020. Além disso, a incidência é 5 vezes mais elevada em áreas com índice de desenvolvimento humano mais alto. As taxas de mortalidade da doença são muito baixas em ambos os sexos (inferiores a 0,5 mortes/100.000 pessoas/ano) [1].

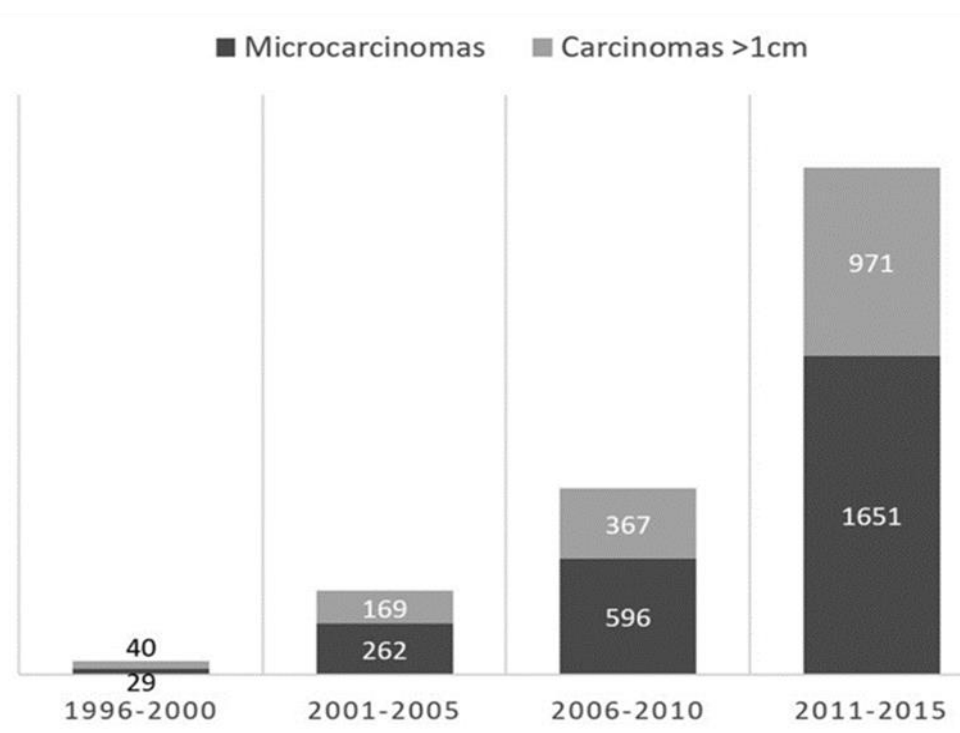
Embora possa ocorrer em qualquer idade, o câncer de tireoide é mais frequente em pessoas entre 45 e 54 anos, com pico de incidência aos 51 anos. Aproximadamente 1,3% dos homens e mulheres serão diagnosticados com câncer de tireoide em algum momento de suas vidas [2].

Um estudo populacional norte-americano incluindo 53.856 pacientes tratados de 1985 a 1995 demonstrou a prevalência dos principais tipos histológicos do câncer de tireoide: carcinoma papilífero (80%), carcinoma folicular (11%), carcinoma de células de Hurthle (3%), carcinoma medular (4%) e carcinoma anaplásico (2%). Os carcinomas papilíferos, foliculares e anaplásicos são derivados das células epiteliais foliculares da tireoide, enquanto os carcinomas medulares se originam a partir das células parafoliculares (ou células C), produtoras de calcitonina. Os carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) – papilífero, folicular e de células de Hurthle – representam 95% dos casos de câncer da glândula e são tratados de forma semelhante. Seu prognóstico é muito bom, com taxas de sobrevida relativa em 10 anos de 93, 85 e 76%, respectivamente [3].

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer-INCA, esperam-se para o ano do triênio de 2023 a 2025, no Brasil, 2.500 casos novos de câncer de tireoide para o sexo masculino e 14.160 para o sexo feminino, com um risco estimado de 2,33 casos novos a cada 100 mil homens e 12,79 casos a cada 100 mil mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de tireoide, em mulheres, é o quinto mais incidente e, nos homens, o 15º [4].

1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA

A incidência do câncer de tireoide aumentou mais rapidamente do que a de qualquer outra doença maligna nos últimos anos. Em um relatório do banco de dados norte-americano *Surveillance, Epidemiology and End Results-SEER*, a incidência do câncer de tireoide triplicou nas últimas 4 décadas (de 4,5 para 14,4 por 100.000 no período de 1974-2013 [5]. Alguns autores sugerem que esse aumento na incidência se deve principalmente à maior detecção de microcarcinomas papilíferos, secundária à ampla utilização de ultrassonografia cervical e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de pequenos nódulos incidentais [6-8] (Figura 1).



Fonte: Ywata de Carvalho [8]

Figura 1. Diagnóstico crescente de carcinomas papilíferos e proporção de microcarcinomas

Por outro lado, outros autores encontraram um aumento nas taxas de câncer diferenciado de tireoide de todos os tamanhos, incluindo tumores maiores do que 4 cm ou metastáticos [9-11], o que sugere um aumento real na incidência da doença devido a fatores ainda não bem estabelecidos, ambientais ou genéticos.

Excelentes resultados após o tratamento do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) foram demonstrados, com taxas de sobrevida em 10 anos de 93% [3]. Porém, apesar da baixa taxa de mortalidade, recorrências locorregionais têm sido descritas em até 28% dos pacientes [12].

O risco de recorrência no CPT pode ser estimado com base em características clínico-patológicas selecionadas, como idade do paciente, tamanho do tumor primário, presença de multifocalidade, extensão extratireoidiana, subtipo histológico agressivo, invasão vascular ou metástases linfonodais [13]. Essas variáveis podem ser confirmadas pela análise histológica do espécime cirúrgico logo após a tireoidectomia. Em 2009, a *American Thyroid Association* (ATA) propôs um sistema de estadiamento para estimar o risco de recidiva do CDT com base nesses achados clínico-patológicos (estratificação inicial de risco) [14]. Este sistema foi desenhado para estratificar os pacientes em 3 categorias de risco de recidiva: baixo risco (câncer confinado à glândula tireoide), risco intermediário (metástases linfonodais, histologia agressiva, extensão extratireoidiana ou invasão vascular sanguínea) ou alto risco (extensão extratireoidiana grosseira ou metástases distantes). Variáveis prognósticas adicionais, como extensão do envolvimento dos linfonodos, perfil de mutação BRAF e nível de tireoglobulina (Tg) sérica pós-operatória, foram incluídas em uma versão atualizada em 2015 [15] (Tabela 1). Além disso, durante o seguimento, as estimativas iniciais de risco de recidiva podem ser refinadas e os pacientes individualmente reclassificados com base na incorporação de variáveis de resposta ao tratamento, como dosagem de Tg e exames de imagem (estratificação dinâmica de risco) [16].

Tabela 1 - Carcinoma diferenciado de tireoide: estratificação de risco ATA

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
<ul style="list-style-type: none"> • Todo o tumor macroscópico ressecado • Nenhuma invasão locorregional • Ausência de histologia agressiva • Ausência de invasão vascular • Ausência de metástases regionais ou distantes • Ausência de captação do I131 fora do leito tireoideano à PCI pós-tratamento, se realizada • N0 clínico ou ≤ 5 pN+ micrometástases (<0,2 cm) • Variante folicular encapsulada intra-tireoideana • Microcarcinoma papilífero intra-tireoideano uni/multifocal, incluindo BRAF V600E mutado • Carcinoma folicular bem diferenciado intra-tireoideano com invasão capsular e invasão vascular ausente ou mínima (<4 focos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasão microscópica dos tecidos moles peri-tireoideanos • Metástases em linfonodos cervicais ou captação do I131 fora do leito tireoideano à PCI pós-abloção de remanescentes tireoideanos • Tumor com histologia agressiva ou invasão vascular (por exemplo, céls. altas, insular, colunar, carcinoma de céls. de Hurthle, carcinoma folicular, variante Hobnail) • N1 clínico ou >5 pN+ (todos os linfonodos comprometidos <3 cm) • Microcarcinoma papilífero multifocal com extensão extra-tireoideana e BRAF V600E mutado (se conhecido) 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasão tumoral macroscópica • Ressecção tumoral incompleta com doença residual grosseira • Metástases à distância • Tireoglobulina sérica pós-operatória sugestiva de metástases distantes • pN1 com metástase ≥ 3 cm • Carcinoma folicular com extensa invasão vascular (>4 focos) <ul style="list-style-type: none"> • Sistema de estratificação ATA 2009 • Modificações propostas ATA 2015

O estadiamento clínico-patológico de pacientes com câncer de tireoide é fundamental por muitas razões: 1) para estimar o risco de recorrência e mortalidade específica da doença para um paciente individual; 2) ajustar as decisões relacionadas à terapia adjuvante pós-operatória (como a necessidade de administração e dose de radioiodo); 3) definir o grau de supressão do hormônio tireoestimulante (TSH) pela levotiroxina de acordo com o risco de recorrência da doença; 4) auxiliar na tomada de decisões sobre a frequência e intensidade do acompanhamento; e 5) permitir a avaliação de diferentes estratégias terapêuticas aplicadas a grupos comparáveis de pacientes em estudos clínicos [17].

Além das variáveis clínico-patológicas, a dosagem de Tg sérica, após a estimulação pelo TSH, endógeno ou recombinante, é reconhecidamente outro importante preditor de persistência ou recidiva do CDT [18]. Altos níveis de Tg estimulada pós-operatória (ps-Tg), medidos nos primeiros meses após a tireoidectomia total, seguida ou não de ablação com iodo radioativo, estão associados a maior risco de recorrência [19]. De acordo com as diretrizes da ATA para o manejo dos CDT, são classificados como de alto risco para recidiva os pacientes com “Tg sérica pós-operatória sugestiva de metástases à distância”. No entanto, não há consenso sobre a utilidade da ps-Tg na seleção de pacientes que podem ser

beneficiados pela administração de radioiodo ou ainda o valor de corte ideal para prever a gravidade da doença ou resposta ao tratamento [20]. Por fim, inexitem, até o presente momento, estudos que avaliem o impacto da resposta ao tratamento nas estimativas iniciais de risco de recidiva quando da incorporação de ps-Tg à classificação de risco ATA. Tais informações são fundamentais quando da seleção de pacientes para o manejo pós-cirúrgico (administração de iodo radioativo e nível de supressão do TSH) e como um guia útil para recomendações de acompanhamento, como frequência de reavaliações e exames necessários.

OBJETIVOS DO ESTUDO

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto prognóstico da determinação dos níveis séricos de tireoglobulina estimulada (s-Tg), após tireoidectomia total, em combinação com o sistema de estadiamento clínico-patológico proposto pela ATA (avaliação inicial e dinâmica de risco) nas estimativas de risco de recidiva em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as variáveis clínico-patológicas e relacionadas ao tratamento em pacientes submetidos a tireoidectomia total por carcinoma papilífero de tireoide, como fatores preditores de recorrência, dando-se ênfase ao valor da determinação dos níveis séricos de s-Tg pelo TSH em combinação com o sistema de estratificação de risco proposto pela ATA (estratificação inicial de risco);
- Determinar o valor de ps-Tg que atinge o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para prever a recorrência da doença;
- Determinar se a combinação da estratificação inicial de risco ATA e o nível pós-operatório de s-Tg pode prever efetivamente resposta ao tratamento e recidiva por câncer;
- Comparar as estimativas de risco de recorrência: estratificação inicial (baseada na classificação de risco ATA e no nível pós-operatório de s-Tg) versus estratificação dinâmica (baseada na resposta após 12 meses da conclusão do tratamento).

PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP (número 3055/21), foram revisados retrospectivamente os prontuários de pacientes com diagnóstico histopatológico pós-cirúrgico de carcinoma papilífero de tireoide, tratados consecutivamente, no A. C. Camargo Cancer Center, em São Paulo, no período de 1 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2015. O consentimento informado não foi obtido porque este estudo foi de desenho retrospectivo e utilizadas apenas informações clínico-patológicas de pacientes não identificados.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

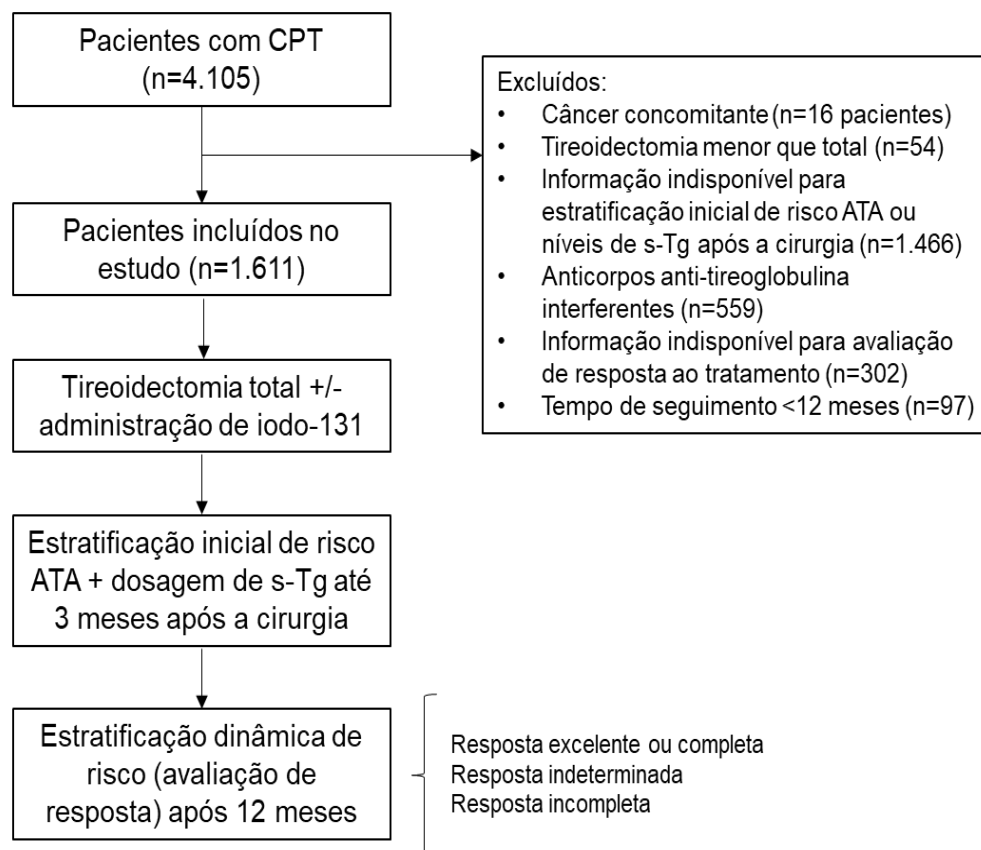
Foram incluídos os pacientes que preencheram todos os seguintes critérios:

- Diagnóstico patológico pós-operatório de carcinoma papilífero de tireoide;
- Submetidos a tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia, seguida ou não da administração pós-cirúrgica de iodo radioativo;
- Informação disponível sobre as variáveis clínico-patológicas para estratificação inicial de risco (ATA) bem como níveis de s-Tg obtidos até 3 meses após a cirurgia (estratificação inicial de risco);
- Registro dos níveis de Tg não-estimulada e resultados de exames de imagem (ultrassom, tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética), indispensáveis à avaliação de resposta após 6-12 meses da conclusão do tratamento (estratificação dinâmica de risco);
- Período mínimo de 1 ano de acompanhamento, a menos que a confirmação de persistência de doença ou morte tenham ocorrido antes desse período.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da análise os pacientes portadores de neoplasias malignas concomitantes (tireoidianas ou não) ou anticorpos anti-Tg interferentes com a determinação de Tg (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma do estudo. CPT: carcinoma papilífero de tireoide; ATA: American Thyroid Association; s-Tg, tireoglobulina estimulada



