

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia

Kamille Guidolin

**ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS E HISTOPATOLÓGICOS
EM PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
METÁSTASES À DISTÂNCIA**

Porto Alegre
2024

Kamille Guidolin

**ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS E HISTOPATOLÓGICOS
EM PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
METÁSTASES À DISTÂNCIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Endocrinologia pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Luiza Silva Maia

Coorientadora: Prof.^a Dra. Lenara Golbert

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Guidolin, Kamille

Análise de aspectos clínicos, demográficos e histopatológicos em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide com metástases à distância / Kamille Guidolin. -- 2024.

45 f.

Orientadora: Ana Luiza Maia.

Coorientadora: Lenara Golbert.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Carcinoma Diferenciado de Tireoide. I. Maia, Ana Luiza, orient. II. Golbert, Lenara, coorient. III. Título.

Kamille Guidolin

**ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS E HISTOPATOLÓGICOS
EM PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
METÁSTASES À DISTÂNCIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Endocrinologia pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Luiza Silva Maia

Coorientadora: Prof.^a Dra. Lenara Golbert

Aprovada em: 23/04/2024.

BANCA EXAMINADORA:

Dr. Rafael Selbach Scheffel
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Cleo Otaviano Mesa Junior
Universidade Federal do Paraná

Dra. Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff
Universidade de São Paulo

Dedico este trabalho aos meus pais pelo apoio incondicional, ao meu noivo Tales Tiecher pelo incentivo diário, e aos colegas e mentores da Unidade de Tireoide do Hospital de Clínicas e da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em especial à minha orientadora, Prof.^a Dra. Ana Luiza Silva Maia, e à minha coorientadora, Prof.^a Dra. Lenara Golbert, profissionais admiráveis que foram essenciais nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Vera e Nilton, por cuidarem de mim e estarem ao meu lado em todas as fases da minha vida. Obrigada por tanto. Aos meus irmãos, Bruno, Diego, Aline e Lucas, pelo companheirismo e amizade. Tenho muita sorte de poder contar com todos vocês. Formamos uma família e tanto.

Ao meu parceiro de vida, Tales, pelo incentivo, carinho, suporte e paciência ao longo da minha jornada no Mestrado. Obrigada pelos contornos e direcionamentos nos caminhos da escrita científica, tuas sugestões foram valiosas.

À minha querida amiga, Laura Eidt, pela amizade incondicional e suporte nas angústias e alegrias da vida. Nossa amizade foi o melhor presente que a Endocrinologia me proporcionou.

Aos colegas, Anita, Fabiana, Leonardo, Laura Marmitt e Jéssica pelo auxílio na coleta de dados e parceria no atendimento aos pacientes do ambulatório de Tireoide. Ao bolsista de iniciação científica, Thiago, pelo auxílio no refinamento do banco de dados. À Carla Vaz, que sempre prontamente me auxiliou na resolução de dúvidas que atravessaram a jornada da pesquisa científica. E à Vânia Hirakata, pela paciência e auxílio no trabalho estatístico. Aos colegas e professores André Borsatto Zanella, José Miguel Dora e Rafael Selbach Scheffel, pelos ensinamentos e suporte, em especial, relacionado ao cuidado com os pacientes da Unidade de Tireoide do HCPA.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos. À minha orientadora, professora Ana Luiza Silva Maia, pela oportunidade e confiança na execução da pesquisa que resultou nesta dissertação. Às professoras Erika Laurini de Souza Meyer e, em especial, à minha coorientadora, professora Lenara Golbert, que me inspiram desde a época da residência em Endocrinologia. Estimadas professoras, muito obrigada pelo incentivo e por me guiarem brilhantemente nesse desafio gigante que foi o Mestrado para mim.

A meus pacientes, com quem partilho alegrias e angústias diariamente, e que muito me ensinam sobre a vida e a arte do cuidado em saúde.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto da dissertação e na sequência o artigo original, seguido das considerações finais.

- Artigo original referente ao trabalho de pesquisa: Long-term outcomes and prognoses of 154 patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer (não publicado).

