

# ***Abordagem dos Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide Com Tireoglobulina Sérica Elevada e Pesquisa de Corpo Inteiro Negativa***

***artigo original***

***Pedro Wesley S. Rosário  
Flávia Coimbra P. Maia  
Álvaro Luís Barroso  
Saulo Purisch***

*Departamento de Tireóide –  
Serviço de Endocrinologia e  
Metabologia e Serviço de Medicina  
Nuclear da Santa Casa de Belo  
Horizonte, MG.*

*Recebido em 05/03/04  
Revisado em 22/06/04  
Aceito em 21/10/04*

## **RESUMO**

No seguimento do carcinoma diferenciado de tireóide (CDT), o achado de tireoglobulina (Tg) elevada e pesquisa de corpo inteiro (PCI) diagnóstica negativa não é incomum. Em 12% dos nossos pacientes tratados com tireoidectomia e radioiodo com Tg >10ng/ml em hipotireoidismo apresentou PCI diagnóstica negativa. Este achado geralmente indica resultado falso-negativo da PCI. Devem ser excluídos exposição inadequada ao excesso de iodo e elevação insuficiente do TSH. Micrometástases que não captam o suficiente para serem detectadas com baixa atividade de radioiodo e perda da capacidade de expressar o importador sódio/iodeto (NIS) também explicam alguns casos. Em pacientes com Tg elevada, metástases podem ser reveladas após uma dose terapêutica de radioiodo (100mCi ou mais), estando esta indicada nos casos com Tg maior que 10ng/ml em hipotireoidismo ou 5ng/ml com TSH recombinante, após exclusão de macrometástases pulmonares e cervicais. Cinco de 7 pacientes com estes critérios apresentaram captação ectópica na PCI pós-dose em nossa série. Se a PCI pós-dose for negativa ou revelar captação discreta em leito tireoidiano, outros métodos, por exemplo FDG-PET, podem ser utilizados, não se insinuando na radioiodoterapia. Para estes casos, outras modalidades terapêuticas (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, ácido retinóico) podem ser utilizadas. Se a PCI revelar metástases linfonodais, cirurgia é a terapia mais adequada; enquanto para metástases pulmonares difusas indica-se a radioiodoterapia até a negativação da PCI pós-dose ou normalização da Tg com TSH elevado. Pacientes com PCI pós-dose positiva podem apresentar redução significativa da Tg e até remissão completa com radioiodoterapia em alguns casos, mas o impacto deste tratamento na mortalidade permanece indefinido. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:246-252)

**Descritores:** Tireoglobulina; PCI; Carcinoma de tireóide; Radioiodo

## **ABSTRACT**

### **Investigating Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma and Elevated Serum Thyroglobulin But Negative Whole-Body Scan.**

Findings of elevated thyroglobulin (Tg) and a negative whole-body scan (WBS) are not uncommon during the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. In 12% of our patients submitted to thyroidectomy and radioiodine with Tg >10ng/ml during hypothyroidism had a negative diagnostic WBS. This finding generally corresponds to a false-negative WBS. Inadequate preparation in terms of iodine exposure and insufficient elevation of TSH should be excluded. Micrometastases which do not accumulate sufficient iodine to be detected by low radioiodine activity and the loss of the capacity to express the sodium/iodide symporter explain many cases. In patients with elevated Tg, metastases can be identified after the administration of a therapeutic radioiodine dose, with this procedure being indicated in cases with Tg >10ng/ml during hypothyroidism or >5ng/ml after recombinant TSH, after exclusion of lung

and cervical macrometastases. In the present study, 5 of 7 patients with these criteria showed ectopic uptake on post-therapy WBS. If the post-therapy scan is negative or reveals discrete uptake in the thyroid bed, other methods (e.g. FDG PET) can be performed, and the physician should not insist on radioiodine therapy. If WBS detect lymph node metastases, surgery is indicated, while in cases of diffuse lung metastases radioiodine is indicated until the occurrence of a negative WBS or normalization of stimulated Tg levels. Patients with a positive post-therapy scan may show a significant reduction in Tg, with even complete remission in some cases after radioiodine, but the impact of this treatment on mortality remains controversial. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:246-252)

