



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

JULIANA CHAVES GARCIA

IMPACTO DA FAIXA ETÁRIA NAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E NA  
RESPOSTA AO TRATAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE NA  
INFÂNCIA

IMPACT OF AGE ON TUMOR CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES  
IN PEDIATRIC DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

CAMPINAS

2024

JULIANA CHAVES GARCIA

IMPACTO DA FAIXA ETÁRIA NAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E NA  
RESPOSTA AO TRATAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE NA  
INFÂNCIA

IMPACT OF AGE ON TUMOR CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES  
IN PEDIATRIC DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração de Clínica Médica.

Master's dissertation submitted to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science, with a concentration in Internal Medicine.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA JULIANA CHAVES GARCIA, E ORIENTADA PELA  
PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Patrícia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

G165i Garcia, Juliana Chaves, 1992-  
Impacto da faixa etária nas características histopatológicas e na resposta ao tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide na infância / Juliana Chaves Garcia. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma diferenciado de tireoide. 2. Criança. 3. Faixas etárias. 4. Resultado do tratamento. I. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações complementares

**Título em outro idioma:** Impact of age on tumor characteristics and treatment outcomes in pediatric differentiated thyroid carcinoma

**Palavras-chave em inglês:**

Thyroid neoplasms

Children

Age groups

Treatment outcome

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann [Orientador]

Heraldo Mendes Garmes

Rossana Corbo Ramalho de Mello

**Data de defesa:** 12-12-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0007-6973-6197>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1117924508811219>

---

## **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**JULIANA CHAVES GARCIA**

---

**ORIENTADOR: PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN**

---

### **MEMBROS TITULARES:**

**1. PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN**

**2. PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES**

**3. PROFA. DRA. ROSSANA CORBO RAMALHO DE MELLO**

---

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 12/12/2024**

---

## AGRADECIMENTOS

À *Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann* pela inspiração que representa na área de patologias tireoidianas e por sua orientação, paciência e suporte ao longo de todas as fases desta dissertação. Sua dedicação e prontidão foram essenciais para me guiar com excelência no caminho científico;

Ao meu pai *José Gilson Guarnieri Garcia* por não medir esforços para me proporcionar a melhor educação desde cedo, meu grande incentivador e quem me ensinou o valor da disciplina e da dedicação no trabalho;

À minha mãe *Ana Beatriz Chaves*, meu alicerce, pelo apoio integral em todas as minhas escolhas, quem me ensinou a nunca desistir dos meus sonhos e o meu grande exemplo de superação e amor incondicional;

Ao meu querido irmão *Guilherme Chaves Garcia (in memorian)*, por ter cumprido o seu papel de irmão mais velho com excelência, me ensinou desde cedo sobre bondade, simplicidade e riso fácil, essa conquista também é sua;

Ao meu noivo *Marcello Bertoldi Sanchez Neves*, por ser o meu maior parceiro nos últimos anos, por estar sempre presente e por acreditar no meu potencial, me incentivando a ser melhor a cada dia. Meu exemplo de dedicação à família e à profissão.

Aos meus professores do ensino fundamental e médio, do cursinho pré-vestibular, da graduação, das residências de Clínica Médica e de Endocrinologia e Metabologia e da pós-graduação, por todos os ensinamentos teóricos e práticos;

A todos os pacientes e voluntários pela confiança depositada em nossa equipe e pela disposição em contribuir com a pesquisa;

À UNICAMP e ao programa de pós-graduação, pela oportunidade e por todo o suporte oferecido ao longo desta trajetória acadêmica

Essa conquista só foi possível graças ao apoio e à presença de cada um de vocês.

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é uma doença rara na infância e adolescência, representando 0,5% a 3% das neoplasias malignas nesta faixa etária. No entanto, apesar de ser uma condição rara, sua incidência vem aumentando significativamente nas últimas 2 décadas, sendo o câncer do sistema endócrino mais comum em crianças e adultos jovens, bem como a terceira neoplasia sólida mais frequente nesta faixa etária. As diferenças comportamentais existentes entre os CDT na infância e nos adultos chamam a atenção, sendo que o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) tende a se apresentar na faixa etária pediátrica como uma doença avançada já ao diagnóstico, com maiores taxas de recorrência e de persistência da doença, além de maiores taxas de extensão extracapsular (50% versus 30%), de envolvimento linfonodal regional (80% versus 50%), de metástase à distância (30% versus 5%) e de doença multifocal (65% versus 38%) quando comparado a população adulta. A relação entre a idade do paciente e o comportamento do CDT não está claramente definida na literatura e o limite de idade é arbitrário entre os estudos, além disso, existe uma tendência em se utilizar dados obtidos em adultos para o manejo do CDT em crianças, ferindo as peculiaridades clínicas da doença nesta faixa etária. O objetivo deste estudo foi analisar e comparar as características clínico-epidemiológicas e sua repercussão na evolução do CDT em crianças, considerando diferentes grupos etários.

**Métodos:** Estudo longitudinal retrospectivo baseado em análise de prontuários médicos de pacientes acompanhados no Serviço de Neoplasias Tireoidianas da Divisão de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre os anos de 1990-2022. Foram incluídos 77 participantes com diagnóstico de CDT até os 21 anos, os quais foram distribuídos em três faixas etárias: 9 pacientes com diagnóstico até 10 anos, 39 pacientes com diagnóstico entre 11 e 18 anos e 29 pacientes entre 19 e 21 anos. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica periódica, avaliação de tireoglobulina sérica (Tg), de anticorpo antitireoglobulina (ACTG), de hormônio estimulador da tireoide (TSH), de tiroxina livre (T4L), além de avaliação ultrassonográfica cervical anual. Dados clínico-epidemiológicos e o seu significado na evolução da doença foram analisados e comparados em relação às diferentes faixas etárias apresentadas.

**Resultados:** Houve associação entre pacientes diagnosticados antes dos 10 anos com características tumorais como extensão extratireoidiana, metástases em linfonodos regionais, maiores valores de Tg estimulada na pesquisa de corpo inteiro (PCI) diagnóstica e sob supressão do TSH na última avaliação, além de metástases pulmonares detectadas na PCI diagnóstica e na PCI pós dose de radioiodo. A análise da distribuição dos achados obtidos na PCI após a administração da dose de radioiodo mostrou que houve diferença significativa entre todas as faixas etárias ( $p=0,0029$ ). O tempo de diagnóstico foi identificado como um fator associado à resposta excelente nas faixas etárias até 18 anos e até 21 anos. No subgrupo de pacientes com até 18 anos não foram encontrados fatores associados às respostas dinâmicas durante os 1º, 3º e 5º anos de acompanhamento com a persistência/recorrência de doença. Já no subgrupo de pacientes com até 21 anos, observou-se que apresentar uma resposta estrutural incompleta no 3º ano de acompanhamento aumentou em 5,5x a probabilidade de uma doença recorrente ou persistente, sendo esse risco 32,6x maior caso esse achado fosse encontrado no 5º ano de acompanhamento.

**Conclusão:** Características mais agressivas do tumor foram observadas em indivíduos mais jovens, que também receberam um tratamento mais rigoroso, entretanto, não houve diferença quanto a resposta ao tratamento e o estado de doença na última avaliação, em livre ou recorrência/persistência, ao comparar os diferentes grupos etários. Ao se avaliar todos os pacientes com diagnóstico de CDT até os 21 anos de idade, identificamos que as respostas obtidas no 3º e no 5º ano após tratamento se evidenciaram como fatores associados à persistência/recorrência da doença na última avaliação, mas não nos pacientes com diagnóstico até 18 anos, o que representa uma diferença relevante ao se considerar o comportamento do tumor na definição da faixa etária pediátrica para o carcinoma tireoidiano.

**Palavras-chaves:** Neoplasias da Glândula Tireóide; Crianças; Grupos etários; Resultado do tratamento.

## ABSTRACT

**Purpose:** Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is a rare disease in childhood and adolescence, accounting for 0,5% to 3% of malignant neoplasms in this age group. However, despite being a rare condition, its incidence has increased significantly over the past two decades, making it the most common endocrine system cancer in children and young adults, as well as the third most frequent solid tumor in this age group. The behavioral differences between pediatric and adult DTCs are noteworthy, as pediatric papillary thyroid carcinoma (PTC) tends to present as advanced disease at diagnosis, with higher recurrence and persistence rates, as well as greater rates of extracapsular extension (50% versus 30%), regional lymph node involvement (80% versus 50%), distant metastasis (30% versus 5%), and multifocal disease (65% versus 38%) compared to the adult population. The connection between patient age and differentiated thyroid carcinoma (DTC) behavior is not well established in the literature, and the age thresholds are set arbitrarily in various studies. Additionally, there is a tendency to use adult-derived data in the management of pediatric DTC, overlooking the clinical peculiarities of the disease in this age group. This study aimed to evaluate and compare the clinical and epidemiological characteristics of pediatric DTC and their impact on disease progression in different age groups.

**Methods:** A retrospective longitudinal study based on the analysis of medical records of patients followed at the Thyroid Neoplasms Service of the Endocrinology Division at the Hospital de Clínicas, University of Campinas (UNICAMP), between the years 1990-2022. A total of 77 patients diagnosed with DTC aged 21 and younger were selected and categorized into different age groups: up to 10 years, 11 to 18 years, and 19 to 21 years. Our sample included 9 participants diagnosed before the age of 10, 39 participants diagnosed between the ages of 11 and 18, and 29 participants diagnosed between 19 and 21 years old. The patients underwent regular clinical evaluations, serum thyroglobulin (Tg) assessments, anti-thyroglobulin antibody (TgAb) tests, thyroid-stimulating hormone (TSH) measurements, free thyroxine (FT4) tests, as well as annual cervical ultrasound evaluations. Clinical and epidemiological data, along with their significance in disease progression, were analyzed and compared across the different age groups presented.

**Results:** Patients diagnosed before the age of 10 were associated with tumors exhibiting extrathyroidal extension, regional lymph node metastasis, higher stimulated thyroglobulin (Tg) levels in the diagnostic whole-body scan (WBS) and under TSH suppression during the last evaluation, as well as pulmonary metastasis detected in the diagnostic WBS and post-radioiodine dose WBS. The analysis of the distribution of findings in the post-radioiodine WBS showed that all age groups differed from one another ( $p=0,0029$ ). The time to diagnosis was recognized as a factor associated with an excellent response in the subgroups up to 18 years and up to 21 years. In the subgroup of patients up to 18 years old, no factors were identified that were linked to dynamic responses during the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> years of follow-up and disease persistence or recurrence. In the subgroup of patients up to 21 years, it was observed that having an incomplete structural response in the 3<sup>rd</sup> year of follow-up increased the chance of having persistent or recurrent disease by 5.5 times, and by 32.6 times if this finding was observed in the 5<sup>th</sup> year of follow-up.

**Conclusion:** Younger patients showed more aggressive tumor characteristics and received more intensive treatment; nevertheless, the treatment response and disease status at the final evaluation – whether disease-free or with recurrence/persistence – were comparable between the different age groups. The responses obtained in the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> years after treatment were identified as factors associated with disease persistence/recurrence at the last evaluation in patients up to 21 years old, but not in those diagnosed up to 18 years old. This distinction is important when taking tumor behavior into account for defining the pediatric age group in thyroid cancer.

**Key words:** Thyroid Neoplasms; Child; Age Groups; Treatment Outcome.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ACTG:** Anticorpo anti-tireoglobulina

**AJCC/TNM:** American Joint Committee on Cancer / Tumor-Node-Metastasis

**ATA:** American Thyroid Association

**CDT:** carcinoma diferenciado de tireoide

**CFT:** carcinoma folicular de tireoide

**CPT:** carcinoma papilífero de tireoide

**ETA:** European Thyroid Association

**FDA:** Food and Drug Administration

**131I:** iodo-131

**M:** metástase à distância

**mCi:** milicurie

**N:** metástase linfonodal

**NCDB:** National Cancer Database

**PAAF:** punção aspirativa por agulha fina

**PCI:** pesquisa de corpo inteiro

**PET-CT:** tomografia computadorizada por emissão de prótons

**RBI:** resposta bioquímica incompleta

**RE:** resposta excelente

**REI:** resposta estrutural incompleta

**RI:** resposta indeterminada

**RIT:** radioiodoterapia

**SLD:** sobrevida livre de doença

**T:** tumor primário

**TC:** tomografia computadorizada

**Tg:** Tireoglobulina

**TNM:** tumor-node-metastasis

**TSH:** hormônio tireoestimulante

**T4L:** tiroxina livre

## SUMÁRIO:

1. Contextualização do problema.....	13
2. Introdução.....	14
a. Diagnóstico e Classificação.....	19
b. Tratamento inicial.....	25
c. Acompanhamento.....	28
3. Justificativa.....	30
4. Objetivos.....	31
a. Objetivo primário.....	31
b. Objetivos secundários.....	31
5. Métodos.....	32
a. Desenho do estudo e pacientes.....	32
b. Caracterização da amostra, do acompanhamento e do desfecho.....	34
c. Análise estatística.....	35
6. Resultados.....	36
a. Características demográficas dos pacientes com CDT diagnosticados na infância.....	36
b. Características tumorais dos pacientes com CDT diagnosticados na infância.....	38
c. Estratificação tumoral pós-operatória em pacientes com CDT diagnosticados na infância.....	39
d. Características do tratamento e de evolução dos pacientes com CDT diagnosticados na infância.....	41
e. Fatores associados a persistência/recorrência tumoral de acordo com a faixa etária.....	44
7. Discussão.....	46
8. Conclusão.....	50
9. Referências.....	51
10. Anexos.....	55
a. Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	55
b. Anexo 2. Parecer Consubstanciado CEP.....	58

c. Anexo 3. Publicação.....	66
-----------------------------	----

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

O câncer diferenciado de tireoide (CDT) é reconhecido como a neoplasia endócrina mais comum na faixa etária pediátrica. Nos Estados Unidos, a ocorrência de novos casos de câncer de tireoide em indivíduos com menos de 20 anos corresponde a cerca de 1,8% de todas as malignidades tireoidianas. Embora raro, é nítido o aumento na sua incidência ao longo do tempo.