3.3 MÉTODOS

Os casos incluídos no estudo apresentaram as seguintes informações, registradas em prontuário:

- **Características dos pacientes:** sexo e idade;
- **Dados da cirurgia:** tireoidectomia total ou de totalização, concomitante ou não a dissecação dos linfonodos dos compartimentos cervicais, central (nível VI) e/ou laterais. Foram admitidos como exames mínimos ao estadiamento pré-operatório: ultrassonografia de tireoide, ultrassonografia das cadeias linfonodais cervicais e radiografia simples de tórax. A dissecação terapêutica dos linfonodos foi realizada diante de envolvimento linfonodal (pescoço cN+) sugerido pela avaliação pré-operatória, por meio de exame físico do pescoço e achados ultrassonográficos, ou à exploração intraoperatória dos

compartimentos cervicais. O esvaziamento linfonodal eletivo do compartimento central do pescoço (nível VI) foi realizado em pacientes com pescoço cN0 e na presença de tumores primários maiores que 4,0 cm ou diante de extensão extratireoidiana macroscópica;

- **Informações sobre a administração pós-operatória de iodo radioativo, quando realizada:** número de aplicações e dose de I131 (em mCi). Diante de achados patológicos sugerindo alto risco de recidiva, principalmente extensão extratireoidiana e metástases linfonodais cervicais, foi indicada a administração de I131 após a interrupção temporária da terapia hormonal por pelo menos 4 semanas. Pacientes de baixo risco tiveram seu nível de s-Tg medido nos primeiros 3 meses após a tireoidectomia total, na tentativa de determinar a extensão do tecido tireoidiano normal remanescente ou a presença de doença subclínica. Alguns desses pacientes classificados como de baixo risco receberam ablação com radioiodo com intuito de destruir focos microscópicos da doença ou para facilitar o acompanhamento, melhorando a especificidade da Tg sérica como marcador tumoral. A cintilografia ou pesquisa de corpo inteiro (PCI) foi realizada antes da administração de I131 e 2-5 dias depois;
- **Achados anatomopatológicos/ risco ATA:** tamanho do câncer primário de tireoide (maior diâmetro em milímetros), presença de multifocalidade, bilateralidade, tireoidite crônica linfocítica associada, extensão extratireoidiana (microscópica ou grosseira), variante histológica agressiva (ex.: células altas, sólida e esclerosante difusa), invasão vascular sanguínea e metástases linfonodais, variáveis analisadas em conjunto para classificação dos pacientes de acordo com o sistema de estadiamento clínico-patológico proposto pela ATA (2015) como de risco de recorrência baixo, intermediário ou alto;
- **Dosagem de s-Tg pós-tireoidectomia:** os níveis séricos de Tg foram determinados usando uma variedade de imunoenaios com sensibilidades funcionais de 0,1-0,2 ng/ml (principalmente: Beckman Coulter, EUA; CisBio, França; Immulite 2000, Siemens). Anticorpos anti-Tg foram detectados por radioimunoensaio com valores normais < 60 UI/L (Brahms, Alemanha). Pacientes com níveis séricos de anticorpos anti-Tg acima do valor de referência foram excluídos da análise. Os níveis de TSH foram determinados por um kit IRMA (Beckman Coulter, Praga, República Tcheca), com um limite de detecção de 0,025 mUI/l. Nos primeiros 3 meses em seguida à tireoidectomia total, os

níveis de TSH, s-Tg e anticorpos anti-Tg foram determinados após a interrupção por pelo menos 4 semanas da terapia com levotiroxina, e imediatamente antes da PCI. Um nível mínimo de TSH de 30 mUI/L foi aceito como adequado para estimulação. Os pacientes foram estratificados de acordo com o nível pós-operatório de s-Tg: ≤ 1 , 1-10 e ≥ 10 ng/ml.

3.4 SEGUIMENTO

Com base na avaliação inicial de risco de recidiva, os pacientes receberam terapia oral com levotiroxina no período pós-operatório, na tentativa de prevenir hipotireoidismo (pacientes classificados como de baixo risco) ou suprimir o TSH (risco intermediário-alto).

Os pacientes foram avaliados a cada 3-6 meses durante o primeiro ano, a cada 6 meses entre o segundo e o quinto anos, e a cada 12 meses a partir de então, a critério do médico assistente, com base no risco individual do paciente e no curso clínico da doença. As visitas de acompanhamento incluíram palpação do pescoço, dosagem de TSH, níveis de Tg basal (não estimulada pelo TSH) e anticorpos anti-Tg, e estudos de imagem, principalmente exame de ultrassom do pescoço. Não foram realizadas rotineiramente PCI diagnóstica ou dosagem de s-Tg durante o acompanhamento.

3.5 DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

3.5.1 Resposta ao tratamento

Após 12 meses de acompanhamento, os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a resposta ao tratamento (estratificação dinâmica de risco proposta pela ATA), com base nos achados laboratoriais e de imagem:

- Resposta excelente ou completa (Tg não estimulada $\leq 0,2$ ng/mL, sem níveis crescentes de anticorpos anti-Tg e ultrassonografia cervical pós-operatória normal);
- Resposta incompleta, seja bioquímica (Tg não estimulada ≥ 1 ng/mL ou níveis crescentes de anticorpos anti-Tg) ou estrutural (metástases locais ou distantes persistentes);

- Resposta indeterminada (achados bioquímicos ou estruturais inespecíficos que não podem ser classificados com segurança como benignos ou malignos, por exemplo: Tg não estimulada detectável, porém < 1 ng/mL, captação fraca no leito tireoidiano à PCI e níveis estáveis ou em declínio de anticorpos anti-Tg, sem evidência ultrassonográfica definitiva de doença).

3.5.2 Persistência/ recorrência

A recorrência da doença foi definida como o reaparecimento do câncer em pacientes com resposta completa (bioquímica e estrutural) à terapia. Isto incluiu todos os eventos relatados (recidivas locais, metástases em linfonodos e metástases à distância) e confirmados por biópsia/cirurgia (citologia/histologia) ou altamente suspeitos aos exames de imagem (exemplos: linfonodos cervicais ou nódulos no leito tireoidiano com forma arredondada, hipervascularização, conteúdo heterogêneo, áreas císticas, microcalcificações ou crescimento durante o acompanhamento) [21].

Considerou-se doença persistente quando detectada dentro de breve período (< 1 ano) após a cirurgia inicial, em pacientes com evidência bioquímica e/ou estrutural de doença residual [22]. No entanto, as diretrizes da ATA de 2015 não fazem distinção entre “persistência” e “recorrência” e não há consenso sobre a definição de estado livre de doença antes da recidiva tumoral, o que nos fez agrupar os dois eventos como “recorrência”.

A sobrevida livre de recorrência (SLR) foi definida como o intervalo de tempo entre a cirurgia inicial e a detecção de doença estrutural persistente/recorrente.

A data e informações da última consulta ou óbito foram utilizadas para definir a situação do último contato. Os pacientes foram agrupados como vivos sem doença, vivos com doença, mortos por câncer ou mortos por outras causas. A falta de dados no prontuário superior a três vezes o período estipulado para retorno pela equipe médica, e quando nestes casos não foi possível o contato telefônico, caracterizou a perda de seguimento.

3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O desfecho primário do estudo foi a sobrevivência livre de recorrência (SLR). As variáveis categóricas foram descritas pela frequência e número de cada categoria. Para variáveis contínuas, os resultados foram relatados como intervalo, média e

desvio padrão (DP). Os pacientes foram acompanhados até a morte ou a última data em que o paciente estava vivo. As probabilidades de SLR foram estimadas pela técnica de Kaplan-Meier, incluindo o teste de log-rank para avaliar a significância dos riscos recorrência entre as diferentes categorias de uma mesma variável. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos. As análises univariadas foram realizadas separadamente para cada uma das variáveis usando o modelo de regressão de Cox. A técnica de seleção reversa foi conduzida com um valor P de $< 0,10$ empregado para selecionar variáveis para o modelo final. Em seguida, foram definidos potenciais fatores prognósticos independentes de recorrência. Os testes de Schoenfeld e resíduos de Schoenfeld escalonados verificaram se a suposição de riscos foi válida para o modelo final de regressão multivariada de Cox.

A abordagem da curva “*Receiver Operator Characteristic*” (ROC) foi usada para identificar o nível pós-operatório de s-Tg de sensibilidade e especificidade ideais.

Comparamos por meio da proporção da variância explicada (PVE ou “*proportion of variance explained*”), estimada usando o método de Nagelkerke [23], a capacidade preditiva de recorrência das variáveis: categoria de risco ATA e nível de ps-Tg, isoladamente ou em combinação, bem como o padrão de resposta ao tratamento.

As análises estatísticas foram realizadas usando o software de computador Stata: versão 16 (StataCorp LP, College Station, Texas) e R (www.cran.org) e dos pacotes survival e surv_cutpoint.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA COORTE

As características clínico-patológicas, a estratificação inicial de risco, as variáveis relacionadas ao tratamento, os níveis de s-Tg pós-operatória e os desfechos pós-operatórios dos 1.611 pacientes incluídos neste estudo são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição da coorte

Características			N
Sexo	Feminino	76,1%	1.226
	Masculino	23,9%	385
Idade (anos):	Média (desvio padrão)	43,7 (12,8)	1.611
	Mediana	43	
	Variação	7-83	
	< 55	79,3%	1.278
	≥ 55	20,7%	333
Tamanho do tumor (mm):	Média (desvio padrão)	12,8 (10,9)	1.611
	Mediana	10	
	Variação	0,4-140	
	≤ 10 mm	54,7%	881
	> 10 mm	45,3%	730
Histologia agressiva		4,3%	70
Multifocalidade		40,3%	649
Bilateralidade		29,2%	471
Extensão extratireoidiana	Não	72,9%	1.174
	Microscópica	20,7%	334
	Grosseira	6,4%	103
Invasão linfovascular		2%	33
Classificação T	pT1a	43,5%	700
	pT1b	20,4%	329
	pT2	7,5%	121
	pT3	27%	435
	pT4a	1,6%	26

continua

continuação

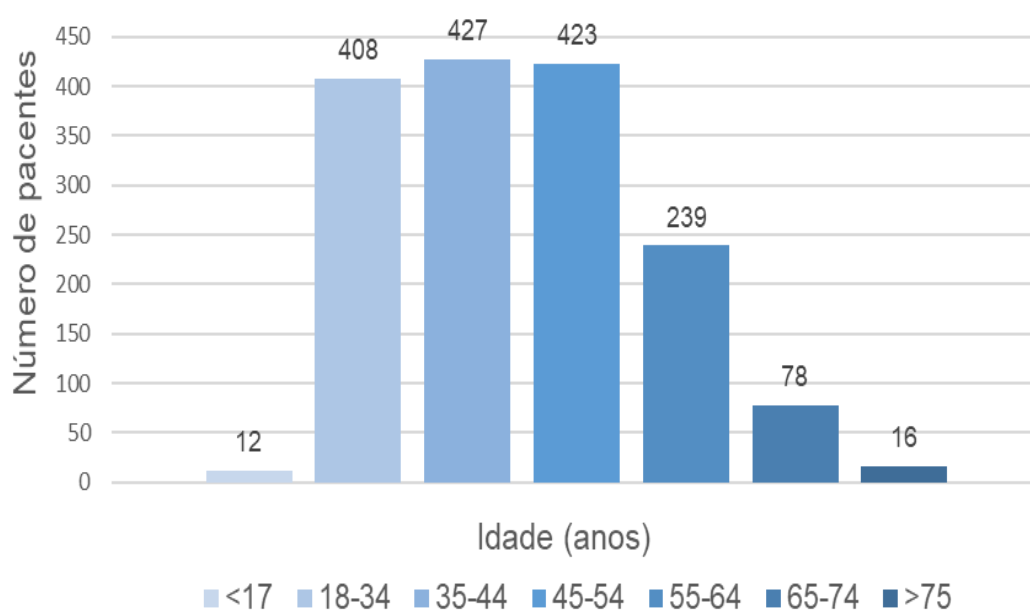
Tabela 2. Descrição da coorte

Características			N
Metástases linfonodais	cN1	12,8%	206
	pN0	3,6%	58
	pN1a	15,9%	256
	pN1b	6,3%	102
Tireoidite crônica linfocítica	Presente	20,8%	335
Categoria de risco ATA	Baixo	57,8%	932
	Intermediário	35,7%	575
	Alto	6,5%	104
Dissecção linfonodal cervical	Não	79,7%	1.284
	Central (nível VI)	13,8%	223
	Central (VI) / lateral (II-	6,5%	104
Ablação por radiodo (dose em mCi)	Não	12,7%	204
	Sim	87,3%	1.407
	Média (desvio padrão)	135 (39,6)	
	Mediana	126	
	Variação	30-389,5	
Nível pós-operatório s-Tg (ng/ml)	Média (desvio padrão)	27,3 (368,4)	
	Mediana	2,5	
	Variação	<0,2-10.333	
	≤ 1	30,4%	489
	1-10	51,1%	823
≥ 10	18,5%	299	
Resposta clínica à terapia inicial	Completa	80,1%	1.291
	Incompleta bioquímica	4%	64
	Incompleta estrutural	2,7%	43
	Indeterminada	13,2%	213
Tempo de seguimento	Média (desvio padrão)	61,5 (33,7)	
	Mediana	55,1	
	Variação	12-246	
Recorrência	Total	6,1%	99
	2 anos	60,6%	60
	3-5 anos	28,3%	28
	Após 5 anos	11,1%	11

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E ESTRATIFICAÇÃO INICIAL DE RISCO ATA

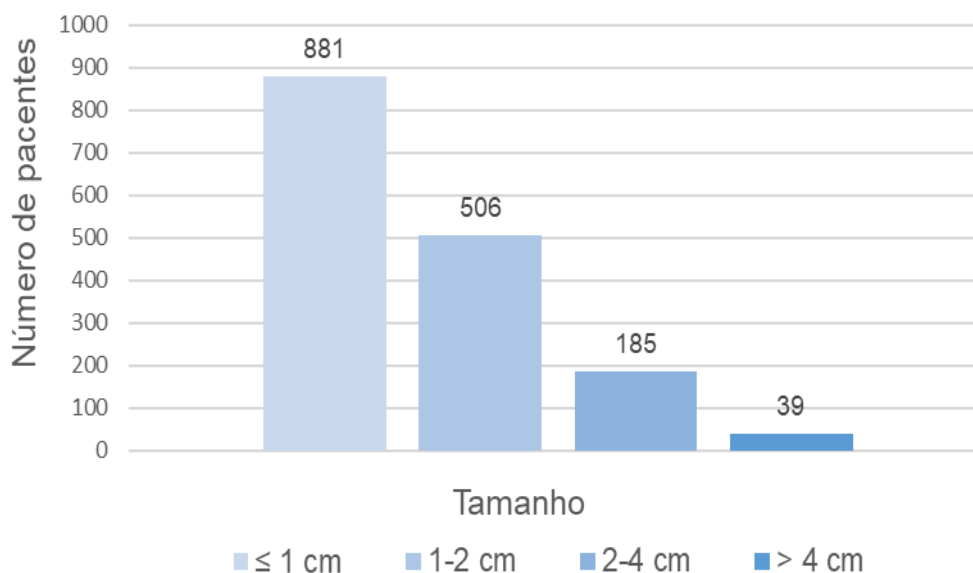
Cerca de 3/4 dos pacientes avaliados neste estudo eram do sexo feminino e a média de idade foi de 43,7 anos, variando de 7 a 83 anos (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição dos pacientes com CPT de acordo com a idade ao diagnóstico



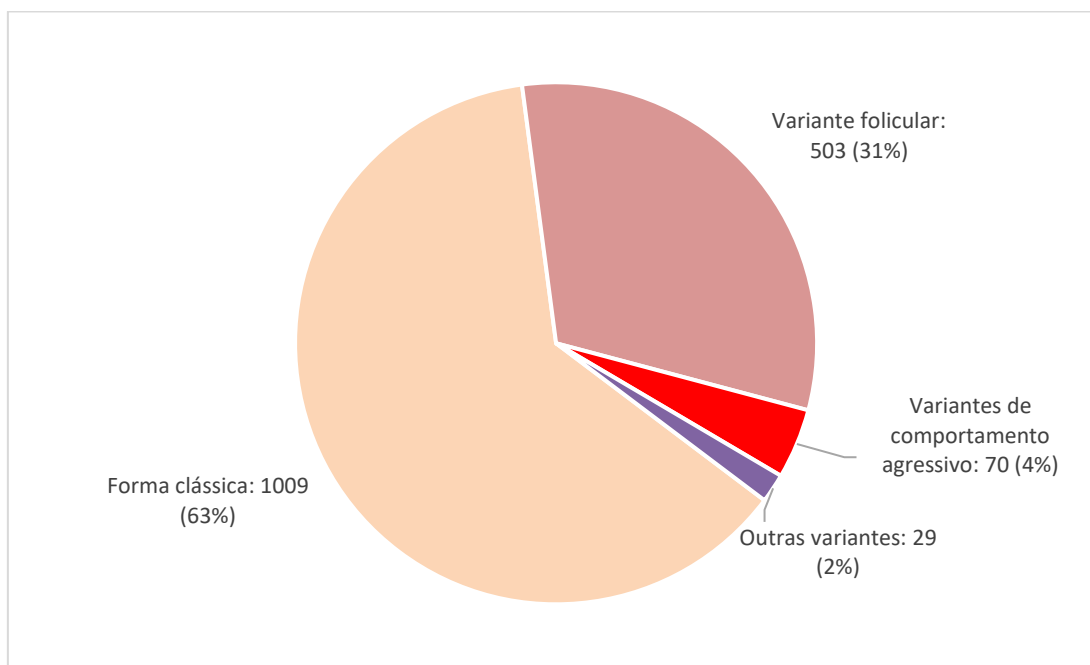
O tamanho médio dos carcinomas ao diagnóstico histológico foi de 12,8 mm, variando de 0,4 a 140 mm, e pouco mais da metade dos pacientes (54,7% - 881 pacientes) apresentavam tumores ≤ 1 cm (Figura 4).