**Keywords:** Thyroglobulin; WBS; Thyroid carcinoma; Radioiodine

**N**O SEGUIMENTO DOS PACIENTES com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT), o achado de tireoglobulina (Tg) elevada e pesquisa de corpo inteiro (PCI) com iodo-131 negativa não é incomum (1-4), e muitas vezes as metástases não são aparentes mesmo em outros métodos de imagem, como radiografia, ultra-som e tomografia. Nestes casos, a PCI pós-dose terapêutica revela boa parte destas metástases ocultas, especialmente micrometástases pulmonares (2,3,5,6). Alguns autores defendem que a PCI com baixas doses de iodo-131 (2-5mCi) seja até dispensada, indicando diretamente o tratamento, após exclusão de macrometástases, e realizando PCI pós-dose apenas (7-9). Além de diagnosticar metástases, a PCI pós-dose positiva com dose elevada de iodo-131 implica em provável queda da Tg e até mesmo remissão completa (3,5,10-12). Assim, demonstrações da utilidade diagnóstica e possivelmente terapêutica do radioiodo em pacientes com Tg elevada sem metástases aparentes justificam o seu uso. Algumas dúvidas persistem, como a redução da Tg e até remissão completa em pacientes não tratados (10) ou com PCI pós-dose negativa (12), e o real impacto deste tratamento na mortalidade dos pacientes (13,14). Apesar disso, este tratamento é recomendando (9,15), mas não se aplica a todos (6,16). O principal desafio atual é a seleção adequada dos pacientes, lembrando que alguns não irão se beneficiar dele e seriam expostos desnecessariamente aos riscos e custo da radioiodoterapia.

Esta revisão teve o objetivo de discutir a abordagem dos pacientes com Tg elevada após a terapia inicial, apresentando também alguns dados de nosso serviço.

## FREQÜÊNCIA DE ENCONTRO DE TIREOGLOBULINA ELEVADA E PCI NEGATIVA

Schlumberger e col. mostraram que de 283 pacientes com Tg elevada durante hipotireoidismo (> 40ng/ml) e tratados com 100mCi de iodo 131, 6,4% tinha metástases distantes aparentes na PCI pós-dose e não aparentes na PCI com 2mCi (1). A combinação de Tg elevada com PCI diagnóstica negativa representou 10-15% dos pacientes em outras séries (2-4). Em nosso Serviço, constatamos que 10 entre 83 pacientes (12%) tratados com tireoidectomia total seguida de radioiodoterapia (100 a 200mCi) com Tg superior a 10ng/ml em hipotireoidismo após 1 ano do tratamento inicial apresentavam PCI diagnóstica negativa. Além do exame clínico, estes pacientes foram submetidos ao US cervical e radiografia de tórax, e aqueles sem metástases ressecáveis, tratados com um dose de 150 ou 200mCi de iodo 131.

## CAUSAS DE TG POSITIVA E PCI NEGATIVA

No primeiro ano após a terapia inicial, valores elevados de Tg podem não significar presença de metástases, podendo ocorrer redução espontânea em dosagens posteriores (17), e anticorpos anti-tireoglobulina (TgAc) podem resultar em valores falsamente elevados quando a Tg é dosada por radioimunoensaio (alguns ensaios) (18).

Tg elevada e PCI negativa geralmente representam falso-negativo deste último método (2). Preparo inadequado em relação à exposição ao iodo e elevação insuficiente do TSH para estimular a captação do radioiodo pelas metástases podem comprometer a sensibilidade da PCI e devem ser excluídos com dosagem urinária de iodeto e TSH sérico (sendo ideal superior a 30mUI/l) (6,19). Micrometástases tão pequenas que não captam o suficiente para serem detectadas quando administramos baixa atividade de radioiodo (2-5mCi) podem ser vistas após doses terapêuticas (20,21), sendo esta uma causa comum de falso negativo da PCI diagnóstica (6). Por fim, a perda da capacidade de expressar o simportador sódio/iodeto, e conseqüentemente a de captar iodo, é a explicação para alguns casos (22,23).