Diretrizes pediátricas específicas são necessárias para o melhor entendimento da doença, tendo em vista que as características patológicas, moleculares e clínicas nesta faixa etária são diferentes em comparação com os adultos, incluindo o maior acometimento de linfonodos regionais, de metástases pulmonares e de extensão extratireoidiana. Apesar disso, a mortalidade específica por doença a longo prazo é inferior a 2%.

Identificar indivíduos com maior risco de prognóstico desfavorável é um grande desafio na prática médica. Compreender as diferenças existentes pode ser crucial para garantir desfechos favoráveis, mesmo nos casos de doença avançada.

## 2. INTRODUÇÃO

O câncer representa uma ameaça à saúde pública, sendo uma importante causa de morbidade e de mortalidade tanto no Brasil quanto no mundo. No cenário global, as estatísticas relacionadas a essa doença chamam a atenção: estima-se que, em 2020, houve 18.1 milhões de novos diagnósticos de câncer e 9.9 milhões de óbitos, excluindo o câncer de pele não melanoma. O risco de um indivíduo desenvolver câncer ao longo da vida, antes dos 75 anos, é de cerca de 20%, enquanto a probabilidade de morte em decorrência da doença é de 10%. É importante destacar que a acessibilidade aos serviços de saúde e a capacidade de diagnosticar os casos de câncer influenciam nas taxas de incidência, podendo levar a aumento na detecção de certos tipos de câncer, como o de tireoide, especialmente em países mais desenvolvidos [1].

Quanto ao câncer de tireoide, em 2020, foram contabilizados 586.2 mil novos casos, com a maioria das ocorrências no sexo feminino (448 mil). No mesmo ano, foram reportados 43.6 mil casos de óbito em decorrência desse tipo de câncer no mundo, representando 0,43% de todos os óbitos relacionados a neoplasia, com predomínio em mulheres (63,5%) [1]. A baixa taxa de mortalidade indica um prognóstico favorável para essa neoplasia.

Vários tipos de neoplasias podem se desenvolver a partir da glândula tireoide, entre elas as que se originam das células C ou parafoliculares, como o carcinoma medular de tireoide, e as que se originam das células foliculares. Estas últimas incluem o carcinoma anaplásico, o carcinoma pouco diferenciado e os carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), como os diversos subtipos de carcinomas papilífero e folicular [2]. O presente estudo englobou os casos de CDT, que correspondem a mais de 80% de todas as neoplasias desta glândula.

A tireoide não é um órgão frequentemente afetado por neoplasias, especialmente em crianças e adolescentes, em que o carcinoma de tireoide se destaca como uma doença rara, representando de 0,5% a 3% dos casos de neoplasias malignas [3]. Conforme o programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), novos casos

de câncer de tireoide em pessoas com menos de 20 anos atingem 1,8% de todas as malignidades de tireoide identificadas nos Estados Unidos [4], sendo que o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) representa 90% destes, com os outros 10% sendo representados em sua grande maioria pelos carcinomas folicular e medular da tireoide [5].

Dados do *National Cancer Database* (NCDB) mostraram que a proporção anual de casos de câncer de tireoide em crianças variou entre 3% a 8% para menores de 10 anos, 31% a 40% entre 10 a 15 anos, e de 52% a 66% acima de 15 anos, no período entre 2004 e 2017 [6]. No mundo todo as meninas são mais frequentemente afetadas, com uma proporção entre os sexos de 4,4:1 em crianças e jovens de até 19 anos e até 6:1 na faixa etária de 15 a 19 anos [7].

No entanto, apesar de ser uma condição rara, a incidência do CDT vem aumentando significativamente nas últimas décadas. Dados da América do Norte indicaram um crescimento na taxa de incidência de CPT de 3,6% ao ano entre 1974 e 2013, além de um aumento de 1,1% ao ano na taxa de mortalidade geral no período de 1994 a 2013. Para os casos de carcinoma papilífero avançado com metástases à distância, a taxa de mortalidade aumentou em 2,9% ao ano nesse mesmo intervalo de tempo [8]. Atualmente é o câncer do sistema endócrino mais comum em crianças e adultos jovens, bem como a terceira neoplasia sólida mais frequente nesta faixa etária [3], além de ser o tipo mais comum de malignidade secundária em sobreviventes de câncer infantil [9]. Algumas condições podem predispor à neoplasia de tireoide, como a exposição à radiação ionizante prévia, a história familiar de câncer de tireoide, tireoidite autoimune, deficiência crônica de iodo ou a presença de síndromes associadas como as Síndromes de Cowden, de DiGeorge, de Li- Fraumeni, a Polipose Adenomatosa Familiar e a Neoplasia Endócrina Múltipla tipos 2A e 2B [4].

A taxa de malignidade em pacientes pediátricos com tireoidite de Hashimoto variou entre 0,67% a 3%, o que é superior ao risco basal de aproximadamente 0,02% observado na população pediátrica geral (considerando uma taxa de incidência de 1,14/100.000 por ano durante um período de 19 anos). Os mecanismos sugeridos para a relação entre a

tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero de tireoide incluem o aumento de produção de TSH ou a inflamação crônica, que pode levar à proliferação celular, angiogênese e/ou diminuição de apoptose [10].

Diversos estudos indicam que o aumento na incidência de CPT e de carcinoma folicular de tireoide (CFT) não é explicado somente pela vigilância e pela melhora nos métodos de detecção, tendo em vista que também é nítido o aumento na identificação de tumores maiores e mais avançados [10]. Chen et al. no entanto, propõe que o aumento na taxa de CDT pode ser consequência do uso mais frequente de exames de imagem e de maior sensibilidade desses métodos [11].

As diferenças comportamentais existentes entre os tumores diferenciados da tireoide (CDT) na infância e nos adultos chamam a atenção, a começar pela investigação inicial de nódulo tireoidiano, o qual é menos comumente encontrado na população pediátrica (0,2% a 5% das crianças e 13% dos adolescentes). No entanto, apesar de menos frequente, quando presente, a probabilidade de este ser maligno é maior na infância quando comparado ao adulto (22% a 26% versus 5% a 15%) [12].

O ultrassom cervical é indicado para crianças com suspeita ou achado de nódulo tireoidiano à palpação. Uma meta-análise revelou algumas características ultrassonográficas associadas a uma maior precisão no diagnóstico de câncer de tireoide em jovens na idade de transição, são elas: linfonodos com características suspeitas, nódulos tireoidianos com formato “mais alto do que largo”, margens irregulares e presença de microcalcificações [13]. No entanto, continua sendo um grande desafio determinar o risco de malignidade para se tomar a decisão terapêutica mais adequada.

Deve-se avaliar as características ultrassonográficas, bem como o contexto clínico para identificar nódulos com indicação de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), uma vez que o critério de tamanho do nódulo é controverso nessa faixa etária devido a mudança de volume da glândula com a idade [4]. Os achados citopatológicos obtidos pela PAAF são classificados e categorizados conforme o Sistema Bethesda em [4]:

- I: Material não diagnóstico ou indeterminado;

- II: Benigno;
- III: Atipia de significado indeterminado;
- IV: Neoplasia folicular
- V: Suspeito de malignidade
- VI: Maligno

É preferível a cirurgia à repetição de PAAF nos casos de nódulos com citologia indeterminada pois dados sugerem que 28% das lesões classificadas como Bethesda III e 58% das classificadas como B IV são malignas em crianças [4].

O CPT na faixa etária pediátrica tende a se apresentar já ao diagnóstico como uma doença avançada, com maiores taxas de recorrência e de persistência da doença quando comparado à população adulta. Além disso, foram observadas taxas mais elevadas de extensão extracapsular (50% contra 30%), de comprometimento de linfonodos regionais (80% contra 50%), de metástases à distância (30% contra 5%) e de doença multifocal (65% contra 38%) [5]. Os principais fatores de risco relacionados à recorrência do CDT em crianças e adolescentes incluem, acometimento bilateral, estágios avançados de pT/pN/pM, extensão extratireoidiana e alto risco pediátrico segundo a classificação da ATA, sendo os 2 últimos fatores considerados independentes [14]. Fatores associados a um risco elevado de metástase à distância incluem o tipo histológico folicular, níveis de tireoglobulina basal pré-abloção acima de 14 ng/ml ou tireoglobulina estimulada acima de 154 ng/ml [15].

Essas diferenças nas características clínicas e patológicas do CDT em crianças e adultos podem também estar relacionadas a perfis genéticos distintos. Um estudo mostrou como alteração genética mais frequente no CDT infantil o rearranjo RET/PTC, correlacionando-o com características mais agressivas. A fusão NTRK também tem implicação prognóstica, sendo frequentemente associadas a invasão linfovascular e estágios mais avançados da doença quando comparados a mutações pontuais como

BRAFV600E. No entanto, poucos estudos estão disponíveis sobre esse assunto, e a maioria deles envolveu um número limitado de pacientes, focando principalmente em populações expostas à radiação [16].

A maioria dos estudos relata taxa de recorrência de doença nesta faixa etária de 20%-40% em 10 anos, não ajustadas para o estado inicial da doença. No entanto, permanece sendo um grande desafio identificar o risco de recorrência em crianças com CPT devido à falta de padronização dos protocolos de tratamento entre as diferentes instituições, impossibilitando o surgimento de diretrizes claras para o gerenciamento dessa condição. Além disso, sabe-se que o período de latência para recorrência da doença pode ser longo, complicando a capacidade de avaliá-las, já que muitos estudos não têm períodos de acompanhamento longos o suficiente para detectar essas recorrências tardias. Outro ponto a ser avaliado é a frequente mudança de residência desses adolescentes, com consequentes interrupções na continuidade do tratamento [17].

O encaminhamento para cirurgia é baseado no risco individual de CDT, na probabilidade de citologia falso- negativa (principalmente associada a nódulos maiores que 4 cm), nos riscos cirúrgicos e na decisão conjunta com paciente e familiares [12].

Aparentemente crianças mais novas apresentam maior risco de doença avançada e de recorrência [4], no entanto não está claramente consolidada na literatura a relação entre a idade do paciente e o comportamento do carcinoma diferenciado de tireoide [18]. Estudos sobre o CDT em pacientes pediátricos incluem indivíduos até os 21 anos, mas recomenda-se que a faixa etária seja limitada a 18 anos pois é a idade em que já se concluiu o crescimento e o desenvolvimento dos pacientes, tornando-se possível avaliar o impacto do crescimento no comportamento tumoral. Atualmente recomenda-se a divisão entre “pré-púberes” e “púberes/pós púberes” com a finalidade de avaliar com maior precisão a influência do crescimento e da puberdade sobre a incidência de o comportamento do CDT [4].

### **a. Diagnóstico e classificação**

De acordo com as Diretrizes Pediátricas da *American Thyroid Association* (ATA), o sistema de classificação AJCC/TNM é amplamente utilizado para descrever a gravidade da doença e o prognóstico em adultos. Contudo, devido à baixa mortalidade específica por doença em crianças com CPT e ao fato de que todos os pacientes abaixo de 55 anos são classificados como estágio I (sem metástase à distância) ou estágio II (com metástases à distância), a classificação TNM apresenta limitações para a avaliação do prognóstico pediátrico. Apesar disso, o sistema TNM é útil para descrever a gravidade da doença e para guiar o tratamento [4].

A avaliação do comprometimento linfonodal em crianças com CPT é de grande relevância. Crianças que apresentam CPT com doença visível em linfonodos cervicais tem maior chance de ter doença multifocal, maior incidência de metástase pulmonar e aumento nas taxas de persistência e/ou recidiva de doença, em relação às crianças sem envolvimento linfonodal palpável [4].

