



Marcadores tumorais e risco de recorrência para o câncer diferenciado de tireoide

Tumor markers and risk of recurrence for differentiated thyroid cancer

Marcadores tumorales y riesgo de recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides

Mairim Ira Silva Brugnoli Garrett¹, Diana Weil Pessôa Ramos¹

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura acerca dos marcadores tumorais e o risco de recorrência do câncer diferenciado de tireoide em pacientes adultos. **Revisão bibliográfica:** A dosagem de tireoglobulina (Tg) sérica é um exame com diversas limitações, o que pode determinar resultados falsamente baixos. Apesar disso, é um exame de fácil acesso e a utilização na prática clínica contribui para o rastreamento de recorrência ou persistência de CDT precocemente quando ainda não há presença de doença estrutural detectável em métodos de imagem. Após tratamento cirúrgico inicial todos os pacientes devem ser estadiados e estratificados quanto ao risco de recorrência para CDT com avaliações incluindo marcadores tumorais e quando necessário com realização exames de imagem para rastreamento de doença residual. **Considerações finais:** A tireoglobulina e a antitireoglobulina são marcadores tumorais com papel fundamental para seguimento de pacientes após tratamento cirúrgico de câncer de tireoide, entretanto, outras estratégias podem ser utilizadas para melhorar o rastreamento de doença estrutural de CDT, utilizando exames de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética, pesquisa de corpo inteiro com Iodo 313 e Pet Scan.

Palavras-chave: Câncer de tireoide, Biomarcador tumoral, Tireoglobulina.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on tumor markers and the risk of recurrence of differentiated thyroid cancer in adult patients. **Literature review:** Serum thyroglobulin (Tg) measurement is a test with several limitations, which can determine falsely low results. Despite this, it is an easily accessible test and its use in clinical practice contributes to early screening for recurrence or persistence of DTC when there is still no presence of structural disease detectable on imaging methods. After initial surgical treatment, all patients must be staged and stratified according to the risk of recurrence for DTC with assessments including tumor markers and, when necessary, imaging tests to screen for residual disease. **Final considerations:** Thyroglobulin and antithyroglobulin are tumor markers with a fundamental role in monitoring patients after surgical treatment of thyroid cancer. However, other strategies can be used to improve screening for structural DTC disease, using imaging tests such as computed tomography, MRI, full body research with Iodine 313 and Pet Scan.

Keywords: Thyroid cancer, Tumor biomarker, Thyroglobulin.

¹Hospital Universitário Federal do Amapá. Macapá – AP.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura sobre marcadores tumorales y el riesgo de recurrencia del cáncer diferenciado de tiroides en pacientes adultos. **Revisión de la literatura:** La medición de tiroglobulina (Tg) sérica es una prueba con varias limitaciones, que pueden determinar resultados falsamente bajos. A pesar de esto, es una prueba de fácil acceso y su uso en la práctica clínica contribuye a la detección temprana de recurrencia o persistencia del CDT cuando aún no hay presencia de enfermedad estructural detectable con métodos de imagen. Después del tratamiento quirúrgico inicial, todos los pacientes deben ser estadificados y estratificados según el riesgo de recurrencia del CDT con evaluaciones que incluyan marcadores tumorales y, cuando sea necesario, pruebas de imagen para detectar enfermedad residual. **Consideraciones finales:** La tiroglobulina y la antitiroglobulina son marcadores tumorales con un papel fundamental en el seguimiento de los pacientes después del tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides, sin embargo, se pueden utilizar otras estrategias para mejorar el cribado de la enfermedad estructural del CDT, utilizando pruebas de imagen como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y el cuerpo completo. Investigación con Yodo 313 y Pet Scan.

Palabras clave: Cáncer de tiroides, Biomarcador tumoral, Tiroglobulina.

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula com funções endócrinas bem estabelecidas localizada na região de base de pescoço. Responsável por produzir hormônios tireoidianos, essa glândula pode ser impactada por alterações associadas ao metabolismo e, ocasionar o desenvolvimento de patologias de origem benigna ou maligna, como as neoplasias. Considerado como o mais frequente dos tumores endócrinos malignos, o câncer tireoidiano corresponde a cerca de 1% de todas as neoplasias malignas registradas (GONÇALVES LF, et al., 2020).

