

*Laura S. Ward
Marília Marrone
Rosalinda Y. Camargo
Tomoko Watanabe
Alfio J. Tincani
Patricia S. Matos
Ligia V.M. Assumpção
Eduardo Tomimori
Marco Aurélio Kulcsar
Maria Tereza Nunes
Célia R. Nogueira
Edna T. Kimura
Clube da Tiróide de
São Paulo*

Medicina Interna – Departamento de Clínica Médica (LSW), Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Departamento de Cirurgia (AJT), Patologia Endócrina – Departamento de Anatomia Patológica (PSM), e Endocrinologia – Departamento de Clínica Médica (LVMA), Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP; Sociedade Brasileira de Biologia e Medicina Nuclear, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (MM); Endocrinologia – Departamento de Clínica Médica (RYC, ET), e Centro de Medicina Nuclear (TW), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/FMUSP; Departamento de Cirurgia (MAK), Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro/UNISA; Clube da Tiróide de São Paulo – Departamento de Fisiologia e Biofísica (MTN), Biologia Celular e Desenvolvimento (ETK), Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo/ICBUSP; Disciplina de Endocrinologia – Departamento de Clínica Médica (CRN), Faculdade de Medicina da Unesp – Universidade Estadual Paulista, SP.

Recebido em 15/08/05

Revisado em 15/03/06 e 15/05/06

Aceito em 18/05/06

RESUMO

A incidência do câncer diferenciado da tiróide vem aumentando há várias décadas no Brasil, assim como em todo o mundo. A popularização de métodos diagnósticos sensíveis e de uso relativamente simples tem contribuído para o diagnóstico cada vez mais freqüente de carcinomas de pequeno tamanho. Uma parte destes tumores ocorre em pacientes denominados de baixo risco, que poderiam se beneficiar de estratégias de conduta menos agressivas. Entretanto, a definição de baixo risco ainda é confusa e não existem meios seguros para distinguir os pacientes que evoluirão de forma pior dos demais. Por outro lado, o uso de novos métodos de acompanhamento vem mudando a maneira de conduzir estes casos. Um grupo multidisciplinar que inclui pesquisadores básicos, endocrinologistas, médicos nucleares, cirurgiões e patologistas endócrinos reviu a literatura pertinente e, com base em sua experiência, propõe algumas normas de conduta no carcinoma diferenciado da tiróide chamado de baixo risco em nosso meio. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/3:550-557**)

Descritores: Baixo risco; Microcarcinoma; Prognóstico; Conduta; Seguimento

ABSTRACT

Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma - Literature Review and Management Guidelines.

The trend of increasing thyroid cancer has been recognized in Brazil as well as all over the world for several decades. The large use of simple and effective diagnostic tools has significantly contributed to this trend. It is estimated that small carcinomas found at surgery for benign thyroid disorders and by ultrasonography will be identified at greater frequency in the further years. Part of these tumors occurs in low-risk patients that may benefit of less aggressive management strategies. However, the characterization of low-risk patient is still confusing and we lack adequate markers to tell apart patients that may present a troublesome progression of the disease. Furthermore, the use of new follow-up methods has recently changed some guidelines. A multidisciplinary team, including basic scientists, endocrinologists, nuclear medicine physicians, thyroid surgeons and endocrine pathologists reviewed the pertinent literature and, based on their experience, propose some management guidelines for Brazilian patients with low-risk thyroid carcinomas. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/3:550-557**)

Keywords: Low risk; Microcarcinoma; Prognosis; Management; Follow-up

CARCINOMA DA TIRÓIDE DE BAIXO RISCO

A POPULARIZAÇÃO DO USO DA ultra-sonografia e a facilidade de obtenção de citologia por punção de nódulos, principalmente quando guiada pela ultra-sonografia, têm contribuído para o aumento na incidência de carcinomas bem diferenciados da tiróide (CDT) e modificado a apresen-

tação clínica dos casos diagnosticados no Brasil, à semelhança do que ocorre em todo o mundo (1,2). Tumores pequenos, muitas vezes menores que 1 cm de diâmetro, são achados cada vez mais frequentemente, muitas vezes de forma inesperada, por uma ultra-sonografia não solicitada por endocrinologista, ou ao exame histopatológico da glândula operada devido a patologia benigna (3). Ora, existem evidências de que microcarcinomas, definidos pela OMS como carcinomas com até 1 cm de diâmetro, possam ter um comportamento diferente de tumores maiores, não evoluindo clinicamente (4,5). Embora apresentem um perfil molecular de herança genética similar ao dos tumores diferenciados da tiróide em geral, microcarcinomas possuem epidemiologia diferente (6). Sua elevada frequência em material de autópsia e como achado incidental em tiróides operadas por patologias benignas sugere que possam não evoluir para formas clinicamente detectáveis (7). O seguimento de indivíduos com tumores pequenos e que reúnem algumas condições clínica e epidemiologicamente relacionadas a bom prognóstico, vem evidenciando este fato (3-5). Assim, é possível que estejamos tratando desnecessariamente uma parte dos nossos pacientes.