Diante disso, ao aplicar o sistema TNM, especialmente para classificar linfonodos regionais e metástases a distância, é possível dividir os pacientes pediátricos em 3 grupos de risco. Essa abordagem não define o risco de mortalidade, considerada baixa nos estágios I e II, mas auxilia na identificação de pacientes com risco de doença cervical persistente, e deve ser realizada até 12 semanas após a cirurgia [4]. Esses grupos são:

- Baixo risco (N0, Nx ou N1a)
- Risco intermediário (extenso N1a e N1b)
- Alto risco (extenso N1b, T4, ou qualquer metástase à distância)

Outros fatores prognósticos desfavoráveis podem incluir idade mais jovem, sexo masculino, maior tamanho tumoral, histótipo misto, localização em ambos os lobos, multifocalidade em um único lobo, extensão extratireoidiana, ressecção cirúrgica incompleta e níveis elevados de tireoglobulina sérica após a ablação com iodo [15].

De acordo com as Diretrizes da *European Thyroid Association* (ETA) de 2022 para o manejo de nódulos tireoidianos pediátricos e carcinoma diferenciado de tireoide a avaliação do estadiamento pós-operatório deve ser realizada por meio de laudo cirúrgico, análise histológica, dosagem de tireoglobulina (Tg) e cintilografia pós radioiodoterapia. Além disso, sugere a utilização do sistema de classificação AJCC TNM para descrever a extensão da doença na infância <sup>[19]</sup>.

Os quadros 1, 2 e 3 ilustram a classificação AJCC/TNM 8ª edição.

Quadro 1 - Classificação AJCC/TNM 8ed. Definições de tumor primário (T), metástases linfonodais (N) e metástases à distância (M).

<b>Definições de tumor primário</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor primário ≤ 2 cm em maior diâmetro, limitado à tireoide
T1a	Tumor primário ≤ 1 cm em maior diâmetro, limitado à tireoide
T1b	Tumor primário >1 e ≤ 2 cm em maior diâmetro, limitado à tireoide
T2	Tumor primário >2 e ≤ 4 cm em maior diâmetro, limitado à tireoide
T3	Tumor primário >4 cm, limitado à tireoide, ou invasão extratireoidiana grosseira invadindo somente musculatura local (infra hióideo, esterno hióideo, esterno tireoide, omo hióideo)
T3a	Tumor primário >4 cm, limitado à tireoide
T3b	Invasão extratireoidiana grosseira invadindo somente musculatura local (infra hióide, esterno hióideo, esterno tireoide, omo hióide) em tumor de qualquer tamanho
T4	Invasão extratireoidiana grosseira para grandes estruturas cervicais
T4a	Invasão extratireoidiana grosseira envolvendo tecido celular subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente em tumor de qualquer tamanho.
T4b	Invasão extratireoidiana grosseira com envolvimento da carótida, fásia pré-vertebral, ou vasos mediastinais em tumor de qualquer tamanho
<b>Definições de acometimento linfonodal</b>	
NX	Linfonodos regionais não puderam ser avaliados
N0	Sem evidência de acometimento de linfonodos regionais
N0a	Citologia ou histologia confirmando um ou mais linfonodos benignos.
N0b	Sem evidência radiológica ou clínica de acometimento linfonodal cervical
N1	Metástases em linfonodos regionais
N1a	Metástases linfonodais para cadeias centrais (níveis VI ou VII), uni ou bilateral
N1b	Metástases linfonodais para cadeias laterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou retrofaríngeo, uni ou bilateral.
<b>Definições de metástase à distância</b>	
M0	Sem evidência de metástases à distância
M1	Evidência de metástases à distância

Adaptado da AJCC/TNM 8ed (8). T: tumor. N: metástase em linfonodo. M: metástase a distância.

Quadro 2 - Classificação AJCC/TNM 8ed. Definições dos diferentes estadios TNM.

Estadiamento TNM				
Idade ao diagnóstico	T	N	M	Estadio
< 55 anos	Qualquer T	Qualquer N	M0	I
	Qualquer T	Qualquer N	M1	II
≥ 55 anos	T1	N0/NX	M0	I
	T1	N1	M0	II
	T2	N0/NX	M0	I
	T2	N1	M0	II
	T3a/T3b	Qualquer N	M0	II
	T4a	Qualquer N	M0	III
	T4b	Qualquer N	M0	IV A
	Qualquer T	Qualquer N	M1	IV B

Adaptado da AJCC/TNM 8ed (8). T: tumor. N: metástase em linfonodo. M: metástase a distância.

Quadro 3 - Classificação AJCC/TNM 8ed. Estimativa de sobrevida livre de doença (SLD) em 10 anos de acordo com cada estágio TNM.

Sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento TNM		
Idade	Estadiamento TNM	SLD em 10 anos
< 55 anos	I	98-100%
	II	85-95%
≥ 55 anos	I	98-100%
	II	85-95%
	III	60-70%
	IV	<50%

Adaptado da AJCC/TNM 8ed (8).

É digno de nota que, pelo fato de o câncer de tireoide ser uma doença dinâmica, um paciente que inicialmente é classificado como de baixo risco pode ter uma evolução desfavorável durante o acompanhamento, enquanto um paciente considerado de alto risco pode, com o tempo, ter um prognóstico positivo. Por essa razão, recomenda-se uma vigilância contínua ao longo do seguimento, levando em conta o risco de recorrência ao longo de mais de 30 anos de monitoramento <sup>[12]</sup>. É importante que, em cada consulta, os pacientes sejam avaliados quanto ao status de sua doença, o que levou à elaboração da Classificação de Resposta ao Tratamento (Quadro 4) <sup>[20]</sup>. Essa classificação é ilustrada no quadro 4, sendo utilizada a partir de 1 ano da terapia inicial.

Quadro 4 – Classificação de resposta ao tratamento e definições das diferentes respostas

Classificação de resposta ao tratamento	Tratamentos	
	Tireoidectomia total	Tireoidectomia total + Radioiodoterapia
Resposta excelente	Tg < 0,2 ng/mL com TSH suprimido OU  Tg < 2 ng/mL com TSH estimulado E  ACTG indetectável E  Exames de imagem sem evidências de doença	Exames de imagem sem evidências de doença E  Tg < 0,2 ng/mL com TSH suprimido OU  Tg < 1 ng/mL com TSH estimulado  ACTG indetectável
Resposta indeterminada	Exames de imagem com achados inespecíficos OU  Captação discreta em leito tireoidiano em exame de PCI OU  Tg entre 0,2 a 5 ng/mL com TSH suprimido OU  Tg entre 2 a 10 ng/ml com TSH estimulado OU  ACTG positivo porém estável ou em queda na ausência de doença estrutural / funcional	Exames de imagem com achados inespecíficos OU  Captação discreta em leito tireoidiano em exame de PCI OU  Tg detectável mas menor do que 1 ng/mL com TSH suprimido  Tg detectável mas menor do que 10 ng/mL com TSH estimulado OU  ACTG positivo porém estável ou em queda na ausência de doença estrutural / funcional
Resposta bioquímica incompleta	Tg ≥ 5 ng/ml com TSH suprimido OU  Tg ≥ 10 ng/ml com TSH estimulado OU  Tg em ascensão ao longo do tempo com níveis de TSH semelhantes OU  ACTG positivo em ascensão E exames de imagem sem evidências de doença	Exames de imagem sem evidências de doença E  Tg ≥ 1 ng/ml com TSH suprimido OU  Tg ≥ 10 ng/ml com TSH estimulado OU  ACTG positivo em ascensão
Resposta estrutural incompleta	Exames de imagem com evidência estrutural / funcional de doença	Exames de imagem com evidência estrutural / funcional de doença independente dos níveis de Tg ou ACTG

Adaptado de Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging (ref). Tg: tireoglobulina; AcTg: anticorpo anti tireoglobulina; TSH: hormônio tireoestimulante; PCI: pesquisa de corpo inteiro. Foi considerado TSH suprimido quando  $\leq 2$  mUI/mL e estimulado quando  $\geq 30$  UI/mL.

**b. Tratamento inicial:**

O tratamento do CDT envolve 3 abordagens principais: a remoção cirúrgica do tumor, a terapia com iodo radioativo (RIT) e a supressão do hormônio estimulador da tireoide (TSH).

A terapia cirúrgica combinada ou não com iodo radioativo produz resultados favoráveis, mesmo nos casos com envolvimento linfonodal e/ou metástases à distância, uma vez que as taxas de sobrevivência após cinco anos atingem 99,8% nos casos de tumor confinado à tireoide e 97,1% para CDT com metástase linfonodal regional [12]. A baixa incidência de mutações do gene promotor TERT no CDT pediátrico pode ser uma das razões para o desfecho favorável e com baixa mortalidade [12]. Segundo as diretrizes atuais, a tireoidectomia total com ressecção dos linfonodos acometidos deve ser realizada em quase todos os pacientes pediátricos com CPT, sendo capaz de reduzir o risco de recorrência da doença de 35% para 6% nestes pacientes [5]. Ademais, a tireoidectomia total é capaz de facilitar o uso de terapia adjuvante com iodo radioativo e tornar os níveis séricos de tireoglobulina mais confiáveis durante o seguimento pós-operatório a longo prazo [5].

Complicações pós tireoidectomia total são relativamente comuns, especialmente quando a cirurgia é realizada por cirurgiões menos experientes. Pacientes jovens possuem glândulas paratireoides menores e com suprimento vascular mais vulnerável, sendo maior o risco de hipoparatiroidismo (até 36% das tireoidectomias totais). Paralisia dos nervos laríngeo recorrente e do nervo espinhal também são relativamente comuns [21].

Apesar da relativa escassez de dados sobre radioiodoterapia em crianças e adolescentes, sabe-se que esta estratégia terapêutica, quando realizada de forma complementar à tireoidectomia total, está associada a um risco consideravelmente menor de recorrência de doença a longo prazo em CDT pediátrico. Uma revisão sistemática com metanálise demonstrou que pacientes que receberam tratamento com iodo radioativo

tiveram redução de aproximadamente 53% no risco de recorrência em comparação a pacientes que não receberam RIT [22].

O simportador sódio-iodo (NIS) é uma glicoproteína presente na membrana basolateral das células foliculares da tireoide, responsável pela captação do iodo presente no sangue para essas células. Quando o iodo radioativo é administrado, ele é absorvido e internalizado, provocando danos no DNA das células foliculares e posteriormente apoptose. Algumas funções do tratamento com iodo radioativo no câncer de tireoide são:

- Ablação ou destruição dos remanescentes tireoidianos, uma vez que, mesmo após a cirurgia inicial, podem permanecer focos microscópicos de células tireoidianas na região cervical, capazes de produzir tireoglobulina, dificultando a avaliação e o acompanhamento desses pacientes;
- Terapia adjuvante, que visa eliminar potenciais focos residuais de câncer em pacientes com alto risco de recorrência;
- Radioiodoterapia, que tem como objetivo destruir focos neoplásicos metastáticos já identificados [23].

Sabe-se que a terapia com iodo radioativo deve ser realizada de forma seletiva, sendo indicada para pacientes com metástase pulmonar e acometimento cervical não passível de ressecção [12]. A atividade de iodo administrada pode ser baseada tanto na dosagem empírica quanto na dosimetria de corpo inteiro, esta especialmente para os casos com captação pulmonar difusa, metástase à distância extensa ou reserva limitada de medula óssea [4].

É conhecido que crianças têm maior sensibilidade à radiação, o que leva a uma resposta mais eficaz à terapia com iodo radioativo [24]. Muitos pacientes pediátricos com metástases pulmonares ávidas por iodo podem atingir uma remissão estrutural completa da doença após múltiplos cursos de tratamento com radioiodo. A doença refratária ao iodo é rara em pacientes pediátricos e dificilmente é rapidamente progressiva [25].

Vale lembrar que a eficácia da ablação com iodo reduz a cada nova administração e que uma Pesquisa de Corpo Inteiro deve ser realizada, se possível com adição de SPECT/CT, dentro de 5 a 8 dias após administração de iodo, com TSH preferencialmente devendo estar acima de 30 mUI/L. O uso de TSH recombinante humano não é aprovado pela FDA para pacientes menores do que 18 anos, sendo recomendada a retirada do hormônio tireoidiano por pelo menos 14 dias [12].

O aumento na incidência de malignidade secundária pode ser considerado o efeito tardio mais significativo em pacientes tratados com iodo radioativo. Assim, o processo de decisão médica para recomendar a radioiodoterapia deve incluir uma análise criteriosa dos riscos e benefícios dessa terapia, especialmente em pacientes jovens com baixo risco de recorrência [26]. As preocupações relacionadas a malignidades secundárias incluem risco raro de leucemia (incidência de 0,4%), mas também de fibrose pulmonar (1%), especialmente nos casos com altas doses cumulativas [22].