Somente no ano de 2018, foram registrados 567 mil novos casos de câncer de tireoide em todo o mundo, ocupando a nona posição mundial entre as neoplasias, correspondendo a 3% de todos os casos. Em torno de 141 mil novos casos de tireoide e 35.575 mortes foram notificadas devido a neoplasia tireoidiana. Somente no Brasil, ainda no ano de 2018, foram registrados 748 óbitos por esse tipo de câncer, sendo mais frequente entre a população feminina (509 óbitos), quando comparado a população masculina (239 casos) (GONÇALVES LF, et al., 2020). O câncer em tireoide é mais comum em região de cabeça e pescoço e, afeta cerca de até três vezes mais a população feminina quando comparada a população masculina. É descrito ainda que, esta patologia é o terceiro tumor mais frequente entre mulheres residentes na Região Sudeste e na Região Nordeste, perdendo somente para o câncer de pele não melanoma. Os carcinomas diferenciados são os mais frequentes, sendo os papilíferos presentes entre 50% a 80% dos casos e os foliculares em 15% a 20% dos casos (VIANNA DM, et al., 2012).

O câncer de tireoide é considerado como a quarta neoplasia mais comum entre mulheres brasileiras, especialmente devido ao carcinoma papilífero. Essa patologia pode ser classificada em cânceres de tireoide diferenciados, representados por tumores papilíferos e foliculares, em não diferenciados, representados por tumores anaplásicos e por neoplasias medulares. Estatisticamente, há maior frequência no diagnóstico registrado é de tumores de origem papilífera, seguido de tumores foliculares. Estima-se que, os tumores tireoidianos apresentam bom prognóstico quando tratados adequadamente, com uma sobrevida de até 95% para carcinomas papilíferos, 77% para carcinomas foliculares e 85% para carcinomas medulares. Essa tendência não é percebida em relação aos tumores anaplásicos pois, apresentam maiores taxas de letalidade (BASTOS NETO BC, et al., 2019).

A avaliação do paciente em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento para o câncer de tireoide, considera o histórico familiar deste tipo de neoplasia, exposição a radiações, gênero feminino e ainda, histórico pessoal de nódulos tireoidianos. São considerados ainda como fatores de risco importantes, os hábitos deletérios a vida, como o tabagismo e etilismo. Além disso, poluição ambiental, obesidade, exposições

hormonais na infância e excesso de radiação cervical na infância também são fatores de risco amplamente aceitos. Nódulos suspeitos são observados a partir do exame de Ultrassonografia de tireoide e são consideradas como características que indicam Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) a presença microcalcificações, ecogenicidade, tamanho maior que 1,0 cm (um centímetro), contornos irregulares e localização de fluxo sanguíneo (HAUGEN BR, et al., 2015; TESSLER FN, et al., 2017).

Para o diagnóstico, são observadas imagens nodulares em exame de imagem ultrassonográfico e realizada análise anatomopatológica do conteúdo aspirado por meio da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). O tratamento cirúrgico é o tratamento inicial de escolha e, de acordo com o estadiamento (por meio de análise de laudo anatomopatológico e imuno-histoquímica) se estabelece o risco de recorrência da doença. A iodoterapia também pode ser indicada, entretanto, nem todos os pacientes diagnosticados com câncer de tireoide irão necessitar desta abordagem, como é o caso de pacientes com câncer de baixo risco com tireoglobulina negativa em pós operatório (BASTOS NETO BC, et al., 2019).

Nessa perspectiva, pacientes diagnosticados com Câncer Diferenciado de Tireoide (CDT), normalmente, apresentam bom prognóstico, principalmente aqueles com baixo risco, com uma taxa de recorrência em torno de 2,8% após terapia curativa inicial. Apesar disso, alguns pacientes podem apresentar recorrência do tumor e, a probabilidade após a ressecção depende de diversos fatores, sendo essencial o acompanhamento a longo prazo (XÚ Y, et al., 2019).