Figura 4 - Distribuição dos pacientes com CPT de acordo com o tamanho do tumor primário



Quanto à histologia, a forma clássica do CPT foi encontrada em 1.009 pacientes (62,6%), seguida pelas variantes folicular (503 casos, 31,2%), oncocítica (26 casos, 1,6%) e Warthin-like (3 casos, 0,2%). Apenas 70 pacientes (4,3%), apresentavam subtipos histológicos com comportamento agressivo: esclerosante difusa (33 casos, 2%), sólida (24 casos, 1,5%), de células altas (9 casos, 0,6%), pouco diferenciado (3 casos, 0,2%) e células claras (1 caso, 0,1%) (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide segundo o subtipo histológico



Em 649 pacientes (40,3%) foram encontrados múltiplos focos de CPT, dentre os quais 471 (29,2%) apresentavam lesões em ambos os lobos tireoidianos.

Extensão extratireoidiana foi evidenciada em 1.174 pacientes (27,1%): microscópica ou mínima (invasão de tecidos peritireoidianos, incluindo os músculos pré-tireoidianos) em 334 pacientes (20,7%) e grosseira (invasão de nervo laríngeo inferior, esôfago, traqueia, laringe, tecido subcutâneo, artéria carótida ou vasos mediastinais) em 103 pacientes (6,4%).

Invasão vascular sanguínea e linfática, outro achado patológico associado a pior prognóstico, foi encontrado em 33 pacientes (2%).

De acordo com a sétima edição do sistema de estadiamento TNM (tumor, node, metastasis) da *Union for International Cancer Control* (UICC) e *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [24], utilizado para estimar a mortalidade específica do câncer de tireoide, a maioria dos pacientes (1.150 – 71,4%) apresentava tumores iniciais, pT1-2, em oposição a 461 pacientes (28,6%) com tumores pT3-4.

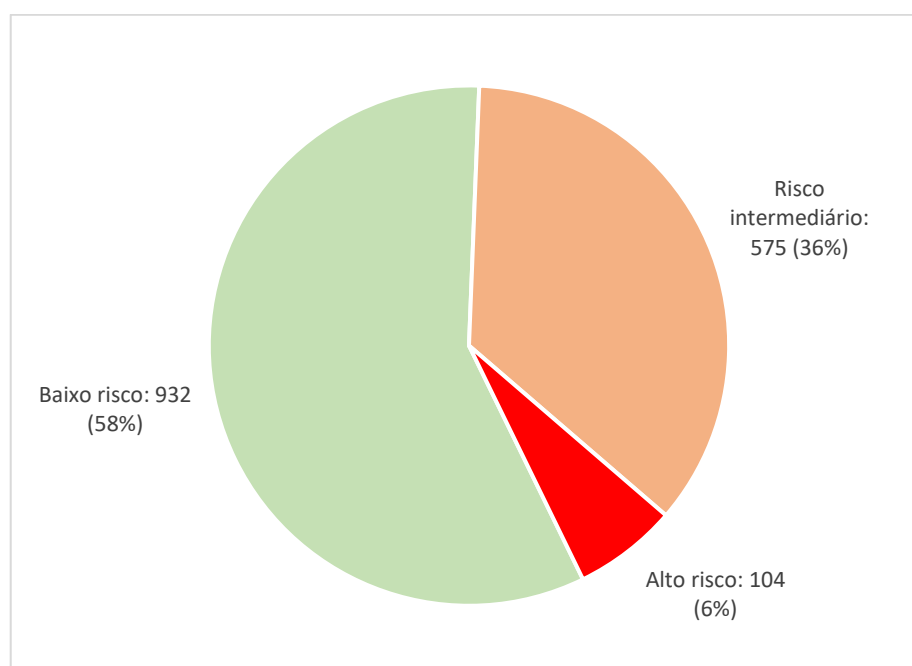
Metástases linfonodais clinicamente significativas (pescoço cN1) foram encontradas em 206 pacientes (12,8%), sendo que em 38,8% destes pacientes (80 dos 206 pacientes), os exames pré-cirúrgicos não demonstravam alterações e o

diagnóstico de envolvimento linfonodal foi feito à exploração intraoperatória do compartimento central do pescoço. Cento e sete pacientes (6,6%) demonstravam metástases regionais restritas ao nível VI (cN1a) e 99 pacientes (6,2%) apresentavam linfonodos comprometidos em cadeias laterais (II-V) ou mediastino anterossuperior (cN1b).

Tireoidite crônica linfocítica foi evidenciada em 335 pacientes (20,8%).

Com base no sistema de estratificação de risco ATA de 2015, a maioria dos pacientes foi classificada como de risco baixo (932 pacientes – 57,8%) ou intermediário (575 – 35,7%), e apenas 104 pacientes (6,5%) tinham carcinomas de alto risco (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide segundo o sistema de estratificação de risco ATA 2015



4.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TRATAMENTO

Todos os 1.611 pacientes incluídos no estudo foram submetidos a tireoidectomia total, sendo realizada cirurgia de totalização após tireoidectomia parcial prévia em 71 (4,4%) ou tireoidectomia total ampliada para estruturas adjacentes em 97 (6%) pacientes.

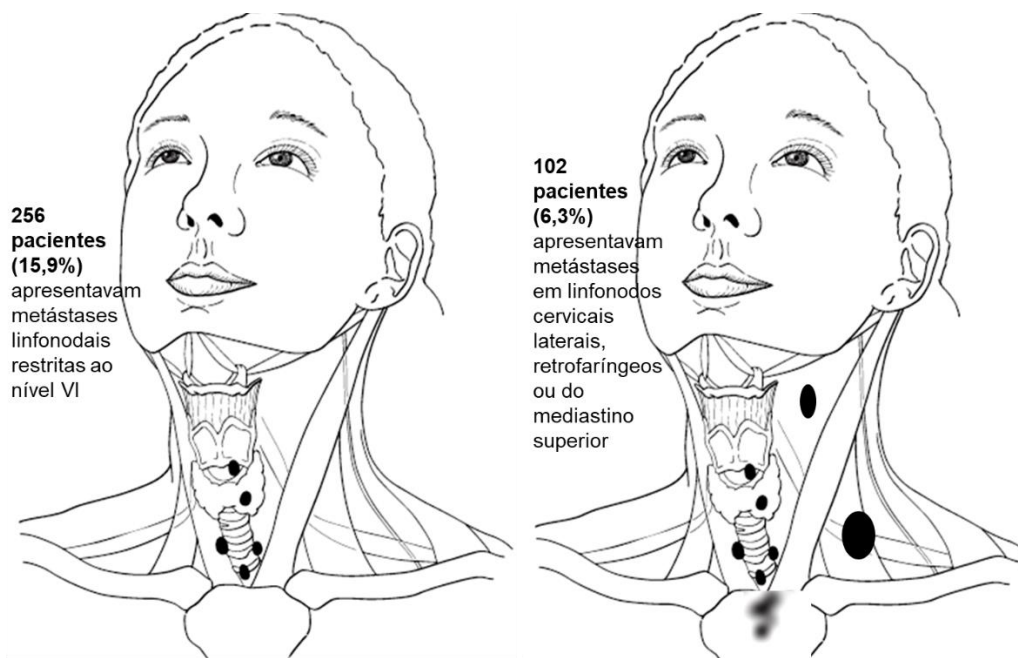
A dissecação linfonodal cervical, concomitante à tireoidectomia, foi realizada em 327 pacientes (20,3%): 223 pacientes (13,8%) foram submetidos ao esvaziamento linfonodal do nível VI e em 104 pacientes (6,5%) foi realizado o esvaziamento das cadeias central e laterais do pescoço (níveis II-V).

O esvaziamento linfonodal eletivo do nível VI foi realizado em 121 pacientes dentre os 1.405 com pescoço cN0, sendo que 64 dos 121 pacientes (52,9%) demonstravam metástases linfonodais subclínicas. O esvaziamento linfonodal terapêutico foi realizado em 206 pacientes com pescoço classificado como cN1.

A média de linfonodos removidos em espécimes de dissecação cervical foi de: 8,8 (nível VI) e 45 (níveis II-V).

Metástases linfonodais patologicamente confirmadas foram encontradas em 358 dos 1.611 pacientes (22,3%), sendo que em 89 pacientes, o envolvimento linfonodal foi encontrado em espécimes de tireoidectomia isolada (sem esvaziamento linfonodal associado), correspondendo a linfonodos periglandulares comprometidos, os quais foram removidos em conjunto com a glândula tireoide. A maioria das metástases linfonodais patologicamente confirmadas foi restrita ao nível VI (pN1a) em 256 pacientes (15,9%), porém 102 pacientes (6,3%) apresentavam linfonodos comprometidos em cadeias laterais (II-V) ou mediastino anterossuperior (pN1b) (Figura 5). Extensão extranodal foi encontrada em 148 (41,3%) dos 358 pacientes classificados como pN1.

Figura 7 - Distribuição das metástases linfonodais patologicamente confirmadas em 1.611 pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide.



A administração pós-cirúrgica de iodo radioativo foi realizada em 1.407 pacientes (87,3%), com dose média de 135 mCi (mediana: 126; variação: 30-389,5 mCi). Captação fora do leito tireoidiano foi evidenciada em 33 (2,1%) dos 1.550 pacientes submetidos a cintilografia de corpo inteiro com I131: em cadeia lateral do pescoço (13 pacientes), pulmão (10 pacientes), ossos (6 pacientes) e mediastino (4 pacientes).

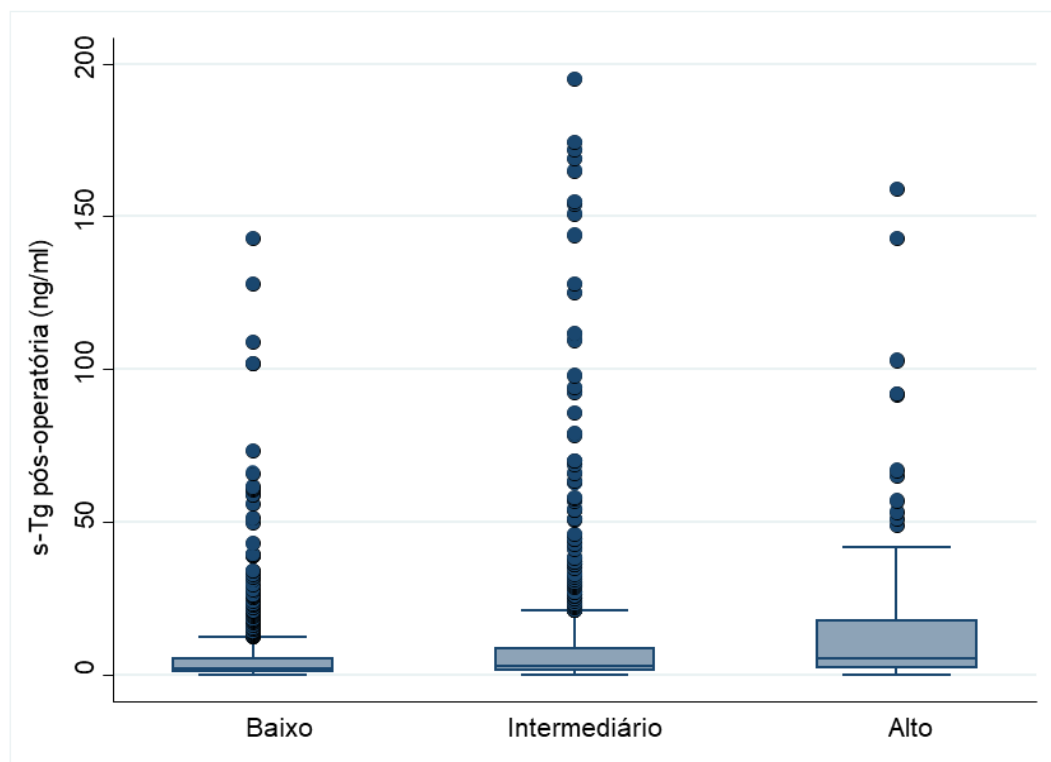
4.4 NÍVEIS DE S-TG PÓS-OPERATÓRIOS

A mediana da ps-Tg para todos os 1,611 pacientes foi de 2,5 (variação, <0,2-10.333) ng/ml. A maioria dos pacientes demonstrava níveis pós-operatórios de s-Tg inferiores a 10 ng/ml: 1-10 ng/ml (51,1%) ou ≤ 1 ng/ml (30,4%). Apenas 299 pacientes (18,5%) apresentaram níveis de s-Tg ≥ 10 ng/ml.

As Figuras 8A e 8B comparam a ps-Tg mediana de acordo com a estratificação de risco ATA e a resposta ao tratamento. Pacientes portadores de CPT de alto risco ATA apresentaram maior mediana de ps-Tg (6,2 ng/ml) quando comparados aos pacientes de risco intermediário (2,9 ng/ml) e baixo (2,1 ng/ml). Da mesma forma, a mediana da ps-Tg foi maior em pacientes que demonstraram resposta incompleta ao

tratamento, em comparação com os pacientes com resposta indeterminada ou completa: 23,0 versus 6,4 e 2,0 ng/ml, respectivamente.