Crianças com CDT estão expostas a um risco maior de danos imediatos e a longo prazo, incluindo o risco de supressão da medula óssea, devido ao tratamento mais agressivo. A RIT empírica em crianças e adolescentes com CDT é capaz de causar supressão leve a moderada da medula óssea, com significância clínica limitada [24]. Disfunção de glândula salivar parece ser o principal efeito adverso relacionado com a RIT, já os efeitos gonadais geralmente são transitórios quando a exposição ao radioiodo é limitada [22].

Apesar disso, atividades empíricas altas de iodo radioativo, entre 150 e 200 mCi podem ser seguras e bem toleradas em pacientes com CDT pré-púberes e púberes [24].

A terceira abordagem terapêutica é a supressão nos níveis de TSH. O TSH se liga a receptores localizados na membrana basolateral das células foliculares tireoidianas, tendo a função de estimular a captação de iodo através do NIS, aumentar a organificação do iodo por meio da tireoperoxidase (TPO), e, conseqüentemente, promover a produção e liberação dos hormônios tireoidianos. Além disso, exerce um efeito trófico, estimulando o crescimento das células foliculares. Como as células neoplásicas também expressam

receptores de TSH, a presença do hormônio pode estimular o crescimento e a disseminação de focos tumorais residuais [27], assim, a supressão dos níveis de TSH através da administração suprafisiológica de hormônio tireoidiano é uma estratégia para inibir o crescimento tumoral.

Os valores recomendados para supressão dos níveis de TSH variam de acordo com cada grupo de risco. A meta de TSH para pacientes de baixo risco de acordo com os critérios pediátricos da ATA é entre 0,5 a 1 mUI/L; para pacientes de risco intermediário é entre 0,1 a 0,5 mUI/L e para pacientes de alto risco é menor do que 0,1 mUI/L [4].

É importante ter cautela com os níveis de supressão de TSH. Efeitos colaterais podem incluir complicações cardiovasculares, especialmente hipertrofia ventricular [28]. Outro estudo relata a associação entre a supressão dos níveis de TSH em crianças e disfunção diastólica, além do que, a supressão do TSH pode levar a perda de densidade mineral óssea, especialmente em pacientes com hipoparatiroidismo [29].

### **c. Acompanhamento:**

O acompanhamento a longo prazo deve ser realizado através de consultas de rotina. As Diretrizes da *European Thyroid Association* de 2022 recomendam, no seguimento subsequente, a monitorização dos níveis de TSH e T4 livre a cada 3 a 6 meses durante os períodos de crescimento e puberdade, seguida de avaliações anuais, sendo recomendada a supressão do TSH até à remissão clínica completa e posteriormente um alvo de TSH entre 0,3 e 1,0mU/L. Também recomenda o monitoramento da Tg sérica semestralmente nos primeiros 3 anos, seguido de monitoramento anual posteriormente e sugere o uso do anticorpo anti-tireoglobulina como marcador tumoral alternativo, caso seja positivo. No que diz respeito ao acompanhamento por imagem, a diretriz propõe a realização de ultrassonografias cervicais anuais durante os primeiros 5 anos de seguimento [19].

Quando necessário, a realização de exames como a cintilografia de corpo inteiro (PCI), tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) podem também ser útil no acompanhamento. As informações obtidas a partir de exames bioquímicos e de imagem serão utilizados para classificar a resposta ao tratamento em cada consulta, orientando ajustes terapêuticos e a necessidade de outros exames complementares [23].

A relação entre a idade do paciente e o comportamento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT) não está claramente consolidada na literatura, e o limite de idade varia de forma arbitrária entre os estudos [18]. Alguns autores sugerem 18 anos como ponto de corte, visto que a maioria dos pacientes já completou o crescimento e o desenvolvimento puberal, fato que pode influenciar o comportamento tumoral [4]. No entanto, há divergências entre os estudos e alguns incluem indivíduos de até 21 anos de idade [18]. O presente estudo tem como objetivo analisar e comparar as características clínico-epidemiológicas e sua influência na evolução do carcinoma de tireoide diagnosticado em diferentes faixas etárias classificadas como infância.

### 3. JUSTIFICATIVA

É notório que as diferenças no comportamento do tumor diferenciado de tireoide entre crianças e adultos são relevantes e que, até o momento, nenhum sistema de estadiamento pós-operatório validado foi desenvolvido especificamente para crianças com essa condição. A aplicabilidade dos sistemas de estadiamento utilizados em adultos é limitada no contexto pediátrico, devido às distinções clínicas observadas entre esses grupos etários. Outro ponto importante é que a idade do paciente e o comportamento do CDT não está claramente definida na literatura, sendo o limite de idade arbitrário entre os estudos [18].

Por se tratar de uma doença rara, especialmente na faixa etária infantil, há escassez de profissionais treinados para o diagnóstico e tratamento do carcinoma de tireoide na infância, além de haver tendência à utilização de dados gerados para adultos no manejo pediátrico, ferindo as peculiaridades clínicas da faixa etária infanto-juvenil. Desta forma, o presente estudo se justifica, visando contribuir para a maior acurácia no conhecimento clínico-epidemiológico desta condição na infância, bem como na sua evolução, a fim de promover tratamentos adequados, respeitando a história natural da doença nesta faixa etária.

## **4. OBJETIVOS**

### **a. Objetivo primário:**

Avaliar as características clínico-epidemiológicas e seu significado na evolução do carcinoma de tireoide diagnosticado em diferentes grupos etários:

- Até 10 anos (pré-púberes)
- De 11 a 18 anos (púberes)
- De 19 a 21 anos de idade (transição para a idade adulta)

### **b. Objetivos secundários:**

Verificar e comparar os fatores de risco predisponentes presentes no momento do diagnóstico, em especial a exposição à radioterapia, nos diferentes grupos etários;

Avaliar e comparar as características demográficas, histopatológicas, bioquímicas e de evolução do tumor nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticados na infância, entre diferentes faixas etárias;

Avaliar e comparar as características clínicas do tumor, as classificações de risco de mortalidade (TNM 8ª revisão AJCC) e de recorrência ao diagnóstico (classificação de risco inicial ATA) e classificar na última avaliação em livre ou persistência/recorrência de doença, entre os diferentes grupos etários;

Avaliar e comparar o desfecho clínico baseado nos dados de apresentação iniciais do câncer, em diferentes faixas etárias, em: sobrevida livre de doença, persistência ou recorrência do tumor e óbito pelo câncer.

## 5. MÉTODOS

### *a. Desenho do estudo e pacientes*

Este estudo longitudinal retrospectivo teve como objetivo analisar as características clínicas, histopatológicas e de progressão do carcinoma diferenciado de tireoide em pacientes diagnosticados nas faixas etárias de até 10 anos, de 11 a 18 anos e de 19 a 21 anos. A amostra incluiu 9 participantes diagnosticados antes dos 10 anos de idade, 39 participantes diagnosticados entre 11 e 18 anos e 29 participantes diagnosticados entre 19 e 21 anos.

As faixas etárias foram estabelecidas levando em consideração o impacto das mudanças fisiológicas relacionados ao crescimento e desenvolvimento no comportamento tumoral. Indivíduos com até 10 anos foram considerados como pré-púberes, entre 11 e 18 anos como púberes, e a partir dos 19 anos como em transição para a idade adulta.

Em nosso serviço, indicamos tireoidectomia total, com ou sem esvaziamento cervical, a depender do comprometimento linfonodal, e radioiodoterapia nos casos de doença locorregional não ressecável ou na presença de metástase à distância. Alguns pacientes não realizaram cirurgia e/ou radioiodoterapia em nossa instituição, mas apenas aqueles que receberam tratamento de acordo com os nossos protocolos foram incluídos no estudo.

Foram avaliados 1409 prontuários de pacientes com câncer de tireoide em seguimento atual ou prévio no serviço de Neoplasia de Tireoide da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, entre 1990 e 2022. Dentre esses, foram selecionados aqueles com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide até os 21 anos de idade, que tinham dados clínicos e anatomopatológicos adequados para a correta estratificação inicial de risco e com acompanhamento mínimo de 12 meses após a ressecção cirúrgica. Foram excluídos do estudo pacientes com dados incompletos no prontuário, perda definitiva de seguimento clínico ambulatorial com a especialidade antes dos 12 meses, indivíduos que

não aceitaram participar da pesquisa e que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado durante a consulta ambulatorial.

Inicialmente foram selecionados 79 pacientes diagnosticados antes dos 21 anos de idade (5,6%). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 77 (5,46%) pacientes permaneceram no estudo, sendo submetidos à avaliação clínica periódica, avaliação dos níveis de tireoglobulina sérica, de anticorpo antitireoglobulina, de hormônio estimulador da tireoide (TSH), de tiroxina livre (T4L) e avaliação ultrassonográfica cervical anual.

Os valores de corte para tireoglobulina detectável foram analisados de acordo com as Diretrizes da *American Thyroid Association – ATA* (2015), com Tg na vigência de dose supressiva de hormônio tireoideano acima de 0,2 ng/ml ou Tg estimulada acima de 1 ng/ml. A concentração sérica de Anticorpo antitireoglobulina foi obtida por eletroquimioluminescência (Liaison, Diasorin), sendo considerados como “ACTG positivo” valores detectáveis pelo método de ensaio utilizado, o que, no ano de 2020, foi substituído, sendo considerado “ACTG positivo” valores absolutos acima de 10 UI/ml em nosso estudo.

A classificação de risco de persistência tumoral no momento do diagnóstico foi embasada pelos critérios da *American Thyroid Association (ATA)*: baixo risco - doença confinada à tireoide, N0 ou Nx, ou com metástase incidental em pequeno número de linfonodos centrais; risco intermediário - doença N1a extensa ou N1b mínima; alto risco - doença regionalmente extensa (N1b extenso) ou localmente invasiva (T4), com ou sem metástase à distância [4].

A resposta dinâmica ao tratamento foi baseada nos critérios ATA e analisada em diferentes momentos do acompanhamento, contados a partir da data da intervenção cirúrgica, após a confirmação diagnóstica: no primeiro ano, no terceiro ano, no quinto ano e no momento da última avaliação em consulta, conforme abaixo:

- Para pacientes submetidos a tireoidectomia total e radioiodoterapia: foi considerada resposta excelente se não houvesse evidência de doença estrutural

(imagem negativa), anticorpo anti-tireoglobulina negativo e tireoglobulina suprimida < 0,2 ng/ml ou estimulada < 1 ng/ml; resposta bioquímica incompleta: tireoglobulina suprimida > 1 ng/ml ou tireoglobulina estimulada > 10 ng/ml, ou aumento dos níveis de ACTG, com imagem negativa; resposta estrutural incompleta: evidência de imagem de doença, independentemente dos níveis de tireoglobulina e de anticorpo anti-tireoglobulina; e resposta indeterminada: achados inespecíficos de imagem ou PCI com captação fraca em leito tireoidiano, ou quando níveis de tireoglobulina suprimidos entre 0,2 e 1 ng/ml ou estimulada entre 1 e 10 ng/ml ou anticorpo anti-tireoglobulina estável ou em declínio [4];

- Para pacientes submetidos a tireoidectomia total sem radioiodoterapia: foi considerada resposta excelente se não houvesse evidência de doença estrutural (imagem negativa), anticorpo anti-tireoglobulina negativo e tireoglobulina suprimida < 0,2 ng/ml ou estimulada < 2 ng/ml; resposta bioquímica incompleta: tireoglobulina suprimida > 5 ng/ml ou tireoglobulina estimulada > 10 ng/ml, ou aumento dos níveis de ACTG, com imagem negativa; resposta estrutural incompleta: evidência de imagem de doença, independentemente dos níveis de tireoglobulina e de anticorpo anti-tireoglobulina; e resposta indeterminada: achados inespecíficos de imagem ou PCI com captação fraca em leito tireoidiano, ou quando níveis de tireoglobulina suprimidos entre 0,2 e 5 ng/ml ou estimulada entre 2 e 10 ng/ml ou anticorpo anti-tireoglobulina estável ou em declínio [20].

O estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição, CAAE 57425822700005404.

### ***b. Caracterização da amostra, do acompanhamento e do desfecho***

Os diferentes grupos etários foram avaliados de acordo com os seguintes critérios: dados demográficos; fatores de risco ao diagnóstico (exposição prévia à radioterapia cervical); características histopatológicas do tumor; dados da 1ª pesquisa de corpo inteiro com <sup>131</sup>I (PCI) realizada após o procedimento cirúrgico; valores de Tg e ACTG estimulados por TSH; necessidade de iodo radioativo e atividade administrada; características da PCI após primeira dose de radioiodo; classificação de risco ao

diagnóstico e estratificação dinâmica de risco no primeiro, terceiro, quinto anos de seguimento e no momento da última avaliação; surgimento de metástases tardiamente; resposta ao tratamento na última avaliação e tempo total de seguimento.

O desfecho clínico foi avaliado de acordo com os dados de apresentação inicial do câncer: sobrevida livre de doença, persistência ou recorrência de doença e óbito pelo tumor.