## DOSE TERAPÊUTICA DE RADIOIODO REVELANDO METÁSTASES NÃO APARENTES

Em pacientes com Tg elevada e PCI com baixa dose de iodo negativa, metástases podem ser reveladas após

uma dose de 100mCi ou mais de iodo 131 (1,2,5,10-12,24,25). Alguns fatores são preditores de uma PCI pós-dose positiva e devem ser considerados na seleção adequada dos pacientes que devem ser submetidos ao tratamento, mesmo na ausência de metástases aparentes.

Macrometástases pulmonares ou massas cervicais palpáveis que não aparecem na PCI com baixa dose de iodo, após a exclusão de contaminação com iodo, geralmente também não o fazem após uma dose terapêutica (6,16). Ao contrário, pacientes com Tg elevada e sem metástases aparentes em métodos de imagem têm grande chance de apresentar captação ectópica na varredura pós-dose (2,3,5,10,24). Assim, antes de indicar a radioiodoterapia, é necessário afastar macrometástases com US cervical e radiografia ou tomografia de tórax (6,7,16,26). Para estes, o tratamento cirúrgico é a melhor opção e o radioiodo não é recomendado com a PCI diagnóstica negativa (6,16). Raramente estes alcançam remissão com o radioiodo (16,27).

Outro fator a ser considerado é o valor da Tg que, isoladamente, indicaria a necessidade de tratamento. Um estudo com pacientes de alto risco após a tireoidectomia total e sem metástases aparentes mostrou que apenas 11% daqueles com Tg em hipotireoidismo menor ou igual a 5ng/ml apresentou captação ectópica na varredura pós-dose, enquanto 26%, se Tg entre 6 e 15ng/ml e 46% com valores maiores que 15ng/ml (28). Apenas 3,5% dos pacientes com Tg detectável inferior a 10ng/ml durante hipotireoidismo e após a terapia inicial evoluiu com metástases aparentes em outro estudo (8). Na série de Mazzaferri e Kloss, dos casos com Tg menor que 5ng/ml após suspensão da levotiroxina, somente 14% apresentou captação ectópica na varredura pós-dose ablativa (metástase em linfonodo), entre 5 e 15ng/ml, 30% (linfonodos em todos) e, acima de 15ng/ml, 40% apresentou captação ectópica correspondente a metástases linfonodais e 26%, a metástases distantes (25). O valor de Tg de 10ng/ml (em hipotireoidismo) é o recomendado para terapia empírica com altas doses de radioiodo, mesmo sem doença aparente (8,9,13,15,24). Aqueles com valores detectáveis inferiores a 10ng/ml não devem receber este tratamento na ausência de doença evidente (8,15). Apesar dos possíveis benefícios para os casos com metástases e Tg < 10ng/ml em hipotireoidismo, reduções neste valor de corte devem ser feitas com cautela, pois a maioria dos pacientes com estes valores de Tg não apresentam doença e seriam submetidos desnecessariamente ao tratamento com radioiodo. Para Tg após TSH recombinante, mesmo sem outra evidência de doença, um valor superior a 5ng/ml cons-

tituiria uma indicação de tratamento empírico com radioiodo pelo alto valor preditivo positivo (9,29).

Nós correlacionamos a Tg em hipotireoidismo (na ausência de TgAc) com a PCI pós-dose terapêutica (100mCi ou mais) em 120 pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide >1,5cm após a tireoidectomia total e ressecção de linfonodos acometidos. Todos estavam aparentemente livres de doença pela avaliação do cirurgião, exame clínico e radiografia de tórax. Menos de 2% dos pacientes com Tg estimulada <5ng/ml (um caso de metástase linfonodal), 10,5% daqueles com Tg entre 5 e 10ng/ml (3 casos de metástases linfonodais e um com metástase pulmonar) e 45,4% dos pacientes com Tg maior que 10ng/ml (6 casos de metástases linfonodais, 3 de metástases pulmonares e 1 pulmonar e óssea) apresentaram captação ectópica na PCI pós-dose.