O CDT é considerado o mais comum câncer tireoidiano e, a PAAF é o método considerado mais eficaz para o diagnóstico desse tipo de lesão antes do procedimento cirúrgico. Apesar disso, a experiência do operador na realização e análise dos resultados da PAAF podem impactar na precisão do exame. Nesse caso, fatores prognósticos tornam-se fundamentais na identificação e caracterização dos nódulos tireoidianos. Os principais biomarcadores utilizados para a avaliação dos nódulos em tireoide são RET/PTC, RAS, BRAF e a tireoglobulina sérica (Tg sérica). Assim, este estudo teve como objetivo investigar a literatura acerca da importância de marcadores prognósticos no câncer diferenciado de tireoide em pacientes adultos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

É comum que, os pacientes com CDT se apresentem com nódulos tireoidianos ou com bócio e, estão entre os carcinomas com mais altas taxas de cura entre os diagnosticados. Em torno de 80% dos pacientes são curados já no tratamento inicial, 20% irão apresentar recorrência da doença e em torno de 5% a 10% desenvolverão metástase para outros tecidos. Em estudo descritivo realizado com 50 pacientes diagnosticados com CDT, foi observado que, 92% da amostra era composta por mulheres com idade média em torno de 48,5 anos. Além disso, foram registradas prevalências de carcinoma papilífero em 92% e de carcinoma folicular em 8%. Cerca de 24% dos indivíduos apresentavam evidência de doença ativa e, o hipoparatiroidismo ocorreu em 20% deles, sendo que em 8% ocorreu permanentemente (GOLBERT L, et al., 2005; DALTROZO JB, et al., 2010).

A recorrência tumoral pode ser compreendida como sinais que possam evidenciar o retorno da doença cerca de 6 a 12 meses após o indivíduo ter recebido o tratamento inicial. Para pacientes diagnosticados com CDT, a recorrência ocorre em torno de 5% a 30% dos indivíduos. Em estudo analítico observacional realizado com 34 pacientes com CDT, foi observado que, o subtipo mais comum encontrado foi o papilífero, presente em 94,11% dos indivíduos, seguido de folicular, presente em apenas 2 pacientes. Todos os pacientes foram abordados cirurgicamente e, foram encontradas extensões extratireoidianas em quatro pacientes (11,76%). Cerca de 55,88% foram submetidos a iodoterapia em doses entre 100 e 150mCi (MILHOMEM E, et al., 2019; VARANDAS VM, et al., 2007).

Os autores discutiram o risco de recorrência tumoral nos pacientes analisados no momento do diagnóstico. Cerca de 73,4% do total da amostra apresentaram risco baixo ou muito baixo para recorrência do CDT, 17,64% apresentaram risco intermediário e cerca de 5,88% dos pacientes apresentou um alto risco de recorrência. Foi descrito ainda que, um dos pacientes com risco de recorrência intermediário foi diagnosticado com carcinoma papilífero agressivo de células altas. Além disso, uma paciente apresentou recidiva da doença

após 10 anos do diagnóstico em região de linfonodos cervicais e, duas pacientes apresentaram recidiva após 3 anos de diagnóstico da neoplasia primária (MILHOMEM E, et al., 2019). A maioria dos pacientes com CDT evoluem bem quando são tratados de forma adequada, entretanto, alguns pacientes podem apresentar recidivas e, não responderem aos tratamentos convencionais. Diferenciar e identificar os pacientes que se beneficiam de condutas mais agressivas é essencial para minimizar condutas e exposições a tratamentos desnecessários. Outrossim, é essencial ainda categorizar o risco de persistência da doença a partir do tamanho do tumor, da presença e extensão de invasões extra tecidos tireoidianos, presença de metástases linfonodais e também de metástases a distância (ROSÁRIO PW, et al., 2013).

Pacientes identificados como baixo risco de recorrência possuem CDT intra-tireoidiano ≤ 5 micrometastases linfonodais ($< 0.2\text{cm}$), pacientes de risco intermediário são identificados com extensão extra-tireoidiana > 5 linfonodos, $< 3\text{cm}$, invasão vascular mínima e histologia agressiva. E os pacientes com alto risco de recorrência possuem extensão extra-tireoidiana grosseira, ressecção tumoral incompleta, linfonodos $\geq 3\text{cm}$, invasão vascular extensa e metástase à distância.

Após a realização do procedimento cirúrgico, o principal objetivo é a detecção precoce da doença recorrente ou persistente e, esse monitoramento deve ser realizado por meio de exames clínicos, exame laboratorial (medida sérica de tireoglobulina) e exames de imagem, como rastreamento corporal total com radioiodo. A individualização dos casos é essencial e a conduta deve ser específica para cada paciente, de acordo com as necessidades do momento. Assim, outros métodos diagnósticos podem ser adicionados, como a Tomografia Computadorizada (TC), a radiografia de tórax e o PET Scan (GOLBERT L, et al., 2005).