### ***c. Análise estatística***

A análise foi realizada com o suporte dos programas Statistical Analysis System e R. Core Team (2020). A análise descritiva incluiu apresentação de tabelas de frequência para variáveis categóricas, medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas, além de gráficos quando necessário.

A comparação entre os grupos foi realizada utilizando o teste Mann-Whitney/Kruskal-Wallis (com o teste de Dunn aplicado quando necessário) para variáveis quantitativas, e os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher para variáveis categóricas.

A comparação de grupos etários (post hoc) foi realizada por regressão logística com função de ligação logito acumulado. A regressão logística univariada foi utilizada para identificar fatores associados à resposta final segundo os critérios da ATA. Para a identificação de fatores preditivos da resposta ATA final foi utilizada regressão logística múltipla, de acordo com a seleção de variáveis.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

## **6. RESULTADOS:**

### ***a. Características demográficas dos pacientes com CDT diagnosticados na infância***

O período médio de acompanhamento total foi de 119,6 meses (mediana 108; mínimo-máximo 12–396), sendo 127,9 meses (108; 12-396) para pacientes diagnosticados até 18 anos; 161,4 meses (126; 36–396) para pacientes diagnosticados até os 10 anos de idade, 117,7 (108; 12–324) meses para aqueles diagnosticado entre 11 e 18 anos e 109,1 (48; 12–384) meses para pacientes entre 19 e 21 anos. Todas as avaliações propostas no estudo foram concluídas em 42 pacientes (54,5%), enquanto 35 participantes (45,45%) interromperam temporariamente o acompanhamento em algum momento, mas retornaram posteriormente. Não foi registrado nenhum óbito em nossa amostra nas faixas etárias investigadas.

Em relação às características demográficas, observou-se uma predominância do sexo feminino (77,92%). A presença de nódulo tireoidiano foi o motivo da cirurgia em 77,92% da amostra e a maioria não apresentava histórico de radioterapia cervical prévia (89,61%). Não houve diferença entre os grupos etários com relação ao sexo, presença de fator de risco (radioterapia) e motivo da cirurgia (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas dos pacientes com CDT de acordo com as faixas etárias ao diagnóstico: até 10 anos, de 11 a 18 anos e de 19 a 21 anos

Variáveis		Até 10 anos	11 a 18 anos	19 a 21 anos	Valor p
Cor	Branca	5 (62,5%)	35 (89,7%)	26 (89,7%)	0,1464
	Não-branca	3 (37,5%)	4 (10,3%)	3 (10,3%)	
Sexo	Feminino	5 (55,6%)	29 (74,4%)	26 (89,7%)	0,0733
	Masculino	4 (44,4%)	10 (25,6%)	3 (10,3%)	
Fator de Risco (Radioterapia)	Presença	1 (11,1%)	4 (10,3%)	3 (10,3%)	1,000
Motivo da cirurgia	Adenomegalia	3 (33,3%)	5 (12,8%)	5 (17,2%)	0,6318
	Nódulo	6 (66,7%)	32 (82,1%)	22 (75,9%)	
	Bócio	0 (0%)	2 (5,1%)	2 (6,90%)	

Variáveis categóricas estão representadas por número absoluto e frequência

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à tireoidectomia total. O esvaziamento cervical foi realizado com maior frequência em pacientes mais jovens ( $p = 0,0161$ ): 49 participantes (63,6%) realizaram esvaziamento cervical, sendo 9 desses pacientes diagnosticados antes dos 10 anos (100%), 26 entre 11 e 18 anos (66,6%) e 14 entre 19 e 21 anos (48,27%). Em relação à radioiodoterapia, 67 participantes (85,7%) receberam terapia inicial, incluindo 8 diagnosticados antes dos 10 anos (88,8%). O único paciente nesta faixa etária que não recebeu radioiodoterapia inicial recebeu-a posteriormente devido à resposta estrutural incompleta. Entre os 39 indivíduos diagnosticados na faixa etária de 11 a 18 anos, 34 (87,17%) receberam radioiodoterapia inicial; dos 5 restantes nesta faixa etária, 4 receberam radioiodoterapia posteriormente, 2 por resposta bioquímica incompleta e 2 por resposta estrutural incompleta. Além disso, 25 participantes na faixa etária de 19 a 21 anos receberam radioiodoterapia inicial (86,2%).

**b. Características tumorais dos pacientes com CDT diagnosticados na infância**

Diâmetro do nódulo, tipo histológico, subtipo do carcinoma papilífero, número de focos tumorais, invasões angiolinfática e capsular, além do grau de diferenciação também foram avaliados, sem diferença entre os grupos etários, vide tabela 2.

Tabela 2: Características tumorais de pacientes com CDT de acordo com as faixas etárias ao diagnóstico: até 10 anos, de 11 a 18 anos e de 19 a 21 anos.

Variáveis	Até 10 anos	11 a 18 anos	19 a 21 anos	Valor p	
Diâmetro maior nódulo (cm)	3,5 ±1,7	3 ±1,8	2,4 ±1,3	0,2363	
Tipo histológico	Papilífero	8 (88,9%)	38 (97,4%)	27 (93,1%)	0,4389
	Folicular	1 (11,1%)	1 (2,6%)	2 (6,9%)	
	Clássica	1 (16,7%)	11 (42,3%)	9 (47,4%)	
Subtipo do papilífero	Folicular	2 (33,3%)	9 (34,6%)	5 (26,3%)	0,3354
	Células altas	0	4 (15,4%)	3 (15,8%)	
	Outras	3 (50%)	2 (7,7%)	2 (10,5%)	
Focos	Unifocal	4 (44,4%)	17 (43,6%)	16 (55,2%)	0,6196
	Multifocal	5 (55,6%)	22 (56,4%)	13 (44,8%)	
Invasão angiolinfática	3 (33,3%)	13 (34,2%)	6 (20,7%)	0,4590	
Invasão de cápsula	1 (25%)	5 (25%)	6 (37,5%)	0,7778	
Grau de diferenciação tumoral	Bem diferenciado	8 (88,9%)	36 (92,3%)	28 (96,6%)	0,5381
	Pouco ou moderadamente diferenciado	1 (11,1%)	3 (7,69%)	1 (3,45%)	

Variáveis categóricas estão representadas por número absoluto e frequência, variáveis numéricas em média e desvio padrão.

**c. Estratificação tumoral pós-operatória dos pacientes com CDT diagnosticados na infância**

A tabela 3 mostra a comparação entre os grupos etários de acordo com a estratificação tumoral pós-operatória. Associaram-se à faixa etária mais jovem: extensão extratireoidiana, acometimento de linfonodos regionais, valores mais elevados de Tg estimulada e metástases pulmonares detectadas na PCI diagnóstica, metástases pulmonares e linfonodos acometidos na PCI pós-dose de radioiodo e maior atividade de iodo administrada.

A comparação *post hoc* entre as faixas etárias mostrou que a distribuição dos achados na PCI diagnóstica foi diferente entre os pacientes diagnosticados até 10 anos e os que foram diagnosticados entre 19 e 21 anos, sem diferenças significativas entre os outros grupos etários ( $p = 0,0047$ ). Ademais, a análise da distribuição dos achados na PCI após a dose de radioiodo revelou diferença significativa entre todos os grupos ( $p = 0,0029$ ).

Tabela 3: Estratificação tumoral pós-operatória dos pacientes com CDT de acordo com as faixas etárias: até 10 anos, de 11 a 18 anos e de 19 a 21 anos de idade

Variáveis		Até 10 anos	11 a 18 anos	19 a 21 anos	Valor p
Extensão do tumor primário	T1	2 (22,2%)	12 (31,6%)	10 (35,7%)	0,3054
	T2	2 (22,2%)	10 (26,3%)	9 (32,1%)	
	T3	0 (0%)	9 (23,7%)	5 (17,9%)	
	T4	5 (55,6%)	7 (18,4%)	4 (14,3%)	
Metástase para linfonodos regionais	N0	0 (0%)	10 (26,3%)	13 (46,4%)	0,0225
	N1	9 (100%)	28 (73,7%)	15 (53,6%)	
Metástase à distância	M0	5 (62,5%)	26 (68,4%)	24 (82,8%)	0,3220
	M1	3 (37,5%)	12 (31,6%)	5 (17,2%)	
Estadiamento TNM	I	5 (62,5%)	26 (68,4%)	24 (82,8%)	0,3220
	II	3 (37,5%)	12 (31,6%)	5 (17,2%)	
Extensão extratireoidiana		7 (77,8%)	12 (31,6%)	6 (20,7%)	0,0061
PCI diagnóstica	Negativa	1 (11,1%)	3 (7,7%)	1 (3,4%)	0,0047 <sup>1</sup>
	Cervical	1 (11,1%)	23 (59%)	24 (82,8%)	
	Cervical + Pulmão	4 (44,4%)	6 (15,4%)	2 (6,9%)	
	Cervical + Linfonodo	3 (33,3%)	7 (17,9%)	2 (6,9%)	
PCI pós dose de iodo	Negativa	0	2 (6,1%)	2 (8,3%)	0,0029 <sup>1</sup>
	Cervical	0	16 (48,5%)	18 (75%)	
	Cervical + Pulmão	4 (57,1%)	11 (33,3%)	3 (12,5%)	
Cervical + Linfonodo		3 (42,9%)	4 (12,1%)	1 (4,2%)	
Tireoglogulina estimulada na PCI diagnóstica		1341 ± 2325,7	72,1 ± 303,5	38,1 ± 77,8	0,0070
ACTG Positivo na PCI diagnóstica		0 (0%)	8 (34,8%)	7 (33,3%)	0,4702
Atividade total de iodo administrada		370,5 ± 244,5	262 ± 198,2	166,2 ± 106,3	0,0382

Variáveis categóricas estão representadas por número absoluto e frequência, variáveis numéricas em média e desvio-padrão. <sup>1</sup>Teste *post hoc* para comparação simultânea de grupos: Fisher's exact test. T: tumor. N: metástase em linfonodo. M: metástase a distância. TNM: tumor-node-metastasis. PCI: pesquisa de corpo inteiro. ACTG: anticorpo antitireoglobulina.

***d. Características do tratamento e de evolução dos pacientes com CDT diagnosticados na infância***

Quanto às características de tratamento e de acompanhamento analisadas, esvaziamento cervical foi realizado em maior frequência nos pacientes mais jovens ( $p=0,0161$ ) e a mediana da última Tg suprimida avaliada foi maior nos pacientes mais jovens ( $p=0,0338$ ). Quanto ao esvaziamento cervical tardio, 10 pacientes foram submetidos ao procedimento tardiamente (12,9%), um deles diagnosticado antes dos 10 anos (10%), 6 entre 11 e 18 anos (15,38%) e 3 entre 19 e 21 anos (10,4%). A mediana de doses de radioiodo administradas foi de 2 (mínimo-máximo 1-3) para pacientes diagnosticados até 10 anos, 1 (mínimo-máximo 0-3) para aqueles entre 11 e 18 anos e 1 (mínimo-máximo 0-3) para os pacientes entre 19 e 21 anos.

A comparação entre as faixas etárias quanto as características analisadas durante o tratamento e o acompanhamento são mostradas na tabela 4.

Tabela 4: Características de tratamento e de seguimento dos pacientes com CDT de acordo com as faixas etárias ao diagnóstico: até 10 anos, de 11 a 18 anos e de 19 a 21 anos de idade.

Variáveis	Até 10 anos	11 a 18 anos	19 a 21 anos	Valor p	
Esvaziamento cervical	9 (100%)	26 (66,7%)	14 (48,3%)	0,0161	
Esvaziamento cervical tardio	1 (11,1%)	6 (15,4%)	3 (10,3%)	0,8878	
Metástase tardia	3 (33,3%)	3 (7,7%)	3 (10,3%)	0,1014	
	Negativa	4 (50%)	24 (80%)	14 (93,3%)	
	Cervical	1 (12,5%)	3 (10%)	0	
Última PCI	Cervical + Pulmão	3 (37,5%)	2 (6,7%)	0	-
	Cervical + Linfonodo	0	1 (3,3%)	1 (6,7%)	
Última Tg suprimida		15,2 ± 28,7	4 ± 17,6	1,6 ± 4	0,0338
Última ACTG suprimida	Negativa	5 (55,6%)	19 (48,7%)	19 (67,9%)	0,2960
	Positiva	4 (44,4%)	20 (51,3%)	9 (32,1%)	
Tempo de diagnóstico (meses)		207,2 ± 116,8	191,6 ± 98,7	204,7 ± 129,8	0,9602
Sobrevida livre doença (meses)		126 ± 42,4	77,9 ± 55,1	96,6 ± 71	-
Tempo total de seguimento (meses)		161,4 ± 108,8	117,7 ± 99,5	109,1 ± 117,6	0,2492

Variáveis categóricas estão representadas por número absoluto e frequência, variáveis numéricas em média e desvio-padrão. PCI: pesquisa de corpo inteiro. Esvaziamento cervical tardio: realizado após tireoidectomia total quando detectado evidência de doença locorregional passível de ressecção cirúrgica. Tg: tireoglobulina. ACTG: anticorpo antitireoglobulina.