SUMÁRIO

<i>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</i>	<i>11</i>
<i>LISTA DE TABELAS.....</i>	<i>13</i>
<i>LISTA DE FIGURAS.....</i>	<i>14</i>
<i>1. INTRODUÇÃO.....</i>	<i>15</i>
<i>2. JUSTIFICATIVA</i>	<i>20</i>
<i>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</i>	<i>21</i>
<i>REFERÊNCIAS.....</i>	<i>22</i>

RESUMO

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) geralmente segue um curso indolente, mas o diagnóstico de metástases à distância representa uma virada crítica na trajetória do paciente, influenciando as estratégias terapêuticas e o prognóstico geral. O objetivo do presente estudo foi avaliar as características clínicas e tumorais de pacientes com metástases à distância por CDT. Exploramos os fatores de risco para refratariedade ao radioiodo (RAI), progressão e sobrevida, a partir da revisão de uma coorte de pacientes com CDT, em dois centros de referência no Sul do Brasil. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos no momento do diagnóstico de CDT, com metástases à distância identificadas na avaliação inicial ou durante o seguimento. Dos 1.872 pacientes com CDT, foram incluídos 154 (69,5% mulheres), com idade média ao diagnóstico de $55,9 \pm 15$ anos. O tempo médio de seguimento foi de 85,5 meses. Oitenta e oito pacientes (57,1%) apresentavam câncer papilar, 39 (25,3%) câncer folicular, 22 (14,3%) carcinoma oncocítico (CO) e 5 (3,2%) câncer pouco diferenciado de tireoide. Destes, 83 (53,9%) apresentavam metástases pulmonares, 14 (9,1%) metástases ósseas, 46 (29,9%) metástases pulmonares e ósseas e 11 (7,1%) em outros locais. Todos os pacientes foram submetidos à tireoidectomia total, exceto três (1,9%) considerados inoperáveis. A radioiodoterapia foi utilizada em 143 pacientes (92,9%), com dose total mediana de 300 mCi. Oitenta e sete casos (61,3%) foram classificados como CDT refratário ao radioiodo (RR), 53 (60,9%) identificados por não captação de RAI. Idade ao diagnóstico ≥ 55 anos, invasão extratireoidiana, histologia agressiva incluindo CO, estadiamento TNM8 III/IV, metástases pulmonares e ósseas e grande volume de doença metastática foram fatores de risco para CDT-RR. Esses fatores de risco também foram associados à progressão, desfecho em 57,1% dos pacientes. O prognóstico foi pior em pacientes com metástases refratária ao radioiodo, com uma taxa de sobrevida em 10 anos de 71,1% em pacientes com doença iodorretratária e 83,3% em pacientes com doença iodossensível. Notavelmente, os pacientes com metástases à distância identificadas durante o seguimento (32,5%) foram mais classificados como CDT-RR e com progressão estrutural, sendo um fator prognóstico independente para progressão. A taxa de sobrevida em 10 anos foi de 97,1% em pacientes que não tiveram progressão e de 59,4% em pacientes com progressão da doença metastática. O presente estudo contribui para ampliar o conhecimento sobre a evolução clínica de pacientes com CDT metastático, destacando a importância de detectar precocemente o envolvimento metastático, especialmente em pacientes com alto risco de refratariedade à radioiodo e progressão.

Palavras-chave: Carcinoma Diferenciado de Tireoide; Metástase à distância; Câncer de Tireoide Refratário a Iodo Radioativo.

ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) often follows an indolent course, but the diagnosis of distant metastases represents a critical turning point in the trajectory of the patient, influencing therapeutic strategies and the general prognosis. The objective of this study was to evaluate the clinical and tumor features of patients with distant metastases from DTC. We explored the risk factors for radioiodine (RAI) refractoriness, progression, and survival in a cohort review of DTC patients in two reference centers in Southern Brazil. Patients aged ≥ 18 years at the time of DTC diagnosis with distant metastases identified at the initial evaluation or follow-up were included. Out of 1872 patients with DTC, 154 (69.5% women) were included, with mean age at diagnosis of 55.9 ± 15 years. The median follow-up time was 85.5 months. Eighty-eight patients (57.1%) had papillary cancer, 39 (25.3%) had follicular cancer, 22 (14.3%) oncocytic carcinoma (OC) and 5 (3.2%) had poorly differentiated thyroid cancer. Of these, 83 (53.9%) had lung metastases, 14 (9.1%) had bone metastases, 46 (29.9%) had lung and bone metastases, and 11 (7.1%) had metastases to other sites. All patients underwent total thyroidectomy except for three (1.9%) who were considered inoperable. RAI was used in 143 patients (92.9%), with a median total dose of 300 mCi. Eighty-seven cases (61.3%) were classified as radioiodine-refractory (RR)-DTC and 53 (60.9%) were identified as having no RAI uptake. Age at diagnosis ≥ 55 years, extrathyroidal invasion, aggressive histology including OC, TNM8 III/IV staging, lung and bone metastases and large volume of disease were risk factors for RR-DTC. These risk factors have also been associated with disease progression, with an outcome of 57.1% of patients. The prognosis was worse in patients with iodine-refractory metastases, with a survival rate of 10 years of 71.1% in iodorefractory patients, and 83.3% in iodosensitive patients. Notably, patients with distant metastases discovered during follow-up (32.5%) were classified as having DTC-RR and with structural progression, being an independent prognostic factor for the progression of distant metastases. The 10-year survival rate was 97.1% in patients without disease progression and 59.4% in patients with metastatic disease progression. The present study contributes to expanding the knowledge about the clinical evolution of patients with metastatic DTC, highlighting the importance of detecting early metastatic involvement, especially in patients at high risk of RAI refractoriness and metastatic disease progression.

Keywords: Differentiated Thyroid Carcinoma; Distant metastases; Thyroid Cancer Refractory to Radioactive Iodine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC/TNM - American Joint Committee on Cancer - Tumor, node, metastases

ATA - American Thyroid Association

CCO – carcinoma de células oncocíticas

CDT - carcinoma diferenciado de tireoide

CFT - carcinoma folicular de tireoide

CPT - carcinoma papilar de tireoide

CT - computed tomography

DTC - differentiated thyroid carcinoma

EA – efeitos adversos

EBRT - external beam radiation therapy

EMA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

18F-FDG - 18-fluorodeoxiglicose

FTC - follicular thyroid carcinoma

HCPA - Hospital de Clínicas do Porto Alegre

HR - hazard ratio

I-131 - iodine-131

IQR - interquartile range

ISCMPA - Santa Casa de Porto Alegre

ITK - inibidores de tirosina-quinase

LT4 - levotiroxina

MKI - multikinase inhibitors

MRI - magnetic resonance

neck US - neck ultrasom

OC – oncocytic carcinoma

PDTC - poorly differentiated thyroid cancer

PET-CT - Positron Emission Tomography - Computed Tomography

PTC - papillary thyroid carcinoma

RAI - radioiodo

RAIR - refratário ao radioiodo

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RIT – radioiodoterapia

RR - radioiodine-refractory

RR-DTC - radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma

SD - standard deviation

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

Tg - thyroglobulin

Tg-T4 - thyroglobulin under TSH suppression

TgAb - anti-thyroglobulin antibody

TNM8 - 8th edition of the tumor, node, metastases stage

TSH - thyroid stimulating hormone

WBS - whole-body scan

LISTA DE TABELAS

Table 1. Characteristics of 154 patients with differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. **Error! Bookmark not defined.**

Table 2. Long-term outcomes of 154 patients with differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. **Error! Bookmark not defined.**

Table 3. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients diagnosed during follow-up in comparison with patients diagnosed at initial evaluation. **Error! Bookmark not defined.**

Table 4. Univariate analysis of predictors of radioiodine refractoriness. **Error! Bookmark not defined.**

Table 5. Univariate analysis of predictors of distant metastases progression. **Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Survival probability curve of refractory and non-refractory individuals to radioiodine in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer (months)..... **Error! Bookmark not defined.**

Figure 2. Survival probability curve of individuals with and without progression of distant metastases from differentiated thyroid cancer (months).**Error! Bookmark not defined.**

1. INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide destaca-se como a neoplasia endócrina maligna mais comum, com incidência global estimada de 3% no ano de 2020, sendo responsável por 0,4% das mortes associadas a neoplasias malignas. A prevalência é maior em mulheres, representando um em cada 20 cânceres diagnosticados no sexo feminino (1). No Brasil, o câncer de tireoide ocupa a sétima posição entre os tipos de câncer mais frequentes (2). O aumento na incidência do câncer de tireoide nos últimos anos, em diversos países, pode ser atribuído não apenas ao aumento na detecção de pequenos tumores não identificados previamente, mas também a fatores de risco, como exposição à radiação e obesidade (3).