Marcadores tumorais

A tireoglobulina é caracterizada com uma glicoproteína sintetizada apenas por células foliculares normais ou neoplásicas. Essa glicoproteína é identificada ainda como um grande polímero proteico de 660kDa produzido por células foliculares da tireoide. Além disso, a tireoglobulina é parte integrante do hormônio tireoidiano. Dessa forma, na ausência de tecido tireoidiano saudável, a tireoglobulina é considerado como um marcador sensível e específico da presença de câncer de tireoide. Em pacientes com ablação total de tireoide, os níveis de Tg devem ser indetectáveis e, quando são percebidos, indicam recorrência ou persistência de tumor. A medição do marcador Tg tem um valor preditivo negativo em torno de 99% quando indetectável e é obtida após a supressão de quatro semanas do hormônio tireoidiano. Nessa perspectiva, todos os pacientes em seguimento por CDT devem ter medições de Tg sem supressão hormonal para controle da ausência da doença após 3 a 6 meses do tratamento inicial (GOLBERT L, et al., 2005; BÍLEK R, et al., 2020; COSCIA F, et al., 2020).

Para o diagnóstico de recidiva tumoral, pacientes de baixo risco podem ter uma medida de Tg quando for realizada ablação com iodo e repetida 6 a 12 meses sem supressão hormonal, podendo relacionar seus valores a doença persistente ou recorrente. Entretanto, para detectar a recidiva tumoral, é importante realizar a medição da Tg em vigência de terapia supressiva com T4 e esse, possui uma sensibilidade diagnóstica de apenas 82% (GOLBERT L, et al., 2005; PRPIC M, et al., 2018).

Haugen BR, et al. (2016) afirmam que, para pacientes com neoplasia de tireoide de alto risco recomenda-se supressão de TSH abaixo de 0,1 mU/L e para risco intermediário supressão inicial de 0,1-0,5 mU/L. Já para pacientes de baixo risco e que foram submetidos à ablação, com níveis séricos de Tg indetectáveis, o TSH pode ser mantido em extremidade inferior do intervalo de referência, em uma faixa entre 0,5-2 mU/L; para pacientes de baixo risco submetidos à ablação e com níveis séricos de Tg baixos, o TSH pode ser mantido abaixo ou ligeiramente abaixo do limite inferior do normal. É importante destacar ainda que, para pacientes com baixo risco que são submetidos à lobectomia, o TSH pode ser mantido na faixa de referência média a inferior (0,5-2 mU/L) e, se os pacientes puderem manter o TSH nesta faixa-alvo, a terapia com hormônio tireoidiano pode não ser necessária (HAUGEN BR, et al., 2016).

Em estudo comparativo, Geus-Oei L, et al. (2002) relataram a sensibilidade da cintilografia diagnóstica com Iodo Radioativo e dosagem sérica de tireoglobulina para detecção de tumor em pacientes com recorrência comprovada de metástase. Foram incluídos 55 pacientes no estudo e foi observado que, ao

comparar a sensibilidade da medida de Tg associado a Rastreamento Corporal Total (RTC) com Iodo Radioativo e, o resultado foi de 95% de sensibilidade em vigência de reposição hormonal e de 100% sem a instituição do tratamento. Ou seja, os valores de Tg aumentaram de forma significativa após a retirada do hormônio tireoidiano (GEUS-OEI L, et al., 2002; QIN J, et al., 2015). A sensibilidade funcional da Tg é caracterizada como a menor concentração de Tg que um ensaio pode medir de forma a ser considerada confiável e consistente em condições biológicas e clínicas adequadas com coeficiente de variação abaixo do valor de 20%. Para aumentar a sensibilidade da Tg sérica na detecção da recorrência do CDT, os níveis podem ser medidos enquanto ocorre estímulo do Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH). Essa estimulação pode ser realizada por meio da administração de TSH humano recombinante ou da retirada do hormônio tireoidiano

Nessa perspectiva, a dosagem de tireoglobulina (Tg) sérica é um exame com diversas limitações, como ausência de padrão internacional, variação interensaio acima do desejável, possibilidade de valores baixos em pacientes com concentrações muito altas de Tg e ainda, presença de anti-Tireo no soro, o que pode determinar resultados falsamente baixos. Assim, esse teste é considerado de sensibilidade e especificidade relativamente baixas para diagnósticos de malignidades associadas a tireoide. Entretanto, em pacientes com baixo risco de recorrência e em uso de Iodo Radioativo, a Tg poderia ter sua função de especificidade para detecção precoce de metástases por meio da pesquisa de corpo inteiro (PCI) melhorada (ROSÁRIO PW, et al., 2013). Rocha SC, et al. (2021) discutiram em revisão sistemática e metanálise a função da tireoglobulina sérica em pacientes com câncer diferenciado de tireoide. Os autores afirmam que, a Tg é uma forma de armazenamento de tiroxina e triiodotironina e que, as limitações associadas a dosagem sérica desse marcador estão associadas a alta prevalência de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) e também a variabilidade entre os testes.