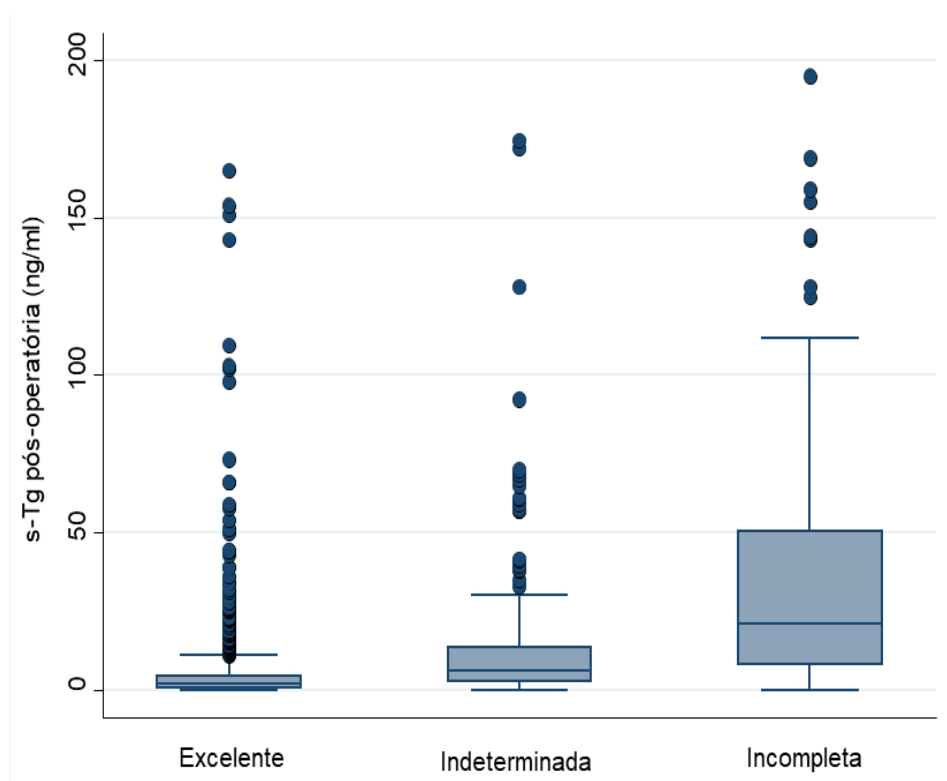
Figura 8A - Nível de s-Tg pós-operatória de acordo com a estratificação de risco ATA



Nível de s-Tg pós-operatória de acordo com a estratificação de risco ATA

Risco ATA	n (%)	s-Tg pós-operatória (ng/ml)		P<0,001
		Mediana (variação)	IC95%	
Baixo	932 (57,8)	2,1 (0-352)	2-2.4	
Intermediário	575 (35,7)	2,9 (0-10.333)	2.5-3.5	
Alto	104 (6,5)	6,2 (0-1.196)	4.1-9.2	

Figura 8B - Nível de s-Tg pós-operatória de acordo com a resposta ao tratamento



Nível de s-Tg pós-operatória de acordo com resposta ao tratamento

Resposta	n (%)	s-Tg pós-operatória (ng/ml)		<i>P</i> <0,001
		Mediana (variação)	IC95%	
Excelente	1.291 (80,1)	2,0 (0-9112)	1,8-2,2	
Indeterminada	213 (13,2)	6,4 (0-4990)	5,4-7,7	
Incompleta	107 (6,7)	23 (0-10333)	19,5-33,3	

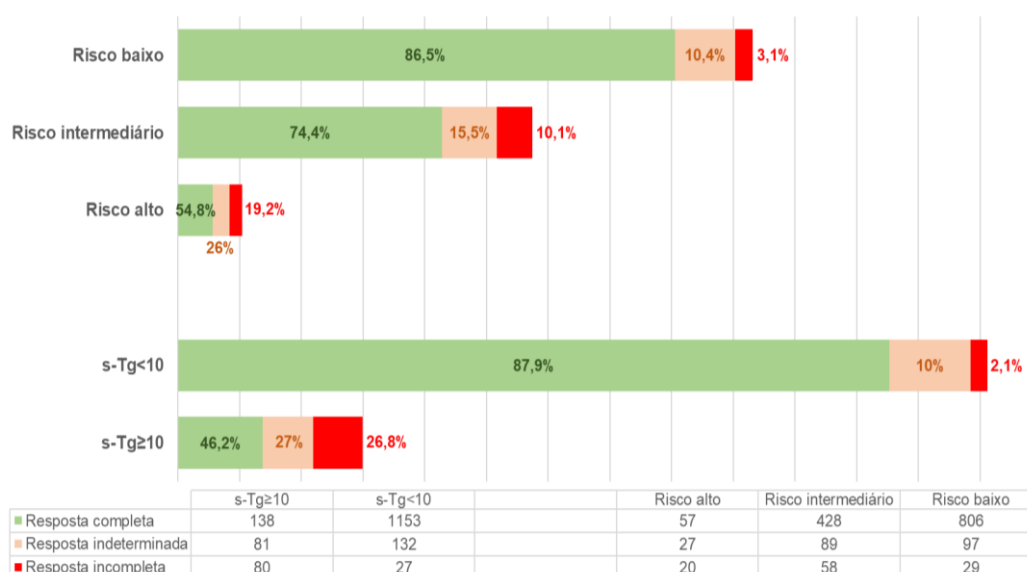
4.5 DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

4.5.1 Resposta à terapia inicial

Durante o seguimento, 4 em cada 5 pacientes tratados por CPT demonstraram resposta excelente (completa) ao tratamento. Uma resposta incompleta ou indeterminada foi observada em 6,7% e 13,2% dos pacientes, respectivamente.

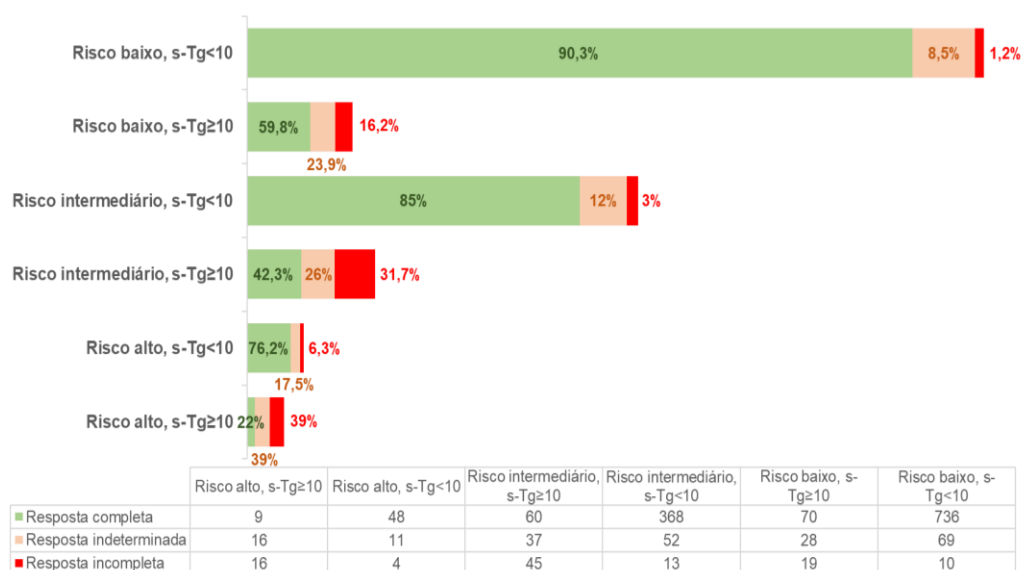
Os resultados mostram que as variáveis categoria de risco ATA e níveis pós-operatórios de s-Tg, analisadas isoladamente ou em combinação, foram correlacionadas com a resposta à terapia inicial. Uma resposta excelente ao tratamento inicial foi mais comumente observada em pacientes classificados como de risco ATA baixo (86,5%) ou que apresentavam níveis pós-operatórios de s-Tg <10 ng/ml (87,9%), em comparação com pacientes de risco intermediário-alto (54,8-74,4%) ou com níveis de s-Tg mais elevados (46,2%) (Figura 9A). Similarmente, uma resposta incompleta ao tratamento foi mais frequentemente observada em pacientes de risco intermediário-alto (10,1-19,2%) ou diante de níveis pós-operatórios de s-Tg ≥10 ng/ml (26,8%), quando comparados com pacientes de baixo risco (3,1%) ou demonstrando níveis pós-operatórios de s-Tg <10 ng/ml (2,1%).

Figura 9A - Resposta após terapia inicial de acordo com categoria de risco da ATA ou nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg) em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide



Porém, ao combinar as duas variáveis, observou-se que os pacientes de risco intermediário demonstraram desfechos distintos dependendo dos níveis pós-operatórios de s-Tg. Neste grupo, pacientes com níveis pós-operatórios de s-Tg <10 ng/ml apresentaram maior probabilidade de alcançar resposta completa quando comparados com pacientes com níveis de s-Tg mais elevados (85% versus 42,3%) (Figura 9B). Além disso, a chance de resposta incompleta ao tratamento foi menor (3% versus 31,7%), e muito semelhante à observada em pacientes de baixo risco e níveis pós-operatórios de s-Tg <10 ng/ml (1,2%).

Figura 9B - Resposta após terapia inicial de acordo com a combinação da categoria de risco da ATA e nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg) em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide



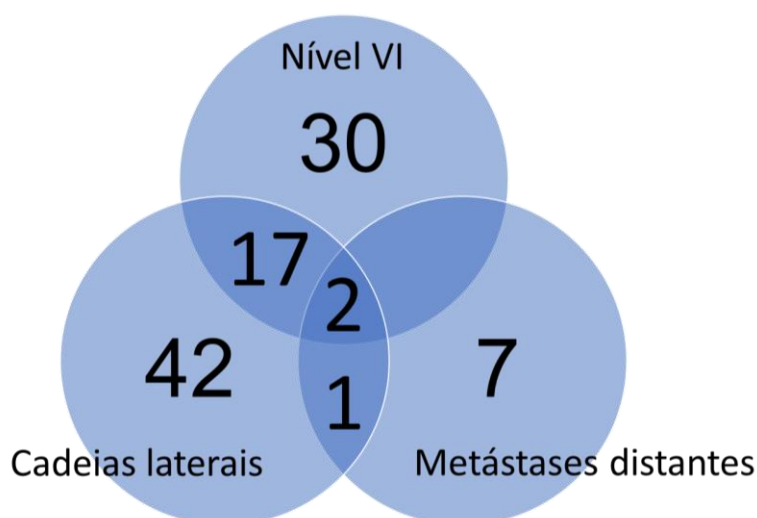
Pacientes classificados como de risco alto e baixos níveis pós-operatórios de s-Tg (<10 ng/ml) apresentaram melhor resposta aos observados em pacientes de baixo risco e níveis de s-Tg mais elevados.

4.5.2 Recorrência

Após um acompanhamento médio de 61,5 meses (variação: 12-246 meses; mediana: 55,1 meses; e desvio padrão [DP]: 33,7 meses), a recorrência do tumor foi diagnosticada em 99 pacientes (6,1%). Destes, 87 pacientes (87,9%) apresentavam sinais clínicos ou laboratoriais de persistência de doença antes da confirmação histológica de reaparecimento do câncer e apenas 12 pacientes (12,1%) apresentavam novas lesões após resposta completa ao tratamento inicial (recidiva propriamente dita).

A maioria (90%) das recidivas ocorreu isoladamente no compartimento central ou nos linfonodos cervicais (recidiva locorregional) e apenas 10% dos pacientes apresentaram metástases à distância (Figura 10).

Figura 10 - Recorrência do carcinoma papilífero de tireoide



O tempo médio para a recorrência foi de 28,8 meses (mediana de 19,8 meses; variação: 2,5-157,7 meses; DP: 26,8 meses). A maioria das recidivas (60,6%) foi diagnosticada nos primeiros 2 anos de seguimento, porém 11 pacientes (11,1%) evoluíram com recorrência após 5 anos.

Ocorreram 2 (0,1%) óbitos relacionados ao câncer, todos associados à progressão de metástases pulmonares. Nove pacientes (0,6%) morreram devido a outras causas.

4.6 FATORES PREDITIVOS DE RECORRÊNCIA

A análise de regressão univariada de Cox mostrou que sexo masculino ($P=0,005$), tamanho do tumor >10 mm ($P<0,001$), classificação de risco ATA intermediário-alto ($P<0,001$) e níveis pós-operatórios elevados de s-Tg ($P<0,001$) foram significativamente associados ao risco de recorrência do tumor. Em contraste, idade <55 anos, multifocalidade, bilateralidade e tireoidite linfocítica crônica não afetaram a taxa de sobrevida livre de doença.

Em seguida, a análise de regressão multivariada de Cox revelou que a recorrência do câncer foi independentemente associada a classificação de risco ATA intermediário (razão de risco [RR] 3,07; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,81-5,19; $P<0,001$) ou alto (RR 4,46; IC 95% 2,32-8,57; $P<0,001$), bem como a níveis pós-operatórios de s-Tg ≥ 10 ng/ml (RR 10,67; IC 95% 4,83-23,61; $P<0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Análises univariada e multivariada determinando os fatores preditivos de sobrevida livre de recorrência em 5 anos em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide

	Análise univariada		Análise multivariada	
	RR (IC 95%)	Valor <i>P</i>	RR (IC 95%)	Valor <i>P</i>
Sexo masculino	1,81 (1,20-2,75)	0,005	1,23 (0,80-1,91)	0,347
Idade <55 anos	0,66 (0,37-1,16)	0,146		
Tamanho do tumor >10 mm	2,20 (1,47-3,31)	$<0,001$	1,09 (0,69-1,71)	0,715
Multifocalidade	1,14 (0,76-1,70)	0,526		
Bilateralidade	1,49 (0,99-2,24)	0,057		
Tireoidite crônica	0,64 (0,38-1,07)	0,089		
Categoria de risco ATA	Baixo	1	1	
	Intermediário	5,19 (3,12-8,63)	$<0,001$	3,07 (1,81-5,19) $<0,001$
	Alto	11,01 (6,18-19,16)	$<0,001$	4,46 (2,32-8,57) $<0,001$
Nível pós-op.	<1	1	1	
s-Tg (ng/ml)	1-10	2,10 (0,89-4,95)	0,089	1,99 (0,83-4,74) 0,121
	≥ 10	16,25 (7,47-35,32)	$<0,001$	10,67 (4,83- $<0,001$
RR e IC de 95% estimados por modelos de regressão de COX				
Valor <i>P</i> calculado por meio do teste de log-rank				

4.6.1 Categoria de risco ATA

Com base no sistema de estratificação de risco ATA, pacientes com CPT classificados como de risco intermediário ou alto demonstraram maior risco de recorrência quando comparados aos pacientes com tumores de baixo risco: risco relativo de 5,19 (IC 95%: 3,12-8,63; $P<0,001$) se categoria de risco intermediário, e 11,01 (IC 95%: 6,18-19,16; $P<0,001$), de risco alto.

A probabilidade de sobrevida livre de recorrência (SLR) em cinco anos foi significativamente menor em pacientes com tumores de alto risco ATA (73,8%) do que em pacientes com tumores de risco intermediário (89,5%) ou baixo (97,7%) ($P<0,001$). (Tabela 4 e Figura 11A).