Em relação à classificação de risco inicial e às respostas dinâmicas ao tratamento analisadas ao longo do 1º, 3º e 5º anos após o tratamento, assim como à classificação final, não foram observadas diferenças entre os grupos, conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5: Classificação de risco ao diagnóstico, respostas ao tratamento no 1º, 3º e 5º anos de seguimento e última classificação, de acordo com as faixas etárias: até 10 anos, de 11 a 18 anos e de 19 a 21 anos de idade

Variáveis		Até 10 anos	11 a 18 anos	19 a 21 anos	Valor p
Classificação de risco ao diagnóstico	Baixo	0 (0%)	11 (28,9%)	11 (37,9%)	0,1074
	Intermediário	2 (22,2%)	9 (23,7%)	9 (31%)	
	Alto	7 (77,8%)	18 (47,4%)	9 (31%)	
	Indeterminada	1 (11,1%)	7 (21,2%)	6 (25%)	
Resposta ATA 1º ano após tratamento	Bioquímica incompleta	5 (55,6%)	4 (12,1%)	9 (37,5%)	0,1099
	Estrutural incompleta	2 (22,2%)	15 (45,5%)	5 (20,8%)	
	Excelente	1 (11,1%)	7 (21,2%)	4 (16,7%)	
	Indeterminada	0 (0%)	6 (21,4%)	5 (31,3%)	
Resposta ATA 3º ano após tratamento	Bioquímica incompleta	2 (22,2%)	6 (21,4%)	4 (25%)	0,3900
	Estrutural incompleta	5 (55,6%)	6 (21,4%)	3 (18,8%)	
	Excelente	2 (22,2%)	10 (35,7%)	4 (25%)	
	Indeterminada	2 (25%)	5 (22,7%)	5 (35,7%)	
Resposta ATA 5º ano após tratamento	Bioquímica incompleta	3 (37,5%)	3 (13,6%)	1 (7,1%)	0,4905
	Estrutural incompleta	2 (25%)	4 (18,2%)	2 (14,3%)	
	Excelente	1 (12,5%)	10 (45,5%)	6 (42,9%)	
	Indeterminada	2 (22,2%)	10 (26,3%)	11 (39,3%)	
Resposta ao tratamento na última avaliação	Bioquímica incompleta	1 (11,1%)	4 (10,5%)	2 (7,1%)	0,3559
	Estrutural incompleta	4 (44,4%)	5 (13,2%)	5 (17,9%)	
	Excelente	2 (22,2%)	19 (50%)	10 (35,7%)	
	Livre	2 (22,2%)	19 (50%)	10 (35,7%)	
Classificação Final	Recorrência ou persistência	7 (77,8%)	19 (50%)	18 (64,3%)	0,2349

Variáveis categóricas estão representadas por número absoluto e frequência. ATA: *American Thyroid Association*.

***e. Fatores associados à persistência ou recorrência do CDT de acordo com a faixa etária***

A análise de regressão logística univariada em relação à persistência ou recorrência da doença foi realizada em 2 faixas etárias: até 18 anos e até 21 anos. Devido ao número limitado de participantes, não foi possível realizar a análise separadamente nos grupos etários de até 10 anos e de 11 a 18 anos. A presença de ACTG positivo em um contexto de TSH suprimido na avaliação final foi evidenciada como um fator associado à resposta recorrente ou persistente em ambos os grupos. Ademais, o tempo decorrido desde a confirmação do diagnóstico pelo laudo anatomopatológico (tempo de diagnóstico) mostrou-se como fator associado a resposta excelente em ambos os grupos.

No subgrupo de pacientes com até 18 anos não foram encontrados fatores associados às respostas dinâmicas durante os 1º, 3º e 5º anos de acompanhamento e a persistência/recorrência de doença. No entanto, na análise para pacientes até 21 anos de idade, observou-se que apresentar resposta estrutural incompleta no terceiro ano de seguimento aumentou em 5,5 vezes a chance de ter resposta recorrente ou persistente ao final do seguimento e em 32,6 vezes se esse achado for encontrado no quinto ano de seguimento.

Por outro lado, os seguintes fatores não demonstraram associação com a persistência ou recorrência de doença: número de focos tumorais, diâmetro do maior nódulo, invasão capsular, invasão angiolinfática, extensão extratireoidiana, extensão do tumor, metástase para linfonodos, metástase à distância, estadiamento TNM, classificação de risco da ATA no diagnóstico, atividade de iodo radioativo, estratificação de risco ao diagnóstico, resposta dinâmica no 1º ano de acompanhamento, metástase tardia, esvaziamento cervical tardio e atividade total de RIT administrada (tabela 6).

Tabela 6: Fatores associados à recorrência ou persistência do carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticado em 2 grupos etários: até 18 anos e até 21 anos de idade

Variáveis	Até 18 anos	p-Valor	Até 21 anos	p-Valor
	Odds Ratio IC (95%)		Odds Ratio IC (95%)	
Focos tumorais Unifocal vs multifocal	2,917 (0,860-9,889)	0,0857	2,182 (0,848-5,614)	0,1058
Diâmetro maior nódulo (cm)	0,888 (0,627-1,257)	0,5030	0,9520 (0,709-1,278)	0,7422
Invasão cápsula	1,000 (0,158-6,346)	1,0000	0,800 (0,205-3,125)	0,7482
Invasão angiolinfática	1,667 (0,4830-5,757)	0,4193	1,388 (0,497-3,875)	0,5314
Invasão extratireoidiana	2,708 (0,792-9,260)	0,1123	2,469 (0,875-6,965)	0,0877
T2 vs T1	0,750 (0,159-3,532)		1,490 (0,448 -4,956)	0,5159
Extensão Tumoral	T3 vs T1	0,450 (0,076-2,669)	1,069 (0,274-4,180)	0,9231
	T4 vs T1	1,500 (0,303-7,431)	2,016 (0,530-5,676)	0,3038
Metástase linfonodal	1,680 (0,432-6,541)	0,4544	1,312 (0,492-3,495)	0,5876
Metástase a distância	1,667 (0,483-5,757)	0,4193	1,064 (0,373-3,036)	0,9072
Atividade Iodo (mCi) 1º PCI	1,001 (0,990-1,013)	0,8108	0,999 (0,989-1,009)	0,8332
Metástase tardia	1,727 (0,284-10,500)	0,5529	1,474 (0,339-6,405)	0,6050
Esvaziamento cervical tardio	1,091 (0,216-5,518)	0,9165	1,7650 (0,419-7,443)	0,4388
ACTG positivo vs negativo	5,625 (1,594-19,849)	0,0073	6,6170 (2,252-19,447)	0,0006
Tempo de diagnóstico	0,990 (0,983-0,997)	0,0071	0,989 (0,984-0,995)	0,0002
Estadiamento TNM	2,000 (0,550-7,267)	0,2924	1,064 (0,373-3,036)	0,9072
Classificação de risco ATA	Intermediário vs Baixo	0,143 (0,020-1,032)	0,364 (0,101-1,315)	0,2539
	Alto vs Baixo	1,016 (0,232-4,441)	0,808 (0,258-2,528)	
Resposta ATA 1º ano após tratamento	RBI vs RE	3,333 (0,455-24,440)	4,000 (0,849-18,834)	
	REI vs RE	2,381 (0,423-13,387)	2,889 (0,664-12,572)	0,3567
	RI vs RE	1,000 (0,132-7,570)	2,667 (0,538-13,212)	
Resposta ATA 3º ano após tratamento	RBI vs RE	3,333 (0,515-21,581)	4,400 (0,889-21,780)	
	REI vs RE	3,500 (0,628-19,493)	5,500 (1,145-26,412)	0,0481
	RI vs RE	1,000 (0,125-7,995)	0,825 (0,151-4,500)	
Resposta ATA 5º ano após tratamento	RBI vs RE	20,000 (1,391-287,590)	6,222 (0,887-43,658)	
	REI vs RE	49,999 (2,559-976,939)	32,667 (2,852-374,134)	0,0293
	RI vs RE	13,333 (1,048-169,551)	4,667 (0,866-25,136)	

Análise de regressão logística univariada modelado para probabilidade de Resposta ATA final (agrupada 2 categorias) = Recorrência ou Persistência. PCI: pesquisa de corpo inteiro. ACTG: anticorpo antitreoglobulina. ATA: American Thyroid Association. RE = resposta excelente; RI = resposta Indeterminada; RBI = resposta bioquímica incompleta; REI = resposta estrutural incompleta.

## 7. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos as características dos pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide realizado até os 21 anos de idade, divididos nas diferentes faixas etárias mencionadas e discutidas na literatura como possíveis pontos de corte para que as análises sejam homogêneas quanto ao estado de crescimento, desenvolvimento e puberdade da criança [4,18]. Ressalta-se que os dados sobre puberdade, importantes para essa categorização de desenvolvimento do paciente, foram de difícil avaliação pois encontravam-se incompletos nos prontuários, não permitindo avaliação fidedigna.

Foi observada uma maior prevalência de extensão extratireoidiana em crianças mais jovens, com até 10 anos de idade, similarmente ao encontrado por Alessandri et al., Lazar et al., e Sugino et al. [18,30,31], embora esse achado tenha variado em outros estudos [32]. Além disso, encontramos maior prevalência de linfonodos regionais metastáticos no momento do diagnóstico na faixa etária mais jovem, dados concordantes com Sugino et al. e Lazar et al [18,31].

Houve diferenças com relação ao acometimento pulmonar e linfonodal na avaliação inicial por imagem na PCI diagnóstica entre os pacientes com diagnóstico até os 10 anos de idade em comparação com o grupo etário de 19 a 21 anos de idade e entre todos os grupos etários quanto aos achados na PCI após a primeira dose de radioiodo, concordando com outros estudos que demonstraram apresentação mais agressiva do tumor em crianças pré-púberes [16,29,31,32].

Ao contrário desses achados, o estadiamento tumoral inicial (TNM) não apresentou diferenças significativas entre as diversas faixas etárias; no entanto, nitidamente os tumores diagnosticados antes de 10 anos de idade se comportaram de forma mais agressiva. Um possível viés em relação a esse achado baseia-se no longo tempo de seguimento dos pacientes, o que por um lado é importante para a avaliação da evolução e prognóstico do tumor, mas por outro lado naturalmente sofreu a influência de

mudanças nos protocolos de tratamento e seguimento, além de melhorias na sensibilidade e especificidade dos exames de imagem.

Adicionalmente, os participantes foram estratificados ao longo de um extenso acompanhamento, com base na classificação de resposta dinâmica ao tratamento [20], avaliada no 1º, 3º e 5º anos após o tratamento inicial. Nesse sentido, não foi possível prever a evolução e o prognóstico baseado nas fases iniciais do tratamento, pois as características de evolução não permitiram diferenciar pacientes que evoluíram livres de doença ou com doença persistente/recorrente quando diagnosticados até os 18 anos de idade. Apenas ao expandirmos a análise para incluir pacientes até 21 anos, a resposta ao tratamento a partir do 3º e 5º anos de acompanhamento se evidenciou como um fator preditivo de evolução da doença na última avaliação.

Em concordância com esses achados, verificamos que o tempo de diagnóstico exerceu influência na resposta ao tratamento na última avaliação, sendo que tempo mais longo desde o diagnóstico se evidenciou como fator preditivo de resposta excelente. É importante destacar que revisamos os prontuários de pacientes com câncer de tireoide que estiveram sob acompanhamento em nossa instituição entre 1990 e 2022. Observamos um aumento na incidência de tumores avançados nos últimos anos, bem como mudanças nas estratégias terapêuticas ao longo dos anos e possíveis alterações não identificadas em pacientes que tiveram perda temporária de acompanhamento. Embora o tempo médio de acompanhamento em nossa amostra tenha sido de 9,9 anos, não foi possível estabelecer um protocolo de tratamento único para todo o grupo. Além disso, nem todos os pacientes iniciaram seu tratamento em nossa instituição, o que pode ter gerado um potencial fator de confusão nesta análise.

É interessante notar que, embora os pacientes mais jovens tenham demonstrado taxas mais elevadas de extensão extratireoidiana e uma maior extensão da doença para linfonodos regionais, a resposta final ao tratamento, avaliada como estado livre de doença ou recorrência/persistência de doença, não apresentou diferença entre as 3 faixas etárias estudadas. Esse fato pode apontar para um prognóstico favorável nessa população, mas também, em parte, pode ser explicado pelo tratamento mais agressivo

que os pacientes mais jovens receberam inicialmente, sendo um fator de confusão para a análise.

Nos pacientes de até 10 anos de idade, notou-se valores mais elevados de Tg estimulada na 1ª PCI diagnóstica e de tireoglobulina suprimida na última avaliação, mesmo após tratamento mais agressivo, como maior frequência de esvaziamento cervical e maior atividade total de iodo administrada, ratificando-se que a idade até 10 anos está associada com características mais agressivas da doença, apesar de longa sobrevida, semelhante à dos pacientes até 21 anos. Ressalta-se que não registramos óbitos em nossa amostra total, o que sugere um bom prognóstico e uma alta taxa de sobrevida específica de doença [12].