Apesar da presença dessas fragilidades, a dosagem sérica de Tg sérica em pacientes com CDT é de fundamental importância pois, seus valores são capazes de fornecer informações valiosas acerca da existência ou não de doença em processo metastático, recorrente ou residual. Outrossim, os níveis séricos de Tg podem auxiliar ainda na avaliação da remissão livre da doença em diversos momentos do curso do tratamento. Esse teste pode ser realizado utilizando-se um ensaio sensível, de preferência o mesmo ensaio para cada amostra coletada. Naqueles pacientes que realizaram tireoidectomia e ablação de tecido tireoidiano e que possuem anticorpos anti-Tg, as concentrações séricas de Tg isoladamente não podem ser utilizadas como marcador para detecção de doença persistente ou recorrente. Entretanto, os anticorpos séricos Tg e anti-Tg devem ser medidos em pacientes sem anticorpos Tg devido ao fato que a recorrência do CDT pode ser percebida por um aumento nesses anticorpos com ou sem um aumento proporcional na Tg sérica (ROCHA SC, et al., 2021; LI S, et al., 2022).

Haugen BR, et al. (2016) afirmam que, a probabilidade de recorrência ou de persistência do CDT após o tratamento com ressecção completa do tumor depende de diversos aspectos e, todos os pacientes devem ser submetidos a ultrassonografia de pescoço e exames laboratoriais com coleta de Tg sérico e antitireoglobulina após cerca de 6 a 18 meses do tratamento inicial. Para aqueles pacientes com risco de recorrência alto, é aconselhável que seja realizado análise com exames de imagem mesmo que os níveis séricos de Tg permaneçam indetectáveis, pois essa não detecção pode ocorrer devido a diferenciação de qualquer tecido tumoral residual.

Outrossim, os autores discutem ainda que, o tipo de doença persistente varia de acordo com a estratificação de risco inicial, sendo que, cerca de 70% a 80% da doença persistente em pacientes classificados como baixo risco manifestam com níveis séricos anormais de Tg (Tg suprimida ou estimulada > 1ng/mL) sem sinais de identificação estrutural da doença. Entretanto, cerca de 29% a 51% dos pacientes classificados como risco intermediário e 19% a 21% de pacientes com alto risco são classificados como apresentando doença persistente apenas devido às anormalidades bioquímicas. Dessa forma, pacientes com baixo risco parecem apresentar maior RR de tireoglobulina isolada (HAUGEN BR, et al., 2016).

Os pacientes submetidos à tireoidectomia total e ablação total com radioiodo devem ainda ser acompanhados e classificados em categorias de resposta ao tratamento. Pacientes que possuem excelente

resposta, apresentam exame de imagem negativo e Tg suprimida < 0,2 ng/mL ou Tg estimulada por TSH < 1ng/mL com cerca de 1% a 4% de recorrência. Pacientes com resposta bioquímica incompleta possuem exames de imagem negativa e Tg suprimida \geq 1ng/mL ou aumento dos níveis dos anticorpos anti-Tg, cerca de 20% desses pacientes desenvolvem doença estrutural (HAUGEN BR, et al., 2016). Há ainda os pacientes que apresentam resposta estrutural incompleta, nesses casos existe evidência estrutural ou funcional de doença com qualquer nível de Tg com ou sem a presença de anticorpos anti-Tg. Cerca de 50% a 85% dos pacientes continuam a ter a doença de forma persistente apesar da terapia adicional instituída.