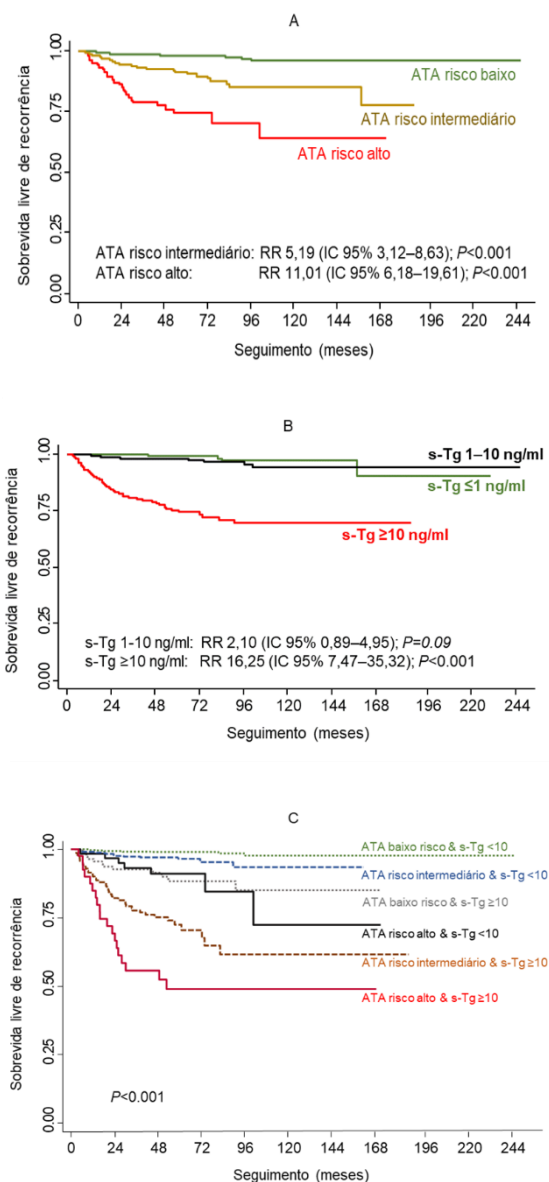
Tabela 4 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência (SLR) em pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide de acordo com a estratificação de risco ATA e o nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg)

		Análise univariada			
		n (%)	SLR 5 anos	RR	P
Total		1.611 (100)	93,4		
Risco ATA	Baixo	932 (57,8)	97,7	1,0 (ref.)	
	Intermediário	575 (35,7)	89,5	4,46 (2,68-7,41)	<0,001
	Alto	104 (6,5)	73,8	12,74 (7,16-22,65)	<0,001
s-Tg (ng/ml)	<10	1,311 (81,4)	97,9	1,0 (ref.)	
	≥10	300 (18,6)	74,3	12,24 (7,90-18,96)	<0,001
Risco ATA e s-Tg (ng/ml)	Baixo/ <10	815 (50,6)	99,1	1,0 (ref.)	
	Baixo/ ≥10	117 (7,3)	88,5	9,79 (4,13-23,25)	<0,001
Risco ATA e s-Tg (ng/ml)	Intermediário/<10	433 (26,9)	96,4	2,77 (1,17-6,58)	0,021
	Intermediário/≥10	142 (8,8)	70,4	29,62 (14,36-	<0,001
Risco ATA e s-Tg (ng/ml)	Alto/ <10	63 (3,9)	91,2	10,6 (3,95-28,47)	<0,001
	Alto/ ≥10	41 (2,5)	48,0	57,29 (25,88-	<0,001

RR e IC de 95% estimados por modelos de regressão de COX

Valor P calculado por meio do teste de log-rank

Figura 11 - Influência da estratificação inicial de risco da ATA e do nível de tireoglobulina estimulada pós-operatória (s-Tg) na probabilidade de sobrevida livre de recorrência em pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide



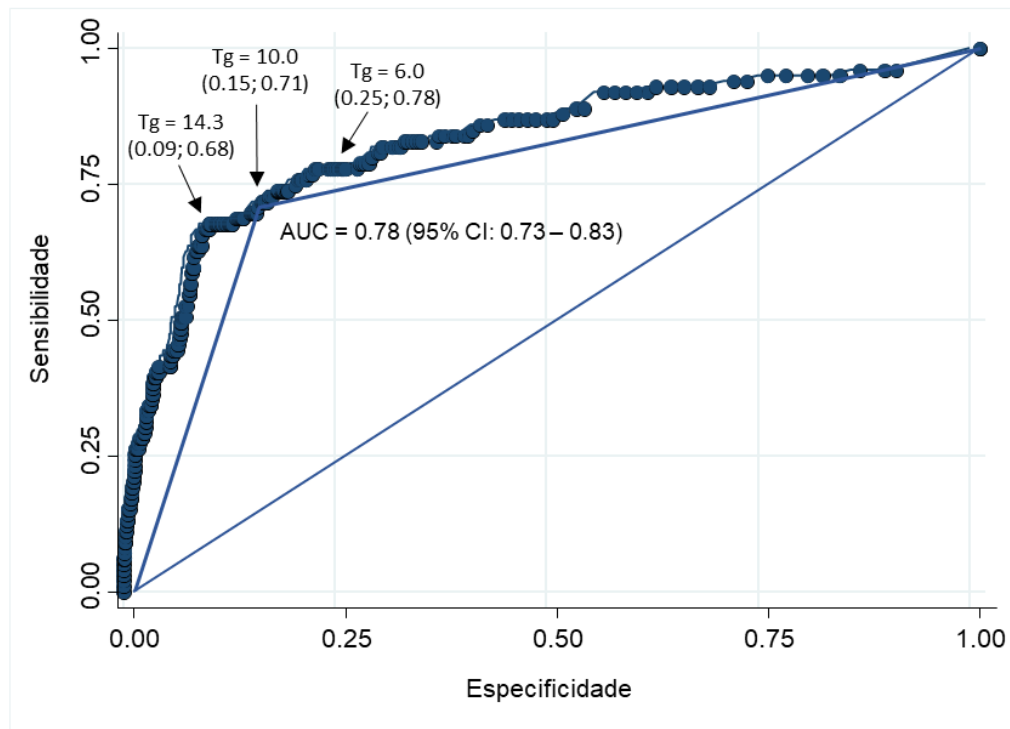
4.6.2 Tireoglobulina estimulada pós-operatória

A ps-Tg foi o preditor mais significativo de recorrência em nossa série (Tabela 3). Pacientes com altos níveis de ps-Tg (≥ 10 ng/ml) apresentaram risco 10 vezes maior de recidiva quando comparados com níveis < 10 ng/ml.

Usando uma abordagem de curva ROC, diferentes níveis séricos de s-Tg foram analisados para avaliação de risco de recorrência e são mostrados na figura 12. Um

nível pós-operatório de s-Tg ≥ 10 ng/ml foi identificado como o ponto de corte (cut-off) ideal, com sensibilidade de 70,7%, especificidade de 85,3%, valor preditivo positivo de 24% e valor preditivo negativo de 97,8% (área sob a curva ROC de 0,78; IC 95% 0,73-0,83; $P < 0,001$).

Figura 12 - Curva ROC tempo-dependente para análise da tireoglobulina estimulada pós-operatória (valor em ng/ml) usando como desfecho de interesse a sobrevida livre de doença em pacientes tratados por carcinoma papilífero de tireoide.



s-Tg cut-off (ng/ml)	N	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Área ROC%	VPP %	VPN %
< 6.0	1,155					
≥ 6.0	456	77.8	74.9	76.4	16.9	98.1
< 10.0	1,319					
≥ 10.0	292	70.7	85.3	78	24	97.8
< 14.3	1,408					
≥ 14.3	203	67.7	91	79.3	33	97.7

Níveis pós-operatórios de s-Tg ≥ 10 ng/ml foram associados a uma menor probabilidade de SLR em cinco anos (74,2%) em comparação com níveis de < 10 ng/ml (97,9%) (Tabela 4 e Figura 11B). O risco de recorrência não foi significativamente diferente entre os pacientes com s-Tg ≤ 1 e 1-10 ng/ml ($P=0,09$). Pacientes com níveis pós-operatórios de s-Tg ≥ 10 ng/ml tiveram chance 11,47 vezes maior de falha terapêutica do que aqueles com níveis mais baixos (IC 95% 4,01-18,97; $P<0,001$). Além disso, 1 em cada 4 pacientes com níveis pós-operatórios de s-Tg ≥ 10 ng/ml evoluiu com persistência/ recidiva da doença durante o seguimento.

4.6.3 Combinação das variáveis categoria de risco ATA e ps-Tg

Após a análise de sobrevivência utilizando a recorrência como o desfecho de interesse, comparamos a capacidade preditiva das variáveis: categoria de risco ATA, nível pós-operatório de s-Tg e a combinação de ambos.

Ao combinar as duas variáveis preditoras de recidiva do CPT, observamos que pacientes de risco baixo-intermediário com baixos níveis pós-operatórios de s-Tg (< 10 ng/ml) representaram 77,5% da nossa casuística e apresentaram excelente prognóstico, com probabilidade de SLR em 5 anos superior a 96,4% (Tabela 4 e Figura 11C). Por outro lado, pacientes de risco intermediário-alto com níveis pós-operatórios de s-Tg ≥ 10 ng/ml apresentaram probabilidade de SLR em 5 anos inferior a 70,4%.

Conforme mostrado nas curvas de Kaplan-Meier, as taxas de SLR foram de 97,7% no grupo de baixo risco, 89,5% no grupo de risco intermediário e 73,8% no grupo de alto risco (Tabela 4 e Figuras 11A e 11C). Quando incorporada à análise de risco ATA, observamos que o valor da ps-Tg alterou significativamente a chance de recorrência tumoral em todas as categorias. Pacientes com s-Tg < 10 ng/ml alcançaram excelentes taxas de SLR em 5 anos ($> 91,2\%$). Mesmo pacientes de risco alto e níveis baixos de s-Tg (< 10 ng/ml) demonstraram probabilidade de SLR em 5 anos superior à observada em pacientes de baixo risco e altos níveis de s-Tg (≥ 10 ng/ml): 91,2 % versus 88,5%. Por outro lado, pacientes com s-Tg ≥ 10 ng/ml demonstraram queda significativa nas taxas de SLR. Assim, pacientes com CPT de risco baixo, intermediário e alto, com s-Tg ≥ 10 ng/ml, tiveram uma diminuição significativa da chance de SLR em 5 anos de 97,7%, 89,5% e 73,8% para 88,5%, 70,4% e 48%, respectivamente ($P<0,001$).

4.6.4 Resposta à terapia inicial

Os dados representados na tabela (Tabela 5) mostram a estratificação dinâmica de risco, ou seja, o impacto do padrão de resposta ao tratamento em modificar as estimativas iniciais de risco de recidiva do câncer baseadas nas variáveis categoria de risco ATA e níveis pós-operatórios de s-Tg, analisadas isoladamente ou em combinação.

Tabela 5 - Impacto da resposta terapêutica nas estimativas iniciais de risco (estratificação dinâmica de risco) em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide

		Estimativa inicial de risco de recorrência	Estratificação dinâmica de risco		
			Resposta completa	Resposta indeterminada	Resposta incompleta
Risco ATA	Baixo	2,3% (21/932)	0,5% (4/806)	3,1% (3/97)	48,3% (14/29)
	Intermediário	9% (52/575)	1,2% (5/428)	14,6% (13/89)	58,6% (34/58)
	Alto	25% (26/104)	5,3% (3/57)	22,2% (6/27)	85% (17/20)
s-Tg (ng/ml)	<10	2,1% (28/1.312)	0,6% (7/1.153)	5,3% (7/132)	51,9% (14/27)
	≥10	23,7% (71/299)	3,6% (5/138)	18,5% (15/81)	63,8% (51/80)
Risco ATA e s-Tg (ng/ml)	Baixo/ <10	1,1% (9/815)	0,3% (2/736)	1,5% (1/69)	60% (6/10)
	Baixo/ ≥10	10,3% (12/117)	2,9% (2/70)	7,1% (2/28)	42,1% (8/19)
	Intermediário/ <10	2,8% (12/433)	0,8% (3/368)	7,7% (4/52)	38,5% (5/13)
	Intermediário/ ≥10	28,2% (40/142)	3,3% (2/60)	24,3% (9/37)	64,4% (29/45)
	Alto/ <10	11,1% (7/63)	4,2% (2/48)	18,2% (2/11)	75% (3/4)
	Alto/ ≥10	46,3% (19/41)	11,1% (1/9)	25% (4/16)	87,5% (14/16)

Pacientes que demonstraram resposta completa à terapia inicial apresentaram bom prognóstico, com baixa probabilidade de recidiva, especialmente aqueles de risco inicial baixo-intermediário e/ou níveis de s-Tg <10 ng/ml (0,3-1,2%). Por outro lado, pacientes que demonstraram resposta incompleta à terapia inicial apresentaram maior probabilidade de recorrência da doença (38,5-87,5%). Após uma resposta indeterminada, observou-se ampla variação na taxa de recidiva, de 1,5% (em

pacientes de risco inicial baixo e níveis de s-Tg <10 ng/ml) a 24,3-25% (pacientes de risco inicial intermediário-alto e níveis de s-Tg \geq 10 ng/ml)

O impacto da estratificação dinâmica de risco (resposta à terapia inicial) em modificar as estimativas iniciais de risco foi evidente. Em pacientes inicialmente classificados como de alto risco de recorrência e naqueles com níveis pós-operatórios elevados de s-Tg (\geq 10 ng/ml), uma resposta completa à terapia resultou em uma diminuição significativa na probabilidade de recidiva do câncer de tireoide (de 25% para 5,3% em pacientes de risco alto e de 23,7% para 3,6% em pacientes com níveis pós-operatórios s-Tg \geq 10 ng/ml). Da mesma forma, uma resposta incompleta à terapia está associada a um aumento da probabilidade de recorrência em cada um dos grupos de risco inicial (2,3% a 48,3% nos pacientes de baixo risco, 9% a 58,6% se risco intermediário, e 2,1% a 51,9% em pacientes com s-Tg <10 ng/ml).

A capacidade preditiva para recidiva utilizando-se a classificação de risco inicial ATA e o nível pós-operatório de s-Tg, isoladamente ou em combinação, foi comparada à estratificação dinâmica de risco (baseada na resposta ao tratamento) por meio da proporção da variância explicada (PVE), estimada usando o método de Nagelkerk/Cragg-Uhler. Em relação a recorrência da doença, um modelo incluindo, isoladamente, ou a classificação de risco ATA ou o nível de s-Tg pós-operatório, mostrou valores de PVE de 12,7% e 23,3%, respectivamente. Quando combinadas as duas variáveis, o PVE foi elevado para 29,9%, porém significativamente inferior ao observado diante da análise do critério resposta ao tratamento, o qual alcançou a melhor capacidade preditiva de recidiva do CPT (49,1%) – Tabela 6.

Tabela 6 - PVE obtido a partir de modelo de regressão logística de recorrência (pseudo R2DE Nagelkerke/ Cragg-Uhler) avaliando o valor de: estratificação de risco ATA, nível de ps-Tg e resposta ao tratamento

Variável	Categoria	n (%)	PVE	Odds ratio (IC95%)	P
Risco ATA	Baixo	932 (57,8)		1,0 (ref.)	
	Intermediário	575 (35,7)	0,127	4,31 (2,57-7,24)	<0,001
	Alto	104 (6,5)		14,46 (7,78-26,87)	<0,001
Valor de ps-Tg (ng/ml)	<10	1.311 (81,4)	0,233	1,0 (ref.)	
	≥10	300 (18,6)		14,21 (8,97-22,49)	<0,001
Risco ATA + ps-Tg (ng/ml)	Baixo/ <10	815 (50,6)	0,299	1,0 (ref.)	
	Baixo/ ≥10	117 (7,3)		10,23 (4,21-24,87)	<0,001
	Intermediário/ <10	433 (26,9)		2,55 (1,07-6,11)	0,035
	Intermediário/ ≥10	142 (8,8)		35,12 (16,56-74,49)	<0,001
	Alto/ <10	63 (3,9)		11,19 (4,02-31,17)	<0,001
Resposta ao tratamento	Alto/ ≥10	41 (2,5)		77,34 (31,47-190,1)	<0,001
	Excelente	1.291 (80,1)		1,0 (ref.)	
	Indeterminada	213 (13,2)	0,491	12,28 (5,98-25,21)	<0,001
	Incompleta	107 (6,6)		164,95 (82,9-328,3)	<0,001

PVE: proporção da variância explicada; ATA: American Thyroid Association; s-Tg: tireoglobulina estimulada; IC: intervalo de confiança

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A incidência do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) está aumentando rapidamente, principalmente devido ao aumento do diagnóstico pré-cirúrgico de tumores pequenos, não palpáveis, diagnosticados incidentalmente durante procedimentos radiológicos do pescoço, como ultrassonografia e tomografia computadorizada [25]. Sabe-se que a prevalência de CPT ocultos em espécimes de autópsia é alta, variando de 11,3 a 35,6% [26,27] e uma frequência elevada de CPT incidentais é observada em 7,2% das glândulas ressecadas devido a doenças benignas [28].