Desta forma, pacientes com Tg elevada (maior que 10ng/ml em hipotireoidismo ou 5ng/ml com TSH recombinante), após exclusão de macrometástases pulmonares (radiografia) e massas cervicais metastáticas (exame clínico e US), podem apresentar metástases na PCI após uma dose terapêutica de radioiodo, sendo esta terapia indicada nestes.

A idade inferior a 45 anos no diagnóstico também é considerada como preditor de uma PCI pós-dose com novas lesões em relação à PCI diagnóstica (20). Apesar disso, e mesmo sabendo que remissão completa de metástases com radioiodo é incomum após os 40 anos, não existe restrição quanto à idade para uma dose terapêutica de radioiodo em pacientes com Tg elevada e PCI negativa (7-10,15,24,26).

Dos nossos 10 pacientes com Tg em hipotireoidismo maior que 10ng/ml e PCI negativa, 2 apresentavam metástases linfonodais no US e 1 tinha radiografia de tórax com macrometástases, sendo tratados cirurgicamente. Dos 7 pacientes sem metástases aparentes, a PCI pós-dose (150 ou 200mCi) revelou captação ectópica (metástases distantes) em 5 e apenas em leito tireoideano nos outros dois. As características destes pacientes estão apresentadas na tabela 1.

#### CONDUTA BASEADA NO RESULTADO DA PCI PÓS-DOSE

Se a PCI pós-dose for negativa, outros métodos (tomografia, imagem por ressonância magnética, varredura com outros traçadores) devem ser realizados para diagnóstico das metástases (7,10,26), cuja identificação pode resultar em outras abordagens terapêuticas. FDG (fluorodeoxiglicose) PET (tomografia por

**Tabela 1.** Características dos pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide com Tg elevada em hipotireoidismo (>10ng/ml) e PCI negativa após a terapia inicial com tireoidectomia total e tratamento ablativo com radioiodo, atendidos na Santa Casa de Belo Horizonte.

Sexo (idade)	Tipo histológico	Tg sérica em hipotireoidismo (ng/ml)	US cervical e/ou Rx de tórax	PCI pós-dose Terapêutica: presença de captação anômala	Tratamento após a PCI
F (23)	Papilífero	23,4	Normal	Leito tireoidiano	Nenhum
F (45)	Papilífero	11,2	Normal	Leito tireoidiano	Nenhum
M (34)	Folicular	39,4	Normal	Pulmonar	Radioiodo
F (62)	Papilífero	17,6	Normal	Pulmonar	Radioiodo
M (56)	Papilífero	58	Normal	Pulmonar	Radioiodo
F (47)	Papilífero	234	Normal	Pulmonar e óssea	Radioiodo
M (31)	Papilífero	198,6	Normal	Pulmonar	Radioiodo
F (35)	Folicular	46,5	Linfonodos cervicais		Cirurgia
F (47)	Papilífero	56,8	Linfonodos cervicais		Cirurgia
F (61)	Folicular	289,5	Metástases pulmonares	Ausente	Ressecção

US: ultra-som; PCI: pesquisa de corpo inteiro com iodo-131.

emissão de pósitrons) é o melhor método, com alta sensibilidade nos casos com Tg elevada e PCI pós-dose negativa, inclusive modificando a conduta em muitos pacientes (26,30-32). Estes pacientes não devem receber novas doses terapêuticas de radioiodo (10).

Se a PCI revelar apenas captação discreta em leito tireoidiano, também deve-se investigar a presença de metástases, considerando que provavelmente esta não é a fonte da Tg elevada (33). Radioiodoterapia não está indicada (10).