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) engloba neoplasias originadas das células foliculares, sendo o carcinoma papilar de tireoide (CPT) o mais prevalente, responsável por mais de 80% de todos os casos, seguido pelo carcinoma folicular de tireoide (CFT) (4, 7). Representando cerca de 5% de todos os cânceres de tireoide (5), o carcinoma de células oncocíticas (CCO) foi recentemente reclassificado pela Organização Mundial de Saúde em 2022 como um tipo histológico distinto do carcinoma folicular da tireoide, devido a uma melhor compreensão de seu comportamento clínico e perfil molecular (6).

Em geral, o prognóstico do CDT é bom, com taxas de sobrevida relativa em 5 anos chegando a 99,9% no CDT localizado e 98,3% no CDT com doença locorregional (8). No entanto, tumores que apresentam metástases à distância tendem a ter um prognóstico desfavorável, sendo essa a principal causa de mortalidade nos casos de câncer papilar e folicular de tireoide (9). O principal desafio clínico é individualizar o seguimento e o tratamento dos pacientes com CDT, evitando tratamentos excessivos em pacientes com doença de baixo risco e, ao mesmo tempo, não deixando de identificar tumores com alto risco de recidiva e metástases à distância, que requerem abordagens mais agressivas (10).

O estadiamento pós-operatório do câncer de tireoide fornece informações de prognóstico, permitindo estimar o risco de mortalidade e recorrência, guiar estratégias de tratamento e seguimento, propiciando uma comunicação efetiva entre profissionais de diferentes centros (7). Os estadiamentos de risco clinicopatológicos utilizam informações da avaliação inicial, como idade ao diagnóstico, características

histológicas do tumor primário, extensão da doença e adequação da ressecção cirúrgica, não sendo projetados para serem modificados durante o seguimento com base no curso clínico da doença (11,12).

O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer - Tumor, node, metastases (AJCC/TNM) é recomendado para todos os pacientes com CDT devido sua utilidade em predizer o risco de mortalidade relacionada à doença. Inclui como variáveis a idade do paciente ao diagnóstico (dicotomizada em 55 anos), em conjunto com a classificação TNM (T: tamanho do tumor primário e presença de invasão extratireoidiana, N: número e localização de linfonodos metastáticos e M: metástases à distância). Os pacientes são classificados em quatro estágios, com diminuição progressiva da sobrevida quanto maior o estágio (7). A versão atual, publicada em 2018, classifica melhor os pacientes quanto ao risco de mortalidade relacionada à doença, fazendo com que a intensidade do tratamento adjuvante e o seguimento sejam mais adequados aos riscos da doença de base (13,14). Já a American Thyroid Association (ATA), propôs uma estratificação que prevê o risco de recorrência da doença, classificando os pacientes em baixo, intermediário ou alto risco, com base nas características histopatológicas, clínicas e moleculares (7).

O risco inicial de recorrência deve ser refinado durante o acompanhamento de acordo com a resposta ao tratamento. A esta nova modalidade de estratificação de risco deu-se o nome de “classificação dinâmica de risco” uma vez que o risco do paciente muda com o tempo, de acordo com novos dados que vão sendo obtidos ao longo do seguimento, classificando os pacientes em resposta excelente, resposta indeterminada, resposta bioquímica incompleta ou resposta estrutural incompleta (11). Previamente, nosso grupo demonstrou uma taxa de recorrência de apenas 2,8%, em um grupo de 357 pacientes com CDT classificados como livres de doença após o tratamento inicial. Nenhuma recidiva ocorreu por metástases à distância, após um seguimento mediano de 4 anos. Dessa forma, mudanças nas estimativas de risco com base na avaliação da resposta à terapia inicial permitem adequar a intensidade do acompanhamento dos pacientes com CDT (26).