Nossa coorte é composta por 1.611 pacientes com diagnóstico de CPT que foram tratados e acompanhados por uma equipe multidisciplinar, composta por cirurgiões de cabeça e pescoço, endocrinologistas, médicos nucleares, entre outros profissionais, experientes no manejo de pacientes com câncer de tireoide. O desfecho primário do estudo foi a persistência/ recorrência da doença. Em 80,1% dos pacientes, observou-se uma excelente resposta à terapia (resposta bioquímica e estrutural completa) e uma taxa de persistência/ recorrência do câncer de 6,1%.

Estudos analisando CPT de todos os tamanhos descreveram taxas de recorrência variando de 6,6 a 28% [12,29,30]. Em nossa série, encontramos uma baixa taxa de recorrência (6,1%), provavelmente influenciada por um alto percentual (54,7%) de microcarcinomas papilíferos de tireoide (MCPT), que são definidos como carcinomas ≤ 1 cm e demonstram melhor prognóstico [31]. A recorrência foi mais frequentemente identificada após tireoidectomia em pacientes com tumores > 1 cm em comparação com MCPT: 8,36% (61/730) versus 4,31% (38/881). Em uma metanálise, incluindo 6.839 pacientes com MCPT, Yi e colaboradores encontraram uma taxa de recorrência de 2,8% [32]. Como sabemos, os MCPT são menos agressivos [33] e, conceitualmente, a maioria dos nódulos tireoidianos < 1 cm não deve ser submetida à punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Adicionalmente, a maior parte dos nossos pacientes apresentava CPT's assintomáticos ou incidentais, os quais demonstram menor taxa de recorrência quando comparados aos tumores sintomáticos ou não incidentais [34,35]. Além disso, mais da metade dos pacientes desta série (935 pacientes - 57,8%) apresentava lesões de baixo risco de acordo com a classificação de risco de recidiva proposta pela ATA, cujo prognóstico é excelente

[15]. De fato, segundo alguns autores, uma abordagem de gerenciamento de vigilância ativa seria uma alternativa segura e eficaz à ressecção cirúrgica imediata para pacientes selecionados com CPT de baixo risco [36,37].

Outra possível razão para a baixa taxa de recorrência observada nesta série é que todos os pacientes incluídos foram submetidos a tireoidectomia total, com base na preferência do paciente e critérios clínicos como irradiação cervical prévia, hipotireoidismo, predisposição familiar, presença de nódulos bilaterais ou como estratégia para simplificar o seguimento. Alguns pesquisadores favorecem a tireoidectomia total, como tratamento inicial adequado para o CPT, devido a elevada incidência de multifocalidade e vantagem de proporcionar menor recorrência local devido à remoção de todos os focos potenciais em ambos os lobos [38,39]. De fato, encontramos uma taxa de multifocalidade de 40,3% (649 pacientes), sendo que 471 pacientes (29,2%) apresentavam focos bilaterais de câncer. No entanto, sabe-se que a cirurgia de resgate é bastante eficaz nos poucos pacientes que recorrem e os riscos cirúrgicos do procedimento em dois estágios (lobectomia seguida de totalização) são semelhantes àqueles observados após tireoidectomia total inicial [15].

Metástases linfonodais são comuns, ocorrendo em 20% a 90% dos pacientes com CPT [40-42]. Essas metástases se localizam mais frequentemente no compartimento central [43] e estão associadas a maior risco de recorrência [44]. Por isso, alguns autores recomendam a realização da dissecação linfonodal eletiva do compartimento central concomitante à tireoidectomia total em pacientes com CPT e pescoço clinicamente negativo (cN0) no intuito de evitar reoperação [45] e reduzir recorrência [46,47]. Nesta coorte, 63 (52,5%) dos 120 pacientes submetidos a esvaziamento linfonodal eletivo do compartimento central do pescoço demonstraram metástases ocultas à análise patológica pós-operatória. Por outro lado, o esvaziamento linfonodal do compartimento central eletivo (profilático) pode aumentar o risco de complicações pós-operatórias, especialmente hipocalcemia permanente [48-51]. Na verdade, a doença linfonodal microscópica raramente é de importância clínica, pois frequentemente permanece quiescente ou é destruída quando da administração subsequente de radioiodo. Com base nas diretrizes da ATA de 2015, o esvaziamento linfonodal profilático do compartimento central deve ser indicado apenas em pacientes cN0 que apresentam tumores primários >4 cm ou invasivos (T3 ou T4) [15].

A maioria dos autores [52-56], mas não todos [57-59], concorda que a administração pós-tireoidectomia de radioiodo não é benéfica na redução de recorrência ou mortalidade do câncer em pacientes com CPT de baixo risco e alguns de risco intermediário. Uma vez que nenhum ensaio randomizado de longo prazo foi identificado, as conclusões são limitadas a estudos observacionais [60]. A maioria dos nossos pacientes recebeu iodoterapia, com o objetivo de destruir focos de doença micrometastática de tumores de risco intermediário-alto ou para facilitar o seguimento por meio de melhor sensibilidade da tireoglobulina.

Em concordância com os achados de outros autores [61], a maioria (92,9%) dos casos de recidiva de CPT em nossa série ocorreu em linfonodos: 30,3% isoladamente no nível VI; 43,4% nos níveis laterais do pescoço; e 19,2% em linfonodos de ambos os compartimentos do pescoço (central e lateral). Metástases à distância foram observadas em 10 (10,1%) dos 99 pacientes com recorrência tumoral: 6 apresentavam metástases pulmonares, 2 apresentavam metástases ósseas e 2 apresentavam metástases pulmonares e ósseas. A maioria das recidivas (60,6%) foi diagnosticada nos primeiros 2 anos de seguimento, porém 11 pacientes (11,1%) apresentaram recorrência após 5 anos, o que reforça a necessidade de seguimento prolongado. Digno de nota, as únicas 2 mortes relacionadas ao câncer foram associadas à progressão das metástases pulmonares. Como a taxa de mortalidade observada foi muito baixa, o desfecho de interesse foi a recidiva da doença.

Vários fatores clínico-patológicos foram descritos na literatura para prever a recorrência do CPT: idade [62], sexo masculino [63], diâmetro do tumor >1 cm [64], variantes histológicas agressivas [65-67], multifocalidade [29,68], invasão capsular [69] ou ausência de cápsula tumoral [70], extensão extratireoidiana [71-74], metástases em linfonodos [75-80], proporção de metástases e linfonodos removidos na primeira operação >0,5 [81-83], extensão extranodal [84-86], invasão vascular [87-89], mutação dos genes BRAF e TERT [90,91] e diagnóstico não-incidental [92]. Em uma revisão de 5.768 pacientes com CPT, Ito e colaboradores encontraram taxas de recorrência e mortalidade por câncer de 9,6% e 1%, respectivamente. Idade acima de 55 anos, sexo masculino, tamanho do tumor >2 cm, extensão extratireoidiana e evidência clínica de metástase linfonodal (cN1) foram preditores independentes de risco de recorrência [62]. Além disso, em uma metanálise incluindo 7.048 pacientes com CPT, Guo K e colaboradores descobriram que gênero masculino, extensão extratireoidiana, metástase linfonodal, metástase à distância, tamanho do tumor >2

cm e tireoidectomia subtotal foram fatores de risco independentes para recorrência [13]. Um estudo recentemente publicado por nós [93], avaliando 4.085 pacientes submetidos a tireoidectomia total por CPT, demonstrou que o tamanho do tumor (>10 mm), a presença de multifocalidade, extensão extratireoidiana e doença linfonodal patologicamente confirmada foram fatores de risco independentemente associados ao risco de recidiva da doença. Pacientes com metástases em linfonodos demonstraram um risco quase 5 vezes maior de recidiva do que pacientes classificados como pN0. Esses achados podem ser explicados pela forte associação entre a maioria das características clínicas e patológicas analisadas e o desenvolvimento de metástases regionais. De forma semelhante, metanálises anteriores revelaram que metástases em linfonodos centrais em pacientes com CPT estão associadas a sexo masculino, idade mais jovem (<45 anos), maior tamanho do tumor primário, multifocalidade, extensão extratireoidiana e invasão linfovascular, mas não com tireoidite linfocítica crônica [94]. Com efeito, Qu e colaboradores descobriram que a tireoidite linfocítica resultou na diminuição do risco de metástases em linfonodos [95]. Além disso, So e colaboradores, em uma revisão sistemática de 18.741 pacientes, identificaram que a presença de metástases linfonodais no nível VI foi o fator preditivo mais importante para o envolvimento de linfonodos no compartimento lateral [96]. Assim, a presença de metástases linfonodais no diagnóstico inicial é o melhor fator clínico-patológico isolado para prever o risco de recorrência locorregional em pacientes com CPT.

Em 1996, a ATA publicou diretrizes de tratamento para pacientes com carcinomas diferenciados e nódulos de tireoide [97]. O sistema de estadiamento TNM (“tumor nodes metastasis”) da AJCC/ UICC (American Joint Cancer Committee/ Union Internationale Contre le Cancer) [98] é utilizado para prever a mortalidade específica da doença [16,99,100]. Porém, a morte é incomum após o manejo de pacientes com CPT e, em nossa série, a taxa de mortalidade específica por câncer foi muito baixa (0,1%). Por isso, ATA propôs um sistema de estadiamento clínico-patológico para fornecer estimativas iniciais de risco de recorrência, desfecho mais relevante na maioria dos pacientes. Uma versão foi publicada em 2009 e revisada em 2015, estratificando os pacientes em três níveis de risco de recorrência: baixo, intermediário ou alto risco [14,15]. O sistema de estratificação de risco ATA é um preditor confiável de recidiva em pacientes com CDT, validado por diferentes centros de tratamento [101-103], inclusive o nosso [93]. Em uma revisão de 588 pacientes tratados no Memorial-Sloan Kettering Cancer Center de Nova York, o sistema de estadiamento

clínico-patológico da ATA previu de forma adequada o risco de recorrência ou persistência da doença, o que ocorreu em 3, 21 e 68% dos pacientes de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente [16]. Esses números são significativamente maiores que os observados por nós. Como acontece com qualquer sistema de estadiamento categórico, o risco de recorrência dentro das categorias de risco individuais (baixo, intermediário e alto) pode variar dependendo das características clínicas específicas de cada paciente. Assim, dentro da categoria de “alto risco”, encontramos muitos pacientes apresentando tumores com extensão grosseira e passíveis de ressecção completa, porém não metastáticos à distância, cujo prognóstico é significativamente melhor. Da mesma forma, nossos pacientes de risco intermediário foram assim classificados por apresentarem, em sua maioria, extensão extratireoidiana mínima ou metástases linfonodais microscópicas (pN1), cujo impacto prognóstico é menor do que pacientes com metástases linfonodais clinicamente evidentes (cN1). Com base no sistema de estratificação de risco ATA de 2015, a maioria dos pacientes em nossa série foi classificada como de risco baixo (932 pacientes – 57,8%) ou intermediário (575 – 35,7%), e apenas 104 pacientes (6,5%) tinham carcinomas de alto risco.

À análise de regressão multivariada de Cox, demonstramos que, além da categoria de risco ATA intermediário ou alto, os níveis pós-operatórios elevados de s-Tg (>10 ng/ml) foram independentemente associados ao risco de recorrência do CPT. Observamos que, isoladamente ou em combinação com as categorias de risco ATA, o achado de níveis elevados (>10 ng/ml) de ps-Tg é um excelente preditor tanto do padrão de resposta ao tratamento (excelente, incompleta ou indeterminada) como do risco de recidiva do CPT. A tireoglobulina (Tg) é uma glicoproteína (660 kDa) sintetizada e armazenada exclusivamente nas células foliculares de tecido tireoidiano e regulada pelo hormônio tireoestimulante (TSH). Esperam-se níveis séricos baixos ou indetectáveis de Tg após a tireoidectomia total. Portanto, a Tg sérica é usada como importante marcador tumoral no acompanhamento pós-operatório de paciente com CDT. A tireoglobulina pós-operatória apresenta uma meia-vida de 1-3 dias e seu nível deve atingir o nadir em 3-4 semanas em quase todos os pacientes [104,105]. Vários autores confirmaram a importância do nível pós-operatório de s-Tg no momento da ablação. Em geral, níveis elevados (>1-2 ng/ml) estão associados a maior risco de recorrência [20,106,107] e níveis ainda mais altos (>10-50 ng/ml) estão associados a maior chance de metástases distantes [108,109] e maior mortalidade [110-112] após

tireoidectomia total seguida de ablação por iodo radiativo em pacientes tratados por CDT. O valor preditivo da ps-Tg é significativamente influenciado por uma ampla variedade de fatores, incluindo a quantidade de tecido tireoideano residual, maligno ou normal, o nível de TSH quando da estimulação, a sensibilidade funcional do ensaio, o ponto de corte de Tg usado para análise, o risco individual de metástases locorregionais ou distantes e o tempo decorrido desde a tireoidectomia total [15].

Usando a análise de curva “Receiver Operating Characteristic” (ROC), encontramos um ponto de corte de ps-Tg de 10 ng/ml, que atinge o equilíbrio ideal de sensibilidade e especificidade para prever persistência ou recorrência da doença nos pacientes estudados. Isso está em acordo com o descrito por Webb e colaboradores [20], em uma metanálise que incluiu quase 4.000 pacientes tratados por CDT em 15 centros e encontrou um alto valor preditivo negativo de 94,2%, semelhante ao observado por nós (97,8%), diante de um valor de ps-Tg <10 ng/ml. Utilizando-se valores mais baixos de ps-Tg como ponto de corte, observa-se um incremento na sensibilidade, porém menor especificidade do teste, e vice-versa.

Mesmo em pacientes de risco baixo-intermediário submetidos a tireoidectomia total e que não receberam ablação de remanescentes por radioiodo, a determinação do nível de Tg pós-operatória pode ser importante, já que valores baixos (<1 ng/mL) estão associados a excelentes resultados, com taxa de recorrência <1% [113]. Alguns autores sugerem que um nível de ps-Tg >5 ng/ml pode ser utilizado como limiar para indicação de ablação com radioiodo em pacientes com CPT de risco baixo-intermediário [114,115]. Em nossa coorte, apenas 204 (12,7%) dos 1.611 pacientes avaliados não foram submetidos a ablação com radioiodo. Destes, a maioria apresentava tumores de bom prognóstico: 203 (99,5%) pacientes apresentavam CPT de risco baixo-intermediário (sendo 187 – 91,7% de risco baixo) e 188 (92,2%) demonstravam níveis de ps-Tg ≤10 ng/ml. Apenas 4 (2%) pacientes evoluíram com persistência/recidiva da doença. Todos esses casos de recidiva ocorreram em linfonodos cervicais e o nível de ps-Tg variou de 6 a 234 ng/ml. Valores altos (>5–10 ng/ml) de ps-Tg podem ser úteis na identificação de pacientes com CPT de risco baixo-intermediário que podem se beneficiar da ablação de remanescentes tireoideanos por radioiodo, a fim de melhorar o estadiamento inicial e facilitar o acompanhamento [15]. Em contrapartida, pacientes com CPT que demonstram baixos níveis pós-cirúrgicos de tireoglobulina, estimulada ou não pelo TSH, na ausência de anticorpos anti-Tg e ultrassom cervical negativo após tireoidectomia podem não necessitar de ablação com iodo radioativo [116-118].

Observamos ainda que o nível de s-Tg pós-cirúrgica foi capaz de prever o padrão de resposta ao tratamento inicial: uma resposta excelente ao tratamento inicial foi mais comumente observada em pacientes que apresentavam níveis pós-operatórios de s-Tg <10 ng/ml (87,9%), em comparação com pacientes com níveis de s-Tg mais elevados (46,2%). Da mesma forma, uma resposta incompleta ao tratamento foi mais frequentemente observada diante de níveis pós-operatórios de s-Tg \geq 10 ng/ml (26,8%), quando comparados a níveis pós-operatórios de s-Tg <10 ng/ml (2,1%). Outros autores demonstraram resultados semelhantes: níveis baixos de s-Tg pré-ablação podem prever uma resposta excelente ao tratamento em 62,7-87,4% dos pacientes com CDT [119-120].