Observou-se uma predominância do sexo feminino (75%), o que está alinhado com dados da literatura [3,5,17,33], sendo que a principal razão para a realização da tireoidectomia foi a detecção de nódulo tireoidiano em 77,92% dos casos. A prevalência do tipo histológico papilífero foi de 94,81%, em concordância com a literatura [18,32,33]. Além disso, apenas uma pequena parte da nossa amostra tinha histórico de radioterapia cervical (10,39%) [5], e notamos uma frequência de carcinoma multifocal de 51,95%, superior à observada em outros estudos [3,5,16]. Destacamos que nenhuma destas características acima mencionadas ou mesmo características ligadas à estratificação inicial do tumor, se associou à persistência ou recorrência da doença. Assim, a avaliação clínica, histopatológica e do tratamento inicial não foi capaz de identificar quais pacientes teriam uma evolução mais favorável ou desfavorável ao longo do acompanhamento. Permanece, então, sendo um grande desafio identificar o subgrupo de pacientes com CDT pediátrico com alto risco de desfechos desfavoráveis [34].

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o caráter retrospectivo, de centro único, baseado na coleta de dados de prontuários clínicos. Além disso, alguns participantes interromperam temporariamente o acompanhamento em determinados momentos, o que prejudicou a avaliação conforme o plano inicial. Mas em contraposição, trata-se de serviço estruturado e de referência para o tratamento de pacientes com câncer de tireoide, fato que pode elevar a credibilidade dos dados obtidos. Ademais, devido ao

extenso período de acompanhamento dos pacientes, ocorreram alterações em alguns valores de avaliação bioquímica, especialmente em relação ao anticorpo anti-tireoglobulina. Contudo, em nosso serviço, priorizamos a análise da tendência das concentrações desse anticorpo ao longo do acompanhamento.

Outro fator a ser considerado é o tamanho reduzido da amostra de pacientes diagnosticados com câncer de tireoide antes dos 10 anos de idade, fato que pode comprometer a robustez dos resultados. A inclusão de um maior número de pacientes nesta faixa etária seria importante para confirmar os nossos achados e poderia, inclusive, revelar diferenças ainda mais acentuadas entre os diferentes grupos etários.

É importante destacar que a relação entre a idade do paciente e o comportamento do CDT não é claramente estabelecida na literatura, e o ponto de corte utilizado em muitos estudos é arbitrário. Em nossa amostra, incluímos participantes diagnosticados com até 21 anos, pois os dados sobre puberdade eram incompletos nos prontuários. Há uma discussão sobre se a adoção de uma idade universal facilitaria comparações mais precisas dos resultados, aumentando a confiabilidade <sup>[18]</sup>, ou se a divisão entre os grupos etários deveria seguir a instalação da puberdade <sup>[4]</sup>.

## **8. CONCLUSÃO**

Com base nos resultados obtidos, observamos que o CDT na população pediátrica apresentou algumas características de comportamento mais agressivo ao diagnóstico, especialmente em pacientes com menos de 10 anos. Contudo, a idade não teve impacto na evolução e no prognóstico geral dos pacientes.

As respostas dinâmicas ao tratamento registradas no 3º e no 5º anos de acompanhamento mostraram-se preditivas de persistência ou recorrência da doença na avaliação final em pacientes diagnosticados até 21 anos. Essa relação não foi observada em pacientes com até 18 anos, com base nas fases iniciais do tratamento, o que representa uma diferença significativa ao considerar o comportamento do tumor na definição da faixa etária pediátrica no câncer papilífero de tireoide. No entanto, são necessários estudos adicionais para validar os resultados obtidos.

## 9. REFERÊNCIAS

1. FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; PARKIN, D. M.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; BRAY, F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, Apr. 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588.
2. BALOCH, Z. W.; ASA, S. L.; BARLETTA, J. A.; GHOSSEIN, R. A.; JUHLIN, C. C.; JUNG, C. K.; LIVOLSI, V. A.; PAPOTTI, M. G.; SOBRINHO-SIMÕES, M.; TALLINI, G.; METE, O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology*, v. 33, n. 1, p. 27-63, Mar. 2022. DOI: 10.1007/s12022-022-09707-3.
3. GUO, K.; et al. Clinical and Molecular Characterizations of Papillary Thyroid Cancer in Children and Young Adults: A Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*, v. 31, n. 11, p. 1693-1706, 2021.
4. FRANCIS, G. L.; WAGUESPACK, S. G.; BAUER, A. J.; et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, v. 25, n. 7, p. 716-759, 2015.
5. BANIK, G. L.; et al. Prevalence and Risk Factors for Multifocality in Pediatric Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 147, n. 12, p. 1100-1106, 2021.
6. ZHAO, HH; PICKNEY, C.; SARODE, AL; KIM-MACKOW, A.; WILHELM, SM. Varying impact of patient age on the rising rate of pediatric thyroid cancer: Analysis of NCDB database (2004-2017). *American Journal of Surgery*, v. 225, n. 3, p. 532-536, mar. 2023. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2022.11.030.
7. ZBITOU, A.; DESANDES, E.; GUISSOU, S.; MALLEBRANCHE, C.; LACOUR, B. Thyroid Cancer in children and adolescents in France: Incidence, survival and clinical management over the 2000-2018 period. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 162, p. 111325, nov. 2022. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111325.
8. LIM, H.; DEVESA, S. S.; SOSA, J. A.; CHECK, D.; KITAHARA, C. M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*, v. 317, n. 13, p. 1338-1348, Apr. 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.
9. HO, WL; ZACHARIN, MR Thyroid Carcinoma in children, adolescents and adults, both spontaneous and after childhood radiation exposure. *European Journal of Pediatrics*, v. 175, n. 5, p. 677-683, maio 2016. DOI: 10.1007/s00431-016-2692-z.
10. PAULSON, VA; RUDZINSKI, ER; HAWKINS, DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)*, v. 10, n. 9, p. 723, 18 set. 2019. DOI: 10.3390/genes10090723.

11. CHEN, AY; DAVIES, L. Children and thyroid cancer: Interpreting troubling trends. *Cancer*, v. 125, n. 14, pág. 2359-2361, 15 jul. 2019. DOI: 10.1002/cncr.32124.
12. BRAVERMAN, L. E.; COOPER, D. S.; WERNER, S. C.; INGBAR, S. H. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2021.
13. COZZOLINO, A.; FILARDI, T.; SIMONELLI, I.; GRANI, G.; VIRILI, C.; STRAMAZZO, I.; SANTAGUIDA, MG; LOCANTORE, P.; MAURICI, M.; GIANFRILLI, D.; ISIDORI, AM; DURANTE, C.; POZZA, C. Diagnostic accuracy of ultrasonographic features in detecting thyroid cancer in the transition age: a meta-analysis. *European Thyroid Journal*, v. 3, e220039, 14 jun. 2022. DOI: 10.1530/ETJ-22-0039. Disponível em: PubMed; PMID: 35521998; IDPM: PMC9254313.
14. JIA, S.; TANG, D.; PENG, W. Risk factors for recurrence of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, v. 102, n. 50, p. e36585, Dec. 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000036585.
15. TULI, G.; MUNARIN, J.; MATARAZZO, P.; MARINO, A.; CORRIAS, A.; PALESTINI, N.; QUAGLINO, F.; DE SANCTIS, L. Clinical features of thyroid cancer in pediatric age. Experience of a tertiary centre in the 2000-2020 period. *Endocrine*, v. 81, n. 2, pág. 322-329, atrás. 2023. DOI: 10.1007/s12020-023-03366-y. Disponível em: PubMed; PMID: 37071323. Publicado em: 18 abr. 2023.
16. GALUPPINI, F.; VIANELLO, F.; CENSI, S.; et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 10, p. 552, Aug. 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00552.
17. CHRISTISON-LAGAY, E. R.; BAERTSCHIGER, R. M.; DINAUER, C.; et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 55, n. 11, p. 2273-2283, Nov. 2020. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003.
18. SUGINO, K.; et al. Cutoff age between pediatric and adult thyroid differentiated cancer: Is 18 years old appropriate? *Thyroid*, 2021.
19. LEBBINK, C. A.; LINKS, T. P.; CZARNIECKA, A.; et al. European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal*, v. 11, 2022.
20. MOMESSO, D.P.; TUTTLE, R.M. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v.43, n.2, p.401-421, June 2014. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.02.010

21. MASSIMINO, M.; PODDA, M.; SPINELLI, C.; PIZZI, N.; BLEYER, A. Thyroid cancer in adolescents and young adults. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 65, n. 8, e27025, ago. 2018. DOI: 10.1002/pbc.27025.
22. TORAIH, E.; WEBSTER, A.; PINEDA, E.; PINION, D.; BAER, L.; PERSONS, E.; HERRERA, M.; HUSSEIN, M.; KANDIL, E. Radioactive iodine ablation therapy reduce the risk of recurrent disease in pediatric differential thyroid carcinoma. *Surgical Oncology*, v. 56, p. 102120, out. 2024. DOI: 10.1016/j.suronc.2024.102120.
23. TUTTLE, R. M.; HAUGEN, B.; PERRIER, N. D. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*, v. 27, n. 6, p. 751-756, Jun. 2017. DOI: 10.1089/thy.2017.0102.
24. DONG, P.; LI, L. Supressão da medula óssea em pacientes pediátricos com câncer diferenciado de tireoide após terapia empírica com radioiodo. *Medicine (Baltimore)*, v. 99, n. 31, e21398, 31 jul. 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000021398.
25. SAPUPPO, G.; HARTL, D.; FRESNEAU, B.; et al. Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Long Term Outcome and Risk Factors for Persistent Disease. *Cancers (Basel)*, v. 13, n. 15, p. 3732, Jul. 2021. DOI: 10.3390/cancers13153732.
26. CORRÊA, NL; DE SÁ, LV; DE MELLO, RC. Estimation of Second Primary Cancer Risk After Treatment with Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, v. 27, n. 2, p. 261-270, fev. 2017. DOI: 10.1089/thy.2016.0266.
27. MOLINA, P. E. *Endocrine Physiology*. 4. ed. Philadelphia: Richard Ashman, 2021.
28. JARZAŁ, B.; HANDKIEWICZ-JUNAK, D.; WŁOCH, J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocrine-Related Cancer*, v. 12, n. 4, pág. 773-803, 2005. DOI: 10.1677/erc.1.00880.
29. BURGARD, C.; ZACHERL, M. J.; TODICA, A.; et al. Primary presentation and clinical course of pediatric and adolescent patients with differentiated thyroid carcinoma after radioiodine therapy. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1237472, Oct. 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1237472.
30. ALESSANDRI, A. J.; GODDARD, K. J.; BLAIR, G. K.; et al. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Medical and Pediatric Oncology*, v. 35, n. 1, p. 41-46, Jul. 2000. DOI: 10.1002/1096-911x(200007)35:1<41::aid-mpo7>3.0.co;2-7.
31. LAZAR, L.; LEBENTHAL, Y.; STEINMETZ, A.; YACKOBOVITCH-GAVAN, M.; PHILLIP, M. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, v. 154, n. 5, p. 708-714, May 2009. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.11.059.

32. O'GORMAN, C. S.; HAMILTON, J.; RACHMIEL, M.; et al. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid*, v. 20, n. 4, p. 375-380, Apr. 2010. DOI: 10.1089/thy.2009.0386.
33. SILVA-VIEIRA, M.; SANTOS, R.; LEITE, V.; LIMBERT, E. Review of clinical and pathological features of 93 cases of well-differentiated thyroid carcinoma in pediatric age at the Lisbon Centre of the Portuguese Institute of Oncology between 1964 and 2006. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 79, n. 8, p. 1324-1329, Aug. 2015. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.06.002.
34. ZANELA, AB; SCHEFFEL, RS; WEINERT, L.; DORA, JM; MAIA, AL. New insights into the management of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents (Review). *International Journal of Oncology*, v. 58, n. 5, pág. 13 de maio de 2021. DOI: 10.3892/ijo.2021.5193.

## 10. ANEXOS:

### a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DE EVOLUÇÃO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE NA INFÂNCIA.”

**RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA:** Dra Juliana Chaves Garcia e Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann.

#### Número do CAAE:

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

#### Justificativa e objetivos:

Este estudo avaliará as características do carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticados antes dos 21 anos de idade, incluindo as características ao diagnóstico, durante e após o tratamento proposto. O câncer de tireoide é uma doença frequente na população mundial, no entanto, os dados sobre esta patologia relacionada a faixa etária infanto-juvenil são escassos.

Baseados nessas informações, a avaliação de seu prontuário, de forma retrospectiva, será muito importante para o levantamento de dados e poderá trazer benefícios aos pacientes e aos serviços de Endocrinologia.