Se a varredura pós-dose revelar metástases linfonodais, cirurgia é a terapia mais adequada (9,10), ficando o radioiodo reservado às metástases não ressecáveis. Além do radioiodo, cirurgia também é uma opção, assim como radioterapia externa para metástases ósseas (1,9,27). Metástases pulmonares difusas são tratadas com radioiodoterapia (1,9,10,27). Nos pacientes com PCI pós-dose positiva em que a radioiodo foi a terapia escolhida, ciclos de tratamento são administrados até a negatização da PCI ou normalização da Tg em hipotireoidismo (10,27). No entanto, pacientes que não alcançam remissão com doses de até 600mCi, excepcionalmente o fazem com doses maiores (15,27).

Um algoritmo para investigação de pacientes com Tg elevada e PCI negativa é apresentado na figura 1.

#### BENEFÍCIOS DA RADIOIODOTERAPIA PARA PACIENTES COM METÁSTASES APARENTES APENAS NA PCI PÓS-DOSE

Pacientes com PCI pós-dose positiva (sem metástases aparentes em outros métodos de imagem) e tratados com radioiodo podem apresentar redução significativa da Tg e até remissão completa em alguns casos

(3,5,10-12,27). Porém, para comprovar definitivamente o efeito terapêutico do radioiodo, estudos comparativos (tratados e não tratados ou com e sem varredura pós-dose positiva) são necessários. Koh e cols. (11) mostraram decréscimo significativamente maior em pacientes tratados, e apenas neste grupo ocorreram casos de negatização da Tg após a terapia, enquanto o grupo não tratado aumentou os níveis de Tg. Remissão completa foi mais comum em pacientes com varredura pós-dose positiva, e a mortalidade, menor na série de van Tol e cols. (12). Mas a remissão completa mostrada em pacientes com varredura pós-dose negativa (12) e em 68% dos pacientes não tratados por Pacini e cols. (10) intriga sobre o real efeito terapêutico do radioiodo. Além disso, não há demonstrações claras de que esta redução da Tg resulte em menor mortalidade nestes pacientes (6,13,14). Desta forma, o impacto da radioiodoterapia nesta situação permanece indefinido.

A evolução da Tg em hipotireoidismo antes e 1 ano após a terapia ablativa nos 7 pacientes com CDT com Tg elevada e PCI negativa atendidos na Santa Casa de Belo Horizonte e que receberam radioiodo está apresentada na figura 2. Nestes, a Tg não se alterou significativamente [de  $83,1 \pm 92,8$ ng/ml (média  $\pm$  DP) para  $77,5 \pm 110$ ng/ml].

#### TRATAMENTO DE PACIENTES COM METÁSTASES NÃO IODOCAPTANTES NA VARREDURA PÓS-DOSE

Se os métodos de imagem revelarem metástases linfonodais ou macrometástases ressecáveis, a cirurgia é o tratamento de escolha (9). Pacientes com metástase solitária do sistema nervoso central não passível de