Quando estratificamos os pacientes de acordo com as categorias de risco ATA, observamos, nesta série, que a chance de persistência/recorrência foi de 2,3% nos pacientes de baixo risco, 9% naqueles de risco intermediário, e 25% naqueles de alto risco. Quando a s-Tg foi incorporada, um nível de s-Tg <10 ng/ml foi associado a diminuição no risco de persistência/recorrência da doença nas 3 categorias de risco ATA de 2,3% para 1,1% em pacientes de baixo risco, de 9% para 2,8% naqueles de risco intermediário, e de 25% para 11,1% naqueles de alto risco. Em contraste, níveis de s-Tg \geq 10 ng/ml foram associados a aumento na chance persistência/recorrência da doença nas 3 categorias de risco ATA: para 10,3%, 28,2% e 46,3%, respectivamente. Recentemente, Tian e colaboradores, ao estudarem 2.524 pacientes tratados por CDT, encontraram resultados muito semelhantes, demonstrando o impacto da integração do nível de ps-Tg às categorias de risco ATA em modificar as estimativas iniciais de risco [121]. Diferentemente daqueles autores, nós incorporamos também dados da estratificação dinâmica de risco. Assim, pacientes de risco ATA baixo-intermediário com níveis de s-Tg <10 ng/ml e que demonstraram resposta excelente ao tratamento, os quais corresponderam a 1.104 casos (68,5%) da nossa série, apresentaram taxa de persistência/recorrência muito baixa (<0,8%). Por outro lado, taxas de persistência/recorrência mais altas foram observadas em pacientes de risco intermediário-alto com s-Tg \geq 10 ng/ml e resposta indeterminada (24,3-25%) e naqueles com resposta incompleta independentemente da categoria de risco ATA ou valores de s-Tg (38,5-87,5%).

De acordo com as diretrizes publicadas pela ATA em 2015, a administração pós-operatória de I131 “não é rotineiramente recomendada” em pacientes de baixo risco, “deve ser considerada” em pacientes de risco intermediário e “é rotineiramente

recomendada” em pacientes de alto risco [15]. Em pacientes de risco intermediário, existe considerável discordância entre os autores, como demonstrado por Lamartina e colaboradores em uma revisão da literatura [52]. Os dados existentes sugerem que o maior benefício potencial do I131 pode ser observado em pacientes de idade avançada, com CDT de variantes histológicas agressivas (como de células altas, esclerosante difuso e insular), e doença linfonodal volumosa e/ou fora do compartimento central do pescoço. Em pacientes de risco intermediário, a incorporação de dados de ps-Tg pode acrescentar informação prognóstica valiosa auxiliando na decisão pela administração de radiodo adjuvante. De fato, alguns autores observaram que a postergação do tratamento com I131 por tempo superior a 6 meses decorridos da cirurgia não causou impacto nos resultados clínicos (persistência/ recorrência de doença) em pacientes com CDT de risco intermediário [122,123]. Esse achado permite uma atitude mais relaxada quando da tomada de decisão pelo uso seletivo da ablação por I131 nos pacientes com CDT de risco intermediário.

Kim e colaboradores revisaram 359 pacientes com CDT e combinaram, em um sistema de pontos, a estratificação de risco ATA aos níveis iniciais de s-Tg para prever efetivamente a chance de persistência/ recorrência da doença [124]. Markantes e colaboradores estudaram 403 pacientes com CDT e observaram, por meio da proporção da variância explicada (PVE), que a inclusão da medida de s-Tg pré-ablação por I131 às categorias de risco ATA proporcionou um incremento substancial na capacidade de predição de recorrência de 16,9% para 52% [125].

O sistema de estratificação inicial fornece informações importantes acerca do risco de recorrência de um paciente individual, através de estimativas estáticas e pontuais de risco, com base apenas em dados disponíveis no momento do tratamento. É fundamental para orientar as recomendações iniciais de manejo, como a extensão da tireoidectomia ou emprego de I131 pós-cirúrgico [126]. Porém, sabe-se que novos dados obtidos em qualquer momento durante o acompanhamento podem modificar, de forma contínua e dinâmica, a estimativa de risco inicial, na dependência do curso clínico da doença e da resposta à terapia [127]. Como resultado, por exemplo, pacientes inicialmente classificados como de risco baixo-intermediário que demonstrem uma resposta excelente ao tratamento, podem ser acompanhados de forma mais simples, com intervalo maior entre as avaliações, menos exames complementares e reposição de levotiroxina em dose não-supressiva (TSH 0,5-2

mU/L). Alguns autores já comprovaram que valores de PVE associados aos sistemas de estratificação dinâmica de risco foram significativamente maiores (62%–84%) do que aqueles observados com sistemas de estratificação inicial de risco (<30%) [16,128]. Similarmente, nossos resultados mostram que a resposta ao tratamento foi a variável mais importante, explicando 49,1% da variância no resultado persistência/recorrência da doença, muito superior ao risco ATA (12,7%), valor de ps-Tg (23,3%) ou a combinação das duas variáveis (29,9%). Esses dados indicam que os resultados a longo prazo podem ser previstos de forma mais confiável usando sistemas que se ajustam a novas informações obtidas ao longo do seguimento.

Embora a avaliação dinâmica de risco tenha sido originalmente proposta e validada em pacientes com CDT tratados com tireoidectomia total e ablação por iodo radioativo, essa mesma abordagem de reestratificação de risco pode ser aplicada a pacientes tratados com lobectomia ou tireoidectomia total sem ablação por radioiodo [129]. Em pacientes submetidos a tireoidectomia total sem ablação por radioiodo, o nível de ps-Tg encontrado reflete a quantidade de tecido tireoidiano normal remanescente ou câncer persistente. Em nossa coorte, dentre os 204 pacientes submetidos a tireoidectomia total sem ablação por I131, a maioria apresentou baixos níveis de ps-Tg: <10 ng/ml em 188 pacientes (92,2%), sendo <1 ng/ml em 89 (43,6%). Além disso, uma resposta excelente foi encontrada em 161 pacientes (78,9%), enquanto 32 pacientes (15,7%) evoluíram com uma resposta indeterminada, e 11 (5,4%), com resposta incompleta. Como seria de esperar, o risco de recorrência foi maior nos pacientes selecionados para ablação por radioiodo (6,8%), ao contrário dos pacientes de menor risco que foram seguidos sem I131 (2%). Como explicitado previamente, a quase totalidade (99,5%) desses pacientes seguidos sem I131 apresentava CPT's de risco baixo-intermediário, o que justifica a menor taxa de persistência/recorrência de doença. Todavia, vale ressaltar que todos esses 4 pacientes com doença recorrente demonstraram uma resposta bioquímica incompleta ao tratamento.

O presente estudo reforça a importância da inclusão de informações de níveis de ps-Tg aos dados clínicos e patológicos tanto em prever efetivamente a resposta (bioquímica e estrutural) ao tratamento, quanto na avaliação precoce de risco de persistência/recorrência do CPT. Além disso, até o presente momento, não temos conhecimento de outro estudo que tenha avaliado o impacto da estratificação dinâmica de risco em refinar as estimativas iniciais de risco baseadas no sistema de risco ATA em combinação com o nível de s-Tg pós-operatória. Outro ponto forte do

nosso estudo foi a casuística robusta (grande número de pacientes), uma das maiores dentre as já publicadas. Por fim, incluímos uma análise dos pacientes submetidos a tireoidectomia total sem ablação por radiodo, mostrando dados que sugerem que a estratificação dinâmica de risco pode ser aplicada também a pacientes não tratados com I131.

Algumas limitações deste estudo retrospectivo estão relacionadas principalmente ao viés de seleção. Muitos pacientes foram excluídos da análise em virtude do registro inadequado de informações nos prontuários. As recomendações sobre o tratamento e a intensidade e frequência das visitas de acompanhamento e exames variaram de paciente para paciente com base nas preferências individuais dos cirurgiões e do paciente e não em um protocolo institucional. Isso levaria a um maior diagnóstico de doença recorrente em pacientes de risco intermediário-alto devido ao seguimento mais rigoroso e frequente quando comparado com pacientes de baixo risco. Além disso, variáveis prognósticas importantes incluídas na versão atualizada do sistema de estratificação de risco ATA 2015, como o número e a dimensão das metástases linfonodais, não foram avaliadas neste estudo. Uma outra limitação importante diz respeito à aplicabilidade clínica, já que cerca de 2/3 dos pacientes incluídos apresentavam tumores de baixo risco e a maioria foi tratada por tireoidectomia total seguida de ablação com I131. À luz do conhecimento atual, a maioria destes pacientes de risco baixo (e alguns de risco intermediário) pode ser manejada de forma segura por meio de tireoidectomia total (sem ablação por radiodo), lobectomia ou mesmo seguimento ativo. Um período de acompanhamento médio de 61,5 meses pode ser curto, pois alguns pacientes com doença menos agressiva podem manifestar recorrência clinicamente significativa muitos anos após a terapia inicial. Por fim, deve-se ressaltar a necessidade de validação externa por meio da agregação de dados obtidos a partir de estudos semelhantes e conduzidos em outros centros de tratamento, antes da aplicação clínica do conhecimento gerado.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Nas condições do presente estudo, os resultados alcançados permitem concluir que:

- A determinação dos níveis séricos de tireoglobulina estimulada (s-Tg), após tireoidectomia total, isoladamente e em combinação com o sistema de estadiamento clínico-patológico proposto pela ATA (avaliação inicial e dinâmica de risco) demonstrou impacto significativo nas estimativas de risco de recidiva em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide;
- Dentre as variáveis clínico-patológicas iniciais, a ps-Tg foi, isoladamente, o preditor mais significativo de persistência/ recorrência do CPT em nossa série, seguida da classificação de risco proposta pela ATA;
- A incorporação dos níveis séricos de ps-Tg pode melhorar de forma precoce e confiável as estimativas iniciais de risco de persistência/ recidiva do CPT baseadas no sistema de estratificação de risco proposto pela ATA;
- Um nível pós-operatório de s-Tg ≥ 10 ng/ml foi identificado como o ponto de corte (cut-off) ideal, com sensibilidade de 70,7%, especificidade de 85,3%, valor preditivo positivo de 24% e valor preditivo negativo de 97,8%;
- A combinação da estratificação inicial de risco ATA e o nível pós-operatório de s-Tg pode prever efetivamente a resposta (bioquímica e estrutural) ao tratamento;
- Durante o seguimento, as estimativas iniciais de risco, baseadas na combinação de risco ATA e nível pós-operatório de s-Tg, podem ser significativamente refinadas com base na avaliação da resposta à terapia inicial, fornecendo assim uma avaliação dinâmica de risco que pode modificar as recomendações de seguimento dos pacientes tratados por CPT.

ANEXOS

Anexo 1 - Ficha de levantamento dos dados

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Surveillance, Epidemiology and End Results -SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. National Cancer Institute. [internet] Bethesda, MD. [citado 15 mar. 2021]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2638-48. Doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-cnrc31>3.0.co;2-1.
4. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
5. Lim H, Devesa SS, Sosa JÁ, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013 *JAMA.* 2017 Apr 4;317(13):1338-48. Doi: 10.1001/jama.2017.2719.
6. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Nov;26(11):1541-52. Doi: 10.1089/thy.2016.0100.
7. Davies L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, Ogilvie JB, Terris DJ, Netterville J, Wong RJ, Randolph G; AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing

- incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2015 Jun;21(6):686-96. Doi: 10.4158/EP14466.DSCR.
8. Ywata de Carvalho A, Kohler HF, Gomes CC, Vartanian JG, Kowalski LP. Predictive factors of recurrence of papillary thyroid microcarcinomas: analysis of 2,538 patients. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Feb 19;25(4):e585-e593. Doi: 10.1055/s-0040-1722253.
 9. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising Cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):784-91. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0960.
 10. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009 Aug 15;115(16):3801-7. Doi: 10.1002/cncr.24416.
 11. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery.* 2010 Dec;148(6):1147-52; discussion 1152-3. Doi: 10.1016/j.surg.2010.10.016.
 12. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, Embia OM, Angelos P, Kaplan EL, Schechter RB. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1436-46; discussion 1446-7. Doi: 10.1016/j.surg.2013.07.008.
 13. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Aug 15;7(9):5393-403. eCollection 2014.
 14. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M,

- Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. Doi: 10.1089/thy.2009.0110.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. Doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 16. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341-9. Doi: 10.1089/thy.2010.0178.
 17. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 15;104(9):4087-100. Doi: 10.1210/jc.2019-00177.
 18. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, Freeman JL, Walfish PG. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2010 Jun;32(6):689-98. Doi: 10.1002/hed.21371.
 19. Lin Y, Li T, Liang J, Li X, Qiu L, Wang S, Chen Y, Kang Z, Li F. Predictive value of preablation stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/thyroid-stimulating hormone ratio in differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2011 Dec;36(12):1102-5. Doi: 10.1097/RLU.0b013e3182291c65.

20. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a metaanalysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2754-63. Doi: 10.1210/jc.2012-1533.

21. Tuttle RM, Sabra MM. ATA high-risk thyroid cancer patients demonstrating an excellent response to therapy within a few weeks of initial therapy have better than expected clinical outcomes. *Endocr Pract.* 2019;25(3):287-9. Doi: 10.4158/EP-2018-0631.

22. Sapuppo G, Tavarelli M, Belfiore A, Vigneri R, Pellegriti G. Time to separate persistent from recurrent differentiated thyroid cancer: different conditions with different outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):258–65. Doi: 10.1210/jc.2018-01383.

23. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991.78:691–2. Doi: 10.1093/biomet/78.3.691.

24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010. Thyroid; p.87-95.

25. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Kielb P, Maksymowicz J, Krawczyk A, Krawiec O. Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008-2016: a single-center experience. *World J Surg Oncol.* 2018 Oct 10;16(1):202. Doi: 10.1186/s12957-018-1501-8.

26. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K & Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1990 Mar 1;65(5):1173-9. Doi: 10.1002/1097-0142(19900301)65:5<1173::aid-cnrc2820650524>3.0.co;2-2.