Metástases à distância ocorrem em 7–23% dos pacientes com CDT e são localizadas principalmente nos pulmões e ossos (15). As metástases podem ser identificadas no momento inicial da doença ou durante o seguimento. O manejo dos pacientes com CDT metastático inclui: 1) excisão cirúrgica das lesões locorregionais,

2) radioiodoterapia (RIT) com I-131 para doença responsiva ao radioiodo (RAI), 3) radioterapia externa ou outras modalidades de terapia localizada, como ablação térmica, 4) terapia supressiva com levotiroxina (LT4) para doença sistêmica assintomática estável ou lentamente progressiva e 5) terapia com inibidores de tirosina-quinase (ITK) para doença macroscópica refratária e significativamente progressiva (7).

No estudo clássico de Durante et al. (2006), idade ao diagnóstico das metástases e extensão inicial da doença influenciaram a taxa de sobrevivência em 10 anos dos pacientes com CDT metastático. Essa taxa foi de 95% nos pacientes com menos de 40 anos de idade com metástases que não eram visíveis em radiografias ou micronodulares (< 1cm); 64% nos pacientes com mais de 40 anos e metástases micronodulares que não eram visíveis em radiografias ou naqueles com menos de 40 anos com metástases pulmonares macronodulares; e 14% nos pacientes com mais de 40 anos com metástases pulmonares macronodulares ou metástases ósseas múltiplas (9).

A RIT é o tratamento sistêmico de primeira linha em pacientes com doença metastática (7). Em torno de dois terços dos pacientes com metástases à distância terão doença ávida por radioiodo. Cerca de um terço dos pacientes alcançaram a remissão após uma atividade cumulativa média de 220 mCi de I-131. Resposta parcial e estabilização da doença podem ser obtidas, mas a cura é raramente alcançada nos outros dois terços dos pacientes (9, 17). É essencial reconhecer quando o tratamento com RAI não é mais benéfico a fim de evitar tratamentos desnecessários que podem levar a eventos adversos graves, como malignidade secundária (18).

O guideline atual da ATA e estudos mais recentes sobre o tratamento do CDT classificam os tumores refratários ao radioiodo (RAIR) de cinco maneiras: ausência de captação inicial do radioiodo pelo tecido tumoral metastático; tecido tumoral com perda da capacidade de concentrar radioiodo após evidência prévia de captação; pacientes com múltiplas lesões metastáticas com pelo menos uma lesão alvo que não mostra captação de radioiodo no rastreamento pós-terapia; doença metastática com progressão estrutural (12–16 meses após o tratamento) apesar de haver captação no rastreamento pós-terapia e progressão de doença metastática após RAI com atividade acumulada de pelo menos 600 mci (7, 16, 19).

Na prática clínica, existem alguns preditores clínicos de refratariedade ao

radioiodo, como: idade maior que 40 anos, tumores com histologia agressiva, invasão local, presença de metástases, captação de 18-fluorodeoxiglicose (18F-FDG) em PET-CT e ausência de captação de radioiodo, além do tempo de duplicação da Tg menor que 1 ano (10). No estudo de Durante et al. (2006), a taxa de sobrevida em 10 anos foi de 92% em pacientes com captação de I-131 que tiveram resposta completa após o tratamento, 29% em pacientes com captação de I-131 com doença persistente, e 10% naqueles sem qualquer captação inicial de I-131 (9).

Na maioria dos casos, pacientes com lesões à distância com baixa carga tumoral são acompanhados ativamente sem terapia adicional (21). Lesões estáveis e/ ou com progressão muito lenta, ou seja, nenhuma progressão dentro 12-16 meses, também podem ser seguidas com vigilância ativa. Exceção ocorre quando uma lesão está localizada perto de estruturas importantes e é provável que o paciente se torne sintomático, mesmo com uma taxa de crescimento muito pequena (22). É importante considerar o uso de tratamento sistêmico com ITK em pacientes com risco significativo de morbidade ou mortalidade devido à doença metastática progressiva, nos quais o benefício da terapia provavelmente supera os riscos e custos (7). A taxa de progressão da doença pode ser avaliada com o tempo de duplicação da concentração sérica de tireoglobulina (Tg), com exames de imagem usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) além da taxa de crescimento e tempo de duplicação do tumor (20).