Os pacientes com resposta indeterminada são aqueles identificados com achados inespecíficos em exames de imagem, Tg não estimulada detectável, mas < 1ng/mL, Tg estimulada detectável, mas < 10ng/mL ou com a presença de anticorpos anti-Tg estáveis ou em declínio na ausência de doença estrutural ou funcional. Nessa perspectiva, a Tg deve ser realizada pois a sua utilização na prática clínica auxilia no rastreamento de recorrência e persistência de CDT de forma precoce, mesmo quando não há a presença de doença estrutural identificada em exames de imagem. Além disso, é um exame considerado de baixo custo e fácil acesso (SPENCER C, et al., 2013).

O risco de doença recorrente ou persistente aumenta à medida que a Tg pós-operatória aumenta e, altos valores desse marcador estimulado está associado a pior sobrevida. Já valores de Tg estimulada em pós-operatório com valores abaixo de 1-2ng/mL são considerados como fortes preditores de remissão da doença. Assim, a Tg sérica pós-operatória fornece informações importantes em relação a probabilidade de atingir remissão ou de apresentar recorrência ou persistência da doença a terapia inicial instituída (KINSCHOT CMJ, et al, 2022; HAUGEN BR, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora se trate de um tumor maligno, o carcinoma diferenciado de tireoide apresenta boas taxas de cura e baixas taxas de recorrência. O grande desafio no acompanhamento desses pacientes é identificar precocemente persistência e a recorrência da doença e, para isso, é importante compreender, além do estilo de vida do paciente e dos fatores de risco associados que, a presença de marcadores tumorais em ascensão pode indicar a recorrência ou persistência da doença de forma precoce. A tireoglobulina e a antitireoglobulina são marcadores que possuem limitações importantes, entretanto, estratégias podem ser utilizadas para melhorar o diagnóstico da recorrência de CDT, como a adição de testes de pesquisa de corpo inteiro. Além disso, apesar das limitações descritas, é um exame de fácil acesso, baixo custo, e a utilização na prática clínica contribui para o rastreamento de recorrência ou persistência de CDT precocemente quando ainda não há presença de doença estrutural detectável em métodos de imagem. Os pacientes após a instituição do tratamento para CDT, devem ser acompanhados levando-se em consideração as possibilidades de evolução favorável e desfavorável.

REFERÊNCIAS

1. BASTOS NETO BC, et al. Incidência do câncer de tireoide na população brasileira, 2006 a 2015. *Revista da AMRIGS*. 2019; 63(3): 307-312.
2. BÍLEK R, et al. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol Res*. 2020; 69(2): 225-236.
3. COSCIA F, et al. The structure of human thyroglobulin. *Nature*. 2020; 578(7796): 627-630.
4. DALTROZO JB, et al. Perfil dos pacientes com câncer diferenciado de tireoide em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário de Florianópolis. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2010; 39(2); 68-71.
5. FOURNIER DM, et al. Second Primary Malignancies in Cancer Survivors. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2018; 14(4): 238-244.
6. GEUS-OEI L, et al. Sensitivity of 123I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(6): 768-74.

7. GOLBERT L, et al. Carcinoma diferenciado de tireoide: avaliação inicial e acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(5): 701-710.
8. GONÇALVES LF, et al. Efetividade da alimentação na prevenção do câncer de tireoide: Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2020; 66(4): 1-8.
9. HAUGEN BR, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1-133.
10. KINSCHOT CMJ, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies: assay-dependent management consequences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2022; 60(5): 756-765.
11. LI S, et al. The Role of Thyroglobulin in Preoperative and Postoperative Evaluation of Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol.* 2022; 13:1-12.
12. MILHOMEM E, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide em seguimento em ambulatório de endocrinologia. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2019; 17(2): 90-2.
13. PRPIC M, et al. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer- clinical considerations. *Acta Clin Croat.* 2018; 57(3): 518-527.
14. QIN J, et al. High Thyroglobulin Antibody Levels Increase the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dis Markers.* 2015; 2015: 1-7.
15. ROCHA SC, et al. O papel da tireoglobulina sérica no câncer diferenciado de tireoide. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.* 2021; 36(1): 72-77.
16. ROSÁRIO PW, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 3(57): 1-25.
17. SPENCER C, et al. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27(5): 701-712.
18. TESSLER FN, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017; 14(5): 587-595.
19. VARANDAS VM, et al. Repercussão clínica da reclassificação dos carcinomas diferenciados de tireoide de acordo com a 6ª edição do TNM. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(5): 1-7.
20. VIANNA DM, et al. The histological rarity of thyroid cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012; 78(2): 48-51.
21. XÚ Y, et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine.* 2019; 98(45): 1-9.