27. Harach HR, Franssila KO & Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A 'normal' finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985

- Aug 1;56(3):531-8. Doi: 10.1002/1097-0142(19850801)56:3<531::aid-cncr2820560321>3.0.co;2-3.
28. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol.* 2006 Summer;17(2):165-73. Doi: 10.1385/ep:17:2:165.
 29. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, But Not Bilaterality, Is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013 Feb;37(2):376-84. Doi: 10.1007/s00268-012-1835-2.
 30. Kruijff S, Petersen JF, Chen P, Aniss AM, Clifton-Bligh RJ, Sidhu SB, Delbridge LW, Gill AJ, Learoyd D, Sywak MS. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):653-9. Doi: 10.1007/s00268-013-2286-0.
 31. Hedinger C, Williams E, Sobin L. *Histologic typing of thyroid tumors.* 2nd ed. New York: Springer Verlag; 1988. p.9-10. (World Health Organization histological classification of tumors)
 32. Yi D, Song P, Huang T, Tang X, Sang J. A meta-analysis on the effect of operation modes on the recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncotarget.* 2017 Jan 24;8(4):7148-56. Doi: 10.18632/oncotarget.12698.
 33. Zheng W, Wang X, Rui Z, Wang Y, Meng Z, Wang R. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with papillary thyroid microcarcinomas and larger tumors. *Nucl Med Commun.* 2019 May;40(5):477-83. Doi: 10.1097/MNM.0000000000000991.
 34. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campaign N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert K, Franklyn JA. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a

- systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2834-43. Doi: 10.1210/jc.2013-2118.
35. Kim SH, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Differences in the recurrence and survival of patients with symptomatic and asymptomatic papillary thyroid carcinoma: an observational study of 11,265 person-years of follow-up. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1472-9. Doi: 10.1089/thy.2016.0238.
 36. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014 24:27–34. Doi: 10.1089/thy.2013.0367.
 37. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, Untch B, Ganly I, Shaha AR, Shah JP, Pace M, Li D, Bach A, Lin O, Whiting A, Ghossein R, Landa I, Sabra M, Boucai L, Fish S, Morris LGT. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Oct 1;143(10):1015-20. Doi: 10.1001/jamaoto.2017.1442.
 38. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Oct;19(10):1043-8. Doi: 10.1089/thy.2008.0407.
 39. Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Surg Oncol.* 2015 Jun;24(2):117-22. Doi: 10.1016/j.suronc.2015.04.005.
 40. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):43-63. Doi: 10.1016/S1055-3207(18)30404-6.
 41. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in

- papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18(4):559-67. Doi: 10.1007/BF00353765.
42. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, Filetti S. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1638-41. doi: 10.1210/jcem.82.5.4062.
43. Mirallié E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999;23(9):970-3. Doi: 10.1007/s002689900609.
44. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg.* 1992;164(6):658-661. Doi: 10.1016/s0002-9610(05)80729-9.
45. Shi L, Chen JH, Wang ST, Xiong YQ, Huang T. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(1):20-3. Doi: 10.5114/wo.2013.33769.
46. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019 Mar - Apr;85(2):237-43. Doi: 10.1016/j.bjorl.2018.05.004.
47. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid.* 2013 Sep;23(9):1087-98. Doi: 10.1089/thy.2012.0608.
48. Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, Zhao Y. The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis: pCND for the locoregional recurrence of papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug;24(8):2189-98. Doi: 10.1245/s10434-016-5691-4.

49. So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*. 2012 Feb;151(2):192-8. Doi: 10.1016/j.surg.2011.02.004.
50. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, Barbieri V. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):911-7. Doi: 10.1089/thy.2012.0011.
51. Ywata de Carvalho A, Chulam TC, Kowalski LP. Long-term Results of Observation vs Prophylactic Selective Level VI Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma at a Cancer Center. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jul;141(7):599-606. Doi: 10.1001/jamaoto.2015.0786.
52. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):1748-61. Doi: 10.1210/jc.2014-3882.
53. Zaman MU, Fatima N, Padhy AK, Zaman U. Controversies about radioactive iodine-131 remnant ablation in low-risk thyroid cancers: are we near a consensus? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6209-13. Doi: 10.7314/apjcp.2013.14.11.6209.
54. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*. 2010 Nov;20(11):1235-45. Doi: 10.1089/thy.2009.0455.
55. Hu G, Zhu W, Yang W, Wang H, Shen L, Zhang H. The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2016 Jan;40(1):100-9. Doi: 10.1007/s00268-015-3346-4.

56. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Kim TY, Han M, Song DE, Sung TY, Yoon JH, Hong SJ, Ryu JS, Shong YK, Kim WB. Lack of efficacy of radioiodine remnant ablation for papillary thyroid microcarcinoma: verification using inverse probability of treatment weighting. *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2596-602. Doi: 10.1245/s10434-017-5910-7.
57. Yang T, Zheng SY, Jiao J, Zou Q, Zhang Y. Radioiodine remnant ablation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2019 Jul;40(7):711-9. Doi: 10.1097/MNM.0000000000001018.
58. Mihailovic J, Stefanovic L, Stankovic R. Influence of initial treatment on the survival and recurrence in patients with differentiated thyroid microcarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):332-8. Doi: 10.1097/RLU.0b013e3182872ed2.
59. 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 Apr;100(4):1529-36. Doi: 10.1210/jc.2014-4332.
60. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Jun;37(2):457-80. Doi: 10.1016/j.ecl.2008.02.007.
61. Kim H, Kim TH, Choe JH, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Hahn SY, Shin JH, Chi SA, Jung SH, Kim YN, Kim HI, Kim SW, Chung JH. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2017 27:908–14. Doi: 10.1089/thy.2016.0648.
62. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone:

- analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg.* 2012 Jun;36(6):1274-8. Doi: 10.1007/s00268-012-1423-5.
63. Liu C, Chen T, Zeng W, Wang S, Xiong Y, Liu Z, Huang T. Reevaluating the prognostic significance of male gender for papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: a SEER database analysis. *Sci Rep.* 2017 Sep 12;7(1):11412. Doi: 10.1038/s41598-017-11788-8.
64. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J.* 2012;59(6):457-64. Doi: 10.1507/endocrj.ej12-0013.
65. Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, Hassell L, Kato R. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017 Apr;176(4):433-41. Doi: 10.1530/EJE-16-0863.
66. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013 Jan;25(1):33-8. Doi: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.
67. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011 Jul;33(7):1052-9. Doi: 10.1002/hed.21494.
68. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Feb; 50:121-5. Doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.035.
69. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, Gardini G, Valcavi R, Barbieri V. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid.* 2009 Jul;19(7):707-16. Doi: 10.1089/thy.2008.0270.

70. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, Avenia N, Ferretti A, Rampin L, Chondrogiannis S, Colletti PM, Rubello D. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clin Nucl Med*. 2013 Jan;38(1):25-8. Doi: 10.1097/RLU.0b013e318279bc65.
71. Genpeng L, Pan Z, Tao W, Rixiang G, Jingqiang Z, Zihui L, Jianyong L. Prognostic implications of extranodal extension in papillary thyroid carcinomas: A propensity score matching analysis and proposal for incorporation into current tumor, lymph node, metastasis staging. *Surgery*. 2022 Feb;171(2):368-76. Doi: 10.1016/j.surg.2021.07.018.
72. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg*. 2011 Oct;254(4):653-60. Doi: 10.1097/SLA.0b013e318230036d.
73. Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, Tissier F, Golmard JL, Leenhardt L, Menegaux F. Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1659-64. Doi: 10.1245/s10434-013-3447-y.
74. Siddiqui S, White MG, Antic T, Grogan RH, Angelos P, Kaplan EL, Cipriani NA. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):807-15. Doi: 10.1089/thy.2015.0429.
75. 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):5723-9. Doi: 10.1210/jc.2005-0285.
76. Cipriani NA. Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Surg Pathol Clin*. 2019 Dec;12(4):883-900. Doi: 10.1016/j.path.2019.07.001.

77. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini E. Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol.* 2013 Sep;38(3):269-79.
78. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003 Jul 1;98(1):31-40. Doi: 10.1002/cncr.11442.
79. Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Korean Med Sci.* 2014 Jan;29(1):48-52. Doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.48.
80. Xu Y, Xu L, Wang J. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. *J Surg Res.* 2018 Jan;221:128-34. Doi: 10.1016/j.jss.2017.08.007.
81. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *Oncologist.* 2013;18(2):157-62. Doi: 10.1634/theoncologist.2012-0240.
82. Wang X, Lei J, Wei T, Zhu J, Li Z. Clinicopathological characteristics and recurrence risk of papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. *Cancer Manag Res.* 2019 Mar 25;11:2371-7. Doi: 10.2147/CMAR.S198451.
83. Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C, Paladino NC, Fadda G, Salvatori M, Raffaelli M. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1214-21. Doi: 10.1007/s00268-009-0375-x.
84. Kim HI, Hyeon J, Park SY, Ahn HS, Kim K, Han JM, Bae JC, Shin JH, Kim JS, Kim SW, Chung JH, Kim TH, Oh YL. Impact of Extranodal Extension on Risk Stratification in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019 Jul;29(7):963-70. Doi: 10.1089/thy.2018.0541.

85. Roh JL, Park JW, Jeong J, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Extranodal extension of lymph node metastasis as a prognostic indicator of recurrence and survival in papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2017 Sep;116(4):450-8. Doi: 10.1002/jso.24713.
86. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52. Doi: 10.1089/thy.2012.0043.
87. Vuong HG, Kondo T, Duong UNP, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, Hassell L, Kato R. Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Aug;177(2):207-16. Doi: 10.1530/EJE-17-0260.
88. Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG, Ghossein RA. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 May;25(5):503-8. Doi: 10.1089/thy.2015.0052.
89. Cao J, Hu JL, Chen C, Wang QL, Fang XH, Zhang Y, Ge MH. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol*. 2016 Oct;69(10):872-7. Doi: 10.1136/jclinpath-2015-203547.
90. Vuong HG, Duong UN, Altibi AM, Ngo HT, Pham TQ, Tran HM, Gandolfi G, Hassell L. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2017 Apr;6(3):R8-R17. Doi: 10.1530/EC-17-0010.
91. Chen Y, Sadow PM, Suh H, Lee KE, Choi JY, Suh YJ, Wang TS, Lubitz CC. BRAF(V600E) Is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma:

- a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis. *thyroid*. 2016 Feb;26(2):248-55. Doi: 10.1089/thy.2015.0391.
92. Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg*. 2006 May;30(5):759-66. Doi: 10.1007/s00268-005-0363-8.
93. Ywata de Carvalho A, Kohler HF, Gomes CC, Vartanian JG, Kowalski LP. Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma: analysis of 4,085 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021 Jun;41(3):236-42. Doi: 10.14639/0392-100X-N1412.
94. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, Zhang T, Liu S. Risk factors for central lymph node metastasis in CN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139021. Doi: 10.1371/journal.pone.0139021.
95. Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q. Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg*. 2015 Oct;39(10):2459-70. Doi: 10.1007/s00268-015-3108-3.
96. So YK, Kim MJ, Kim S, Son YI. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. *Int J Surg*. 2018 Feb; 50:94-103. Doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.029.
97. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al.; American Thyroid Association. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med*. 1996 Oct; 156(19): 2165–72. Doi: 10.1001/archinte.1996.00440180017002
98. Tuttle RM, Morris LF, Haughen BR, Shah JP, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL, Perrier ND. Thyroid: differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, editor.

- AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Pu.; 2017. p.873-90.
99. Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010 Feb; 20(2):147-52. Doi: 10.1089/thy.2008.0243.
100. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):132-8. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x.
101. Grani, G., Zatelli, M. C., Alfò, M., Montesano, T., Torlontano, M., Morelli, et al. Real-World Performance of the American Thyroid Association risk estimates in predicting 1-year differentiated thyroid cancer outcomes: a prospective multicenter study of 2000 patients. *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):264-71. Doi: 10.1089/thy.2020.0272.
102. Lee SG, Lee WK, Lee HS, Moon J, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Jo YS, Lee J. Practical Performance of the 2015 American Thyroid Association Guidelines for Predicting Tumor Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Cancer in South Korea. *Thyroid*. 2017 Feb;27(2):174-81. Doi: 10.1089/thy.2016.0252.
103. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, Kam BLR, van Ginhoven TM, Visser WE, Peeters RP. Evaluating the 2015 American Thyroid Association risk stratification system in high-risk papillary and follicular thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2019 Aug;29(8):1073-9. Doi: 10.1089/thy.2019.0053.
104. Hocevar M., Auersperg M., Stanovnik L. The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*. 1997 Jun;23(3):208-10. Doi: 10.1016/S0748-7983(97)92292-7.

105. Patel A, Shostrom V, Treude K, Lydiatt W, Smith R, Goldner W. Serum thyroglobulin: preoperative levels and factors affecting postoperative optimal timing following total thyroidectomy. *Int J Endocrinol*. 2019 Feb 20;2019:1384651. Doi: 10.1155/2019/1384651.
106. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, Weinstein R, Shimon I, Benbassat CA. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2011 Dec;34(11):855-60. Doi: 10.3275/7768.
107. Barres B, Kelly A, Kwiatkowski F, Batisse-Lignier M, Fouilhoux G, Aubert B, Dutheil F, Tauveron I, Cachin F, Maqdasy S. Stimulated thyroglobulin and thyroglobulin reduction index predict excellent response in differentiated thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3462-72. Doi: 10.1210/jc.2018-02680.
108. Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, Ferraz C, Padovani RP. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Braz J Med Biol Res*. 2020 Oct 9;53(11): e9781. Doi: 10.1590/1414-431X20209781.
109. Ren L, Zhang C, Shen Y, Mo A, Hu Y, Sun J, Yuan C, Wen W. The value of stimulated thyroglobulin before the first radioactive iodine treatment in metastasis for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Lab*. 2021 Jun 1;67(6). Doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.201032.
110. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, Arlandini A, Altrinetti V, Bandelloni R, Orlandi F. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med*. 2013 Jan;38(1):18-24. Doi: 10.1097/RLU.0b013e318266d4d8.
111. Lin JD, Huang MJ, Hsu BR, Chao TC, Hsueh C, Liu FH, Liou MJ, Weng HF. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary

- and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol* 2002 80:45–51. Doi: 10.1002/jso.10089.
112. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):58-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x.
113. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Patel SG, Shah JP, Ganly I. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer-is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery*. 2012 Dec;152(6):1096-105. Doi: 10.1016/j.surg.2012.08.034.
114. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, Freeman JL, Walfish PG. Application of postsurgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2010 Jun;32(6):689-98. Doi: 10.1002/hed.21371.
115. Orlov S, Salari F, Kashat L, Freeman JL, Vescan A, Witterick IJ, Walfish PG. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):130-7. Doi: 10.1007/s12020-015-0575-0.
116. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1140-3. Doi: 10.1089/thy.2012.0190.
117. Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Jan;23(1):47-52. Doi: 10.1530/ERC-15-0458.

118. Nascimento C, Borget I, Troalen F, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, Chougnat CN, Baudin E, Schlumberger M, Leboulleux S. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 4;169(5):689-93. Doi: 10.1530/EJE-13-0386.
119. Pitoia F, Abelleira E, Cross G. Thyroglobulin levels measured at the time of remnant ablation to predict response to treatment in differentiated thyroid cancer after thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):200-8. Doi: 10.1007/s12020-016-1104-5.
120. Ha J, Kim MH, Jo K, Lim Y, Bae JS, Lee S, Kang MI, Cha BY, Lim DJ. Recombinant human TSH stimulated thyroglobulin levels at remnant ablation predict structural incomplete response to treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(29):e7512. Doi: 10.1097/MD.00000000000007512.
121. Tian T, Xu Y, Zhang X, Liu B. Prognostic implications of preablation stimulated Tg: a retrospective analysis of 2500 thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Oct 21;106(11):e4688-e97. Doi: 10.1210/clinem/dgab445.
122. Matrone A, Gambale C, Torregrossa L, Piaggi P, Bianchi F, Valerio L, Viola D, Agate L, Molinaro E, Materazzi G, Basolo F, Vitti P, Elisei R. Delayed 131-I first treatment after surgery has no impact on the median term outcome of patients with intermediate risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2020 Jan;26(1):58-71. Doi: 10.4158/EP-2019-0182.
123. 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; 26:1623-9. Doi: 10.1089/thy.2016.0038.
124. Kim MH, Ko SH, Bae JS, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kang MI, Cha BY. Combination of initial stimulation thyroglobulins and staging system by revised ATA guidelines can elaborately discriminate prognosis of patients with

differentiated thyroid carcinoma after high-dose remnant ablation. *Clin Nucl Med*. 2012 Nov;37(11):1069-74. Doi: 10.1097/RLU.0b013e318266d4a5.

125. Markantes GK, Karakioulaki M, Papanikolopoulou S, Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis AG, Spyridonidis T, Goulis DG, Michalaki MA. Improving the prediction of persistent and recurrent differentiated thyroid cancer using the American Thyroid Association 2015 risk stratification system. *Hormones (Athens)*. 2021 Dec;20(4):761-8. Doi: 10.1007/s42000-021-00313-2.
126. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Jun;37(2):419-35, ix-x. Doi: 10.1016/j.ecl.2008.02.008.
127. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2008 Sep;14(6):764-74. Doi: 10.4158/EP.14.6.764.
128. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep;165(3):441-6. Doi: 10.1530/EJE-11-0466.
129. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):401-21. Doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.010.