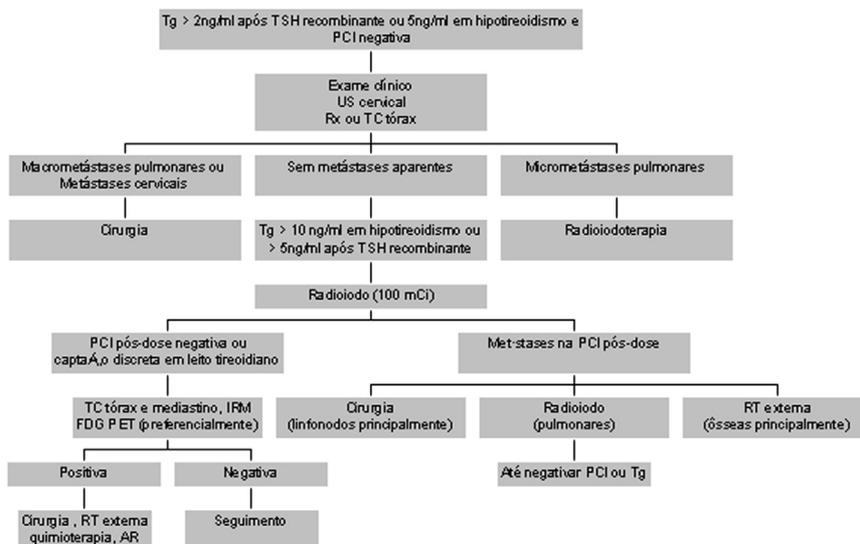


Figura 1. Algoritmo para abordagem dos pacientes com Tg positiva e PCI negativa.

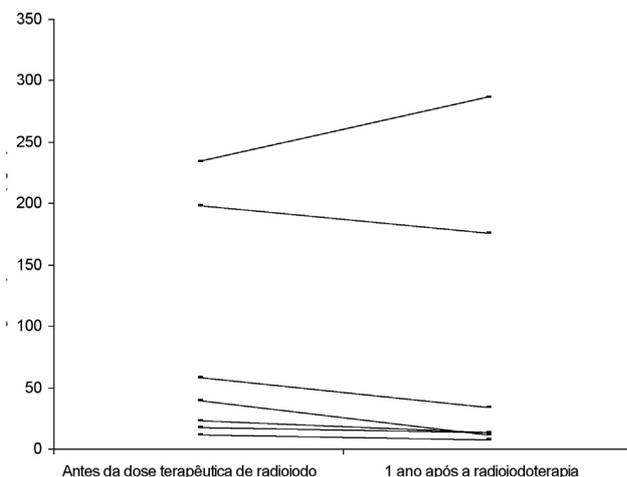


Figura 2. Comparação da Tg antes e após a terapia com 150 ou 200mCi de iodo-131 em pacientes portadores de carcinoma de tireóide com Tg elevada em hipotireoidismo (>10ng/ml), PCI negativa e US cervical e radiografia de tórax normais após a terapia inicial com tireoidectomia total e ablação com radioiodo.

ressecção podem ser tratados com radioterapia (RT) externa (9). RT também está indicada para metástases ósseas radiologicamente visíveis (1,9,27), promovendo rápida recalcificação das lesões osteolíticas (1,27). Terapia com bifosfonatos (pamidronato) deve ser considerada em pacientes com metástases ósseas sintomáticas (9). A quimioterapia fica reservada a pacientes com metástases avançadas não iodocaptantes e não ressecáveis que não responderam ou que não são candidatas à RT externa (9), pois a experiência com

esta modalidade terapêutica no carcinoma diferenciado de tireóide é limitada e desapontadora (9,34,35).

O ácido retinóico (AR) tem sido usado em pacientes com metástases não iodocaptantes na tentativa de rediferenciação tumoral. Além de aumentar a expressão do NIS e a captação de iodo, o AR também aumenta a apoptose (36), reduz a síntese de DNA (36) e o poder de invasão das células tumorais (37). Clinicamente, aumento da captação de iodo-131 (38-41), redução da Tg sérica (38,39,41) e estabilização ou redução tumoral (40,41) têm sido demonstrados com uso do AR em pacientes com carcinoma de tireóide. Estes estudos também confirmam a segurança desta terapia, sendo os efeitos adversos reversíveis; e ressecamento da pele e mucosas e hipertrigliceridemia são os mais frequentes (37,40-43). Apesar da resposta não ser superior a outras formas de tratamento, quando parâmetros além do aumento da captação de iodo-131 são considerados, os resultados promissores e a segurança desta terapia fazem do AR uma opção terapêutica em pacientes com tumores desdiferenciados (37). Um maior conhecimento das diferentes isoformas dos receptores do AR permitirá uma predição mais precisa da resposta a este tratamento (36,44).