A complexa decisão de iniciar a terapia sistêmica com ITK é baseada principalmente na extensão e progressão tumoral, além da presença de sintomas, localização da doença, contraindicações clínicas, preferência do paciente e da equipe assistente, com a devida consideração dos riscos de toxicidade da medicação (10). Inúmeros efeitos adversos (EA) podem ocorrer, impactando a qualidade de vida dos pacientes. Eventualmente, ajustes de dose ou interrupção temporária da medicação são necessários. Entre os EA mais frequentes estão a hipertensão arterial sistêmica, diarreia, fadiga, perda ponderal e síndrome mão-pé (16,19).

No Brasil, sorafenibe e lenvatinibe são os dois ITK disponíveis para CDT RAIR, que foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA). Dados de estudos multicêntricos, randomizados, duplo cegos, controlados por placebo de fase III, os ensaios DECISION e SELECT, respectivamente, demonstraram melhora significativa da sobrevida livre de

progressão em comparação com o placebo (16,19). No entanto, os estudos ainda não demonstraram benefício na sobrevida global, principalmente porque todos permitiram que os pacientes fizessem a transição para o braço do estudo com droga uma vez que eles documentaram a progressão (10).

Possíveis marcadores prognósticos de melhores resultados com ITK são: ausência de captação de ^{18}F -FDG nas lesões-alvo, doença metastática localizada apenas em pulmões e menor Tg durante o tratamento (23). A análise molecular pode auxiliar como fator prognóstico e, principalmente, orientar o uso de terapias-alvo. Dados do Cancer Genome Atlas Research demonstraram que os principais genes envolvidos na patogênese do CDT, em ordem decrescente, foram o BRAF, RAS, RET/PTC e NTKR (24). Recentes avanços no perfil molecular do CDT têm potencial de impactar significativamente a abordagem do diagnóstico e tratamento dos pacientes com CDT avançado, proporcionando assim, uma abordagem verdadeiramente personalizada (25).

2. JUSTIFICATIVA

O CDT é a neoplasia endocrinológica mais comum, e vem apresentando aumento na sua incidência nas últimas décadas, associado a evidências de aumento de mortalidade, principalmente nos casos de CPT avançado. Um manejo mais conservador se justifica para a maioria dos pacientes com CDT, já que apresentam um curso clínico indolente e com excelente prognóstico. Um pequeno grupo de pacientes apresenta metástases à distância, representando a causa mais frequente de morte relacionada ao câncer de tireoide, principalmente quando se tornam refratários ao radioiodo. Recentes avanços no cuidado dos pacientes com CDT avançado bem como modificações na sua epidemiologia e estadiamento, impõem que novos estudos sejam feitos na busca de fatores associados com maior risco de progressão da doença e pior prognóstico. Apesar da análise molecular auxiliar como fator prognóstico e, principalmente, orientar o uso de terapias direcionadas, esses testes ainda não estão amplamente disponíveis na prática clínica. A fim de otimizar a utilidade clínica e a relação custo-eficácia, o perfil molecular deve ser considerado no CDT quando há potencial de mudança de conduta e desfechos, complementando dados clinicopatológicos do seguimento. Com o presente estudo, buscamos caracterizar uma coorte de pacientes com CDT metastático à distância de dois centros de referência, na busca de fatores prognósticos para o comportamento tumoral e desfechos. Os resultados relatados poderão instigar novos estudos e promover debates e atualizações no manejo de pacientes com metástases à distância de CDT.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou as características clínicas e tumorais de pacientes com metástases à distância por CDT. Foram incluídos 154 pacientes (69,5% mulheres), com idade média ao diagnóstico de 55,9 ±15 anos e tempo médio de seguimento de 85,5 meses. Todos os pacientes foram submetidos à tireoidectomia total, exceto três (1,9%) considerados inoperáveis. A radioiodoterapia foi utilizada em 143 pacientes (92,9%), com dose total mediana de 300 mCi. Oitenta e sete casos (61,3%) foram classificados como CDT refratário ao radioiodo (RR), 53 (60,9%) identificados por ausência de captação ao RAI. Idade ao diagnóstico \geq 55 anos, invasão extratireoidiana, histologia agressiva incluindo CO, estadiamento TNM8 III/IV, metástases pulmonares e ósseas e grande volume de doença foram fatores de risco para CDT-RR. Esses fatores de risco também foram associados à progressão, que ocorreu em 57,1% dos pacientes. Evidenciamos que o prognóstico foi pior em pacientes com metástases refratária ao radioiodo, com uma taxa de sobrevida de 10 anos de 71,1% em pacientes doença iodorretratária e 83,3% em pacientes com doença iodossensível. Além disso, os pacientes com metástases à distância identificadas durante o seguimento (32,5%) foram mais classificados como CDT-RR e com progressão estrutural, sendo um fator prognóstico independente para progressão de metástase à distância. A taxa de sobrevida em 10 anos foi de 97,1% em pacientes que não tiveram progressão e de 59,4% em pacientes com progressão da doença metastática.