#### Procedimentos:

Caso concorde em participar do estudo, você realizará sua consulta clínica ambulatorial normalmente. A análise será feita de forma retrospectiva, sem mudança de conduta no seu seguimento médico.

#### Consulta de prontuário médico:

Caso concorde em participar deste estudo, você estará autorizando a consulta ao seu prontuário médico, quanto às informações sobre você (idade, sexo, exame físico) e sobre o carcinoma diferenciado de tireoide (exames diagnósticos e de seguimento, procedimentos realizados e evolução clínica após o tratamento realizado), para fins de esclarecimento sobre o seu diagnóstico e melhor análise dos exames de imagem e laboratoriais realizados.

#### Desconfortos e riscos:

Você **não** deve participar deste estudo se o diagnóstico de câncer de tireoide foi confirmado após os 21 anos de idade ou se não puder responder por si mesmo. Informamos que a pesquisa não apresenta riscos previsíveis.

Não haverá coleta de qualquer material biológico ou solicitação de quaisquer exames adicionais. Sendo assim, não haverá desconforto ou riscos para a sua saúde

**Benefícios:**

É possível que estes dados do seu prontuário auxiliem para o diagnóstico e o tratamento de pacientes que também tenham câncer de tireoide. Dentre os benefícios para você está o fato de que possíveis avanços no diagnóstico e tratamento da doença possam auxiliar a melhorar ainda mais o seu tratamento.

**Acompanhamento e assistência:**

Não serão necessários acompanhamento e assistência adicionais, já que não haverá nenhum procedimento além de sua consulta médica de rotina.

**Sigilo e privacidade:**

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados deste estudo poderão fazer parte do seu prontuário médico.

**Ressarcimento e indenização:**

Este estudo será realizado por meio da análise de prontuário no acervo médico do Hospital de Clínicas - Unicamp, sem a necessidade da presença do paciente, sendo assim, você não terá gastos fora da sua rotina para participar da pesquisa, não necessitando de ressarcimento. Você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

**Contato:**

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato em horário comercial com a pesquisadora responsável Dra Juliana Chaves Garcia no Ambulatório de Neoplasia de Tireoide do Hospital de Clínicas, UNICAMP, por meio dos telefones (19) 3521-7755 ou via e-mail: [unicampendocrino@gmail.com](mailto:unicampendocrino@gmail.com)

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br).

**O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

**Consentimento livre e esclarecido:**

Depois de ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_

e-mail (opcional): \_\_\_\_\_

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguo ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_  
(Assinatura do pesquisador)

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## b. Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Características clínicas, epidemiológicas e de evolução do carcinoma diferenciado de tireoide na infância.

**Pesquisador:** Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57425822.7.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.455.495

#### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

**Resumo:** O carcinoma de tireoide é uma doença rara na infância e adolescência. No entanto, sua incidência vem aumentando significativamente nas últimas décadas, sendo o câncer do sistema endócrino mais comum em crianças e adultos jovens. As diferenças comportamentais existentes entre os tumores diferenciados da tireoide (CDT) na infância e nos adultos chamam a atenção e apesar de sua agressividade e multifocalidade na apresentação clínica ao diagnóstico, tende a apresentar um prognóstico excelente a longo prazo nesta faixa etária. Este estudo tem como objetivo avaliar as características clínico-epidemiológicas e seu significado na evolução do carcinoma de tireoide diagnosticado em pacientes até os 20 anos de idade. Trata-se de um estudo transversal retrospectivo das características clínicas, laboratoriais, histopatológicas e de evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticado até os 20 anos de idade. A análise será realizada por meio de revisão de prontuários de 100 pacientes em seguimento no serviço especializado de Neoplasia de Tireoide, no Hospital de Clínicas da Unicamp até o ano de 2021. Após, serão realizadas análises descritivas com medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Utilizar-se-á o teste Qui-

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário, para verificar associação ou comparar proporções. Para comparar medidas contínuas ou ordenáveis entre grupos será utilizado o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado será de 5%.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Avaliar as características clínico-epidemiológicas e seu significado na evolução do carcinoma de tireoide diagnosticado em pacientes até os 20 anos de idade.

Objetivo Secundário:

- a) Verificar os fatores de risco predisponentes presentes no momento do diagnóstico, incluindo a exposição à radioterapia ou antecedente de outros tipos de câncer prévios;
- b) Avaliar as características demográficas, histopatológicas, bioquímicas e de evolução do tumor nos pacientes com carcinoma de tireoide diagnosticados na infância;
- c) Avaliar as características clínicas do tumor, as classificações de risco de mortalidade (estadiamento TNM baseado na 8ª Revisão da AJCC) e de recorrência (classificação de risco inicial ATA) ao diagnóstico, bem como a resposta dinâmica ao tratamento segundo a ATA após o primeiro ano e ao final do seguimento;
- d) Avaliar os resultados das pesquisas de corpo inteiro diagnóstica, o valor sérico da tireoglobulina e anticorpo anti-tireoglobulina estimulados, RIT e PCI pós-dose em relação à evolução da doença;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Não há riscos previstos, por se tratar de um estudo retrospectivo, baseado em análise de prontuários.

Benefícios: O levantamento de dados da população em questão, incluindo a avaliação pormenorizada das características do tumor, poderá evidenciar fatores prognósticos e características de evolução, permitindo ampliar o horizonte, bem como individualizar as abordagens terapêuticas, respeitando a história natural da doença nesta faixa etária.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Equipe de pesquisa:

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Ligia Vera Montali da Assumpção

JULIANA CHAVES GARCIA

Este projeto é resposta às pendências levantadas no Parecer Consubstanciado CEP n.o 5.384.802 de 3 de maio de 2022.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

Foram solicitadas as seguintes adequações:

A) No projeto

1- Incluir o nome da Dra. Maria Cândida Ribeiro Parisi no projeto.

RESPOSTA: O nome da Dra. Maria Cândida Ribeiro Parisi constava do portal da Plataforma Brasil anexado em 28/03/22 e foi retirado nesta versão.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

2- Informar que não haverá benefícios diretos para os participantes.

RESPOSTA: informação acrescentada.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

3- Informar a idade mínima dos participantes.

RESPOSTA: RESPOSTA: "Estudo transversal retrospectivo das características clínicas, histopatológicas e de evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticado 2 entre 5 e 20 anos de idade". Mas os participantes serão avaliados no ambulatório de acompanhamento, com idade maior ou igual a 18 anos.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

4- Apresentar autorização do responsável pelo ambulatório.

RESPOSTA: documento apresentado, apesar de haver conflito de interesse, uma vez que a autorização é assinada pela pesquisadora.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

5- Apresentar autorização do responsável pelo SAME.

RESPOSTA: documento apresentado.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

6- Considerar que a Resolução 196/96 foi revogada e substituída pela Resolução 466/12 do CN/MS

RESPOSTA: modificação realizada

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

B) No TCLE

1- Informar que não haverá benefícios diretos para os participantes.

RESPOSTA: informação acrescentada.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

2- Incluir os nomes das pesquisadoras: Dra. Ligia Vera Montali da Assumpção e Dra. Maria Cândida Ribeiro Parisi.

RESPOSTA: foi incluído o nome da Dra. Ligia. A Dra. Maria Candida foi excluída dos dados

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

anteriores.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

3- Corrigir o endereço do e-mail do CEP: cep@unicamp.br (este é o correto).

RESPOSTA: endereço corrigido

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

4- Escrever embaixo dos traços no final das páginas "rubrica da pesquisadora" e "rubrica do participante"

RESPOSTA: colocado o espaço de rubrica

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

C) Se a pesquisa contemplar menores de idade como participantes da pesquisa, é fundamental a assinatura do TCLE pelos REPRESENTANTES LEGAIS e não por vizinhos, cuidadores, etc. Favor anexar o TCLE direcionado ao responsável legal pelos menores participantes da pesquisa. Acrescentar o termo de assentimento livre e esclarecido para anuência dos menores participantes da pesquisa. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta etapa possa lhe causar, na medida da sua compreensão e respeitados em suas singularidades. Ressalta-se ainda que em virtude da possibilidade de ter criança abaixo de 12 anos, é necessário que seja elaborado dois termos de assentimentos distintos, pertinentes às diferentes faixas etárias. Para isso, é possível utilizar inclusive do recurso de imagens.

RESPOSTA: Informo que não será necessário anexar o TCLE direcionado ao responsável legal do participante. Apesar de o projeto abordar pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide a partir dos 5 anos de idade, o acompanhamento em nosso serviço se dá já na idade adulta, após os 18 anos de idade, pois abaixo dessa idade eles são acompanhados em serviço pediátrico. Vide acréscimo em item 3.1 - Desenho do estudo: "O acompanhamento desses pacientes se inicia a partir de os 18 anos de idade neste serviço, uma vez que faixa etária inferior é de responsabilidade da equipe de Pediatria."

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

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

Foram anexados os seguintes documentos:

1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1894626.pdf

2- cartaresposta.pdf

3- AUTORIZAÇÃO.pdf com documento assinado pelo Sr. Sérgio A. da Conceição, supervisor do Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

4- TERMOANUENCIA.pdf com documento assinado pela própria pesquisadora, como responsável pelo ambulatório de neoplasias do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

5- PROJETOJULIANA.pdf

6- TCLEJULIANA.pdf

**Recomendações:**

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.

- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.

- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

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

Projeto considerado aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1894626.pdf	27/05/2022 13:37:17		Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	27/05/2022 13:31:28	JULIANA CHAVES GARCIA	Aceito
Outros	AUTORIZACAOSAME.pdf	27/05/2022 13:21:08	JULIANA CHAVES GARCIA	Aceito
Outros	TERMOANUENCIA.pdf	27/05/2022 13:20:36	JULIANA CHAVES GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOJULIANA.pdf	27/05/2022 13:14:49	JULIANA CHAVES GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEJULIANA.pdf	27/05/2022 13:13:26	JULIANA CHAVES GARCIA	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	28/03/2022 10:57:26	JULIANA CHAVES GARCIA	Aceito
Outros	Denisecomprovantevinculoempregaticio.pdf	23/03/2022 07:17:48	Denise Engelbrecht Zantut Wittmann	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.455.495

CAMPINAS, 08 de Junho de 2022

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

## c. Publicação

Endocrine (2024) 86:315–323  
<https://doi.org/10.1007/s12020-024-03870-9>

ORIGINAL ARTICLE



# Impact of age on tumor characteristics and treatment outcomes in pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma

Juliana Chaves Garcia<sup>1</sup> · Ligia Vera Montali de Assumpção<sup>1</sup> · Maria Cândida Ribeiro Parisi<sup>1</sup> · Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann<sup>1</sup>

Received: 5 March 2024 / Accepted: 7 May 2024 / Published online: 15 May 2024  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2024

### Abstract

**Purpose** There is a tendency to use data generated for adults in the management of pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma, neglecting the clinical peculiarities of this condition in childhood. This study aimed to assess and compare the clinical-epidemiological characteristics and their significance in the evolution of thyroid carcinoma diagnosed in childhood across different age groups.

**Methods** Seventy-seven patients diagnosed with Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) up to 21 years old were selected and divided into different age groups: up to 10 years, 11 to 18 years, and 19 to 21 years old. Clinical-epidemiological data and their influence in the disease progression were analyzed and compared across age groups.

**Results** Patients diagnosed below 10 years of age were associated with tumors showing extrathyroidal extension, metastasis in regional lymph nodes, higher levels of stimulated thyroglobulin in the diagnostic iodine-131 whole-body scan (WBS), and under TSH suppression in the last assessment. Additionally, pulmonary metastasis were associated in both diagnostic and post-radioiodine dose WBSs in these younger patients. Analysis of findings in the post-radioiodine therapy WBS revealed significant differences between all age groups ( $p = 0.0029$ ). The time of diagnosis was identified as a factor associated with an excellent response in subgroups up to 18 years and up to 21 years. No factors associated with dynamic responses over the 1st, 3rd and 5th years of follow-up and the persistence/recurrence of the disease were identified in the subgroup up to 18 years. In the subgroup up to 21 years, having an incomplete structural response in the 3rd year of follow-up increased the chances of recurrent or persistent response by 5.5 times, and by 32.6 times if found in the 5th year of follow-up.

**Conclusions** Younger patients exhibited more aggressive tumor characteristics and underwent more rigorous treatment. However, treatment response and disease status in the last assessment, whether free or recurrent/persistence, were similar when comparing the age groups of 11 to 18 and 19 to 21 years. Nonetheless, responses obtained in the 3rd and 5th years post-treatment emerged as factors associated with the persistence/recurrence of the disease in the last assessment in the age group up to 21 years but not in patients diagnosed up to 18 years, a relevant distinction considering the tumor behavior in defining the pediatric age range in thyroid cancer.

**Keywords** Pediatric thyroid carcinoma · Childhood thyroid cancer · Differentiated thyroid cancer · Age groups · Treatment response