## CONCLUSÃO

O achado de Tg elevada mesmo isoladamente geralmente indica a presença de metástases, ainda que não sejam aparentes nos métodos de imagem usuais. A PCI pós-dose pode revelar muitas destas metástases, e FDG

PET pode identificá-las nos casos com PCI pós-dose negativa. Mas para pacientes com macrometástases aparentes e valores de Tg detectáveis, mas inferiores a 10ng/ml em hipotireoidismo ou a 5ng/ml com TSH recombinante e PCI diagnóstica negativa, radioiodoterapia não está indicada.

## REFERÊNCIAS

- Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.
- Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic dose of iodine-131 reveals undiagnosed metastases in patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-91.
- Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-4.
- Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurement and iodine-131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981;71:806-14.
- Pineda JD, Lee T, Am K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1488-92.
- Fatourehchi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med* 2000;30:107-14.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
- Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology* 1999;13(suppl. 11A):391-442.
- Pacini F, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131I whole body scan: comparison of patients treated with high 131I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4092-7.
- Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:421-7.
- van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003;148:589-96.
- Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulins with radioiodine. A magic bullet or a shot in the dark? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1485-7.
- McDougall IR. 131I treatment of 131I negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: what is being treated? *Thyroid* 1997;7:669-72.
- Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- Fatourehchi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in Tg-positive, diagnostic whole body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1521-6.
- Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Lebourleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1107-11.
- Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *National Academy of Clinical Biochemistry – Professional Association*, 2002. 125 pages. <http://www.nacb.org>
- Society of Nuclear Medicine procedure guideline for extended scintigraphy for differentiated thyroid cancer. *Society of Nuclear Medicine*, 2002.
- Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Landenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-34.
- Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-7.
- Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5627-32.
- Min JJ, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, et al. Relationship between expression of the sodium-iodide symporter and 131I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001;28:639-45.
- Schlumberger M, Mancusi M, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-6.
- Mazzaferri EL, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.

26. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:469-92.
27. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lombroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1996;37:598-605.
28. Tenenbaum F, Corone C, Schlumberger M, Parmentier C. Thyroglobulin measurement and postablative iodine-131 total body scan after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma in patients with no evidence of disease. **Eur J Cancer** 1996;32A:1262.
29. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3877-85.
30. Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rTSH on 18F fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Nucl Med Mol Imag** 2002;29:641-7.
31. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Claus M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. **J Nucl Med** 2001;42:71-6.
32. Alnafisi NS, Driedger A, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 2000;41:1010-5.
33. Cailleux AF, Baudin E, Schlumberger M. Authors' response: usefulness of the diagnostic total body scan in differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:949-50.
34. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. **Tumori** 1990;76:480-3.
35. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. **J Endocrinol Invest** 1987;10:303-10.
36. Haugen BR, Larson LL, Pugazhenth U, Hays WR, Kloppner JP, Kramer CA, et al. Retinoic acid and retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoids. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:272-80.
37. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoidiano desdiferenciado? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:190-7.
38. Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Röher HD. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1996;104:13-5.
39. Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Otte R, Fimmern R, et al. Redifferentiation therapy with retinoic acid in follicular thyroid cancer. **J Nucl Med** 1998;39:1903-6.
40. Simon D, Koehrl J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic options for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** 1998;22:569-74.
41. Simon D, Körber C, Reiners C, Krausch M, Segering J, Groth P, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. **Eur J Nucl Med** 2002;29:775-82.
42. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. **J Endocrinol Invest** 2004;27:334-9.
43. Schmutzler C, Kohrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. **Thyroid** 2000;10:393-406.
44. Schmutzler C, Hoang-Vu C, Ruder B, Kohrle J. Human thyroid carcinoma cell lines show different retinoic acid receptor repertoires and retinoid responses. **Eur J Endocrinol** 2004;150:547-56.

**Endereço para correspondência:**

Pedro Wesley Souza do Rosário  
Centro de Estudos e Pesquisa da  
Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)  
Av. Francisco Sales 1111, 5º andar, Ala D  
30150-221 Belo Horizonte, MG  
Fax: (31) 3213-0836  
E-mail: pedrorosario@globo.com