As principais limitações dos nossos dados incluem a taxa subestimada de mortalidade por perda de seguimento em um número considerável de pacientes e a natureza retrospectiva. Contudo, nossos dados cobrem um número considerável de pacientes durante um longo período de acompanhamento e refletem um cenário real de prática clínica em dois centros de referência.

O presente estudo contribui para a ampliação do conhecimento sobre a evolução clínica dos pacientes com CDT metastático. Destacamos a necessidade de estratégias de busca aprimoradas para detectar envolvimento metastático precoce e enfatizamos a importância de refinar estratégias de monitoramento e tratamento em pacientes com alto risco de desenvolver refratariedade ao radioiodo e progressão.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Hyuna et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-249. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Câncer de tireoide [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [cited 2021 Sep 01]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide>
3. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):538-551. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0068-3>
4. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33:27-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>
5. Ganly I, McFadden DG. Short review: genomic alterations in Hürthle cell carcinoma. *Thyroid*. 2019;29(4):471-479. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0088>
6. Bischoff LA, Ganly I, Fugazzola L, Buczek E, Faquin WC, Haugen BR, McIver B, McMullen CP, Newbold K, Rocke DJ, Russell MD, Ryder M, Sadow PM, Sherman E, Shindo M, Shonka DC Jr, Singer MC, Stack BC Jr, Wirth LJ, Wong RJ, Randolph GW. Molecular Alterations and Comprehensive Clinical Management of Oncocytic Thyroid Carcinoma: A Review and Multidisciplinary 2023 Update. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online January 11, 2024. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.4323>
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
8. Thyroid Cancer [Internet]. SEER Program 18 2011-2017 - Disponível em: <https://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Acesso em 01 set. 2021.

9. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2892-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
10. Vaisman F, Carvalho DP, Vaisman M. A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Dec;22(6):R301-10. Available from: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0300>
11. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1341–9. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0178>
12. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid.* 2011 Dec;21(12):1317-22. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.023>
13. Nava CF, Zanella AB, Scheffel RS, Maia AL, Dora JM. Impact of the updated TNM staging criteria on prediction of persistent disease in a differentiated thyroid carcinoma cohort. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):5–11. Available from: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000097>
14. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Masuoka H, Higashiyama T, Miya A. Subclassification of Tumor Extension and Nodal Metastasis in Papillary Thyroid Cancer to Improve Prognostic Accuracy of the Eighth Edition of the Tumor-Node- Metastasis Classification. *World J Surg.* 2020 Feb;44(2):336-345. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05120-w>
15. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR. Prognostic Indicators of Outcomes in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003 Aug;197(2):191-197. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(03\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(03)00332-6)
16. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C,

- Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
17. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Jan-Feb;61(1):81-89. Available from: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000245>
 18. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F & Pacini F 2014 Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2 356–358. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8)
 19. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO et al. 2015 Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 372 621–630. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
 20. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):176-188. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
 21. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M et al. 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19 1167–1214. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
 22. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh Q, Ehya H, Haymart M, Hoh C, Hunt JP et al. 2014 Thyroid carcinoma, version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 12 1671–1680. Available from: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0169>
 23. Treistman N, Nobre GM, Tramontin MY, da Silva GMW, Herchenhorn D, de Lima Araujo LH, de Andrade FA, Corbo R, Bulzico D, Vaisman F. Prognostic factors in patients with advanced differentiated thyroid cancer treated with multikinase inhibitors - a single Brazilian center experience. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Apr 29:2359. Available from: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000364>

24. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>
25. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 20;8:312. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00312>
26. Scheffel RS, Zanella AB, Antunes D, Dora JM, Maia AL. Low recurrence rates in a cohort of differentiated thyroid carcinoma patients: a referral center experience. *Thyroid*. Published online August 5, 2015. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0077>