A definição de baixo risco é discutível e deve ser reavaliada após a cirurgia e a cada retorno do paciente. Nós chamamos de carcinomas diferenciados da tiróide de baixo risco os tumores papilíferos pequenos (principalmente os microcarcinomas e os tumores de menos de 2 cm), intralobares, unifocais e centrais, sem invasão da cápsula glandular, sem qualquer evidência de invasão linfonodal e com tipo histológico não agressivo, que aparecem em indivíduos de menos de 45 anos de idade (tabela 1).

Considerando-se ainda que o CDT possui comportamento geralmente indolente e pouco agressivo, é possível que pacientes com tumores de baixo risco que não quisessem ser operados e que pudessem ser seguidos regularmente com exames clínicos e ultra-sonográficos pudessem ser apenas observados, reservando-se a intervenção cirúrgica apenas para os casos em que os tumores continuassem a aumentar de tamanho ou evoluíssem de forma suspeita (3). Infelizmente não existem marcadores capazes de distinguir os pacientes que podem não evoluir clinicamente ou de forma agressiva.

Mais recentemente, a Associação Americana de Tiróide vem admitindo a indicação de simples lobectomia para carcinomas de baixo risco (8). No entanto, não existem evidências de literatura de que pacientes com tecido tireoidiano possam ser acompanhados de forma segura por longo prazo, de modo que continuamos preconizando a tireoidectomia total como abaixo detalhado.

Tabela 1. Critérios para classificação de carcinoma da tiróide em baixo risco.

Carcinoma Diferenciado da Tiróide de Baixo Risco	
Dimensões do tumor	menor que 2 cm
Multicentricidade	ausente
Grau de diferenciação	bem diferenciado
Invasão extra-tiroideana	ausente
Linfonodos	não comprometidos
Idade do paciente	20 a 45 anos

A recente introdução do TSH humano recombinante (rhTSH) na prática médica e a facilidade de uso do ultra-som como excelente método de detecção de massas cervicais vêm modificando os protocolos internacionais sugeridos para tratamento e acompanhamento de pacientes com tumores de baixo risco. Revimos a literatura referente apresentando uma proposta de conduta e seguimento para microcarcinomas e carcinomas tireoidianos de baixo risco em nosso país.

TRATAMENTO INICIAL DO CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DA TIRÓIDE DE BAIXO RISCO

O tratamento considerado mais adequado atualmente, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica com I^{131} , oferece ao paciente um prognóstico muito bom, com sobrevida longa, similar à da população que nunca teve câncer, em mais de 80% dos casos (9). Após a cirurgia e a radioiodoterapia, os pacientes são tratados com levotiroxina, visando reduzir os níveis séricos de TSH para evitar ou prevenir o crescimento de qualquer tumor residual. Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI), ultra-sonografia cervical e medidas de Tiroglobulina (Tg) sérica são usadas para monitorar os pacientes. Embora esta abordagem terapêutica proporcione uma sobrevida que atinge 93-98% e 85-92% dos carcinomas papilífero e folicular, respectivamente, o índice de recorrências é relativamente elevado (9-12). Indivíduos com carcinomas papilíferos (CP) apresentam recorrências em 15% a 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano para a primeira década após o tratamento (9-12). Cerca de 85% destas recorrências envolvem os linfonodos cervicais, 32% ocorrem em leito cervical e 12% a distância (9-12). Os carcinomas foliculares (CF) apresentam metástases a distância mais frequentemente (cerca de 17% dos casos) do que os CP (9-11). O impacto do acometimento linfonodal ao diagnóstico ainda é discutível, mas não há dúvidas de que a recorrência, local ou a distância, tem nítido impacto sobre a morbi/mortalidade, em particular nos pacientes com mais de 45 anos de idade (8-11).

Abordagem cirúrgica

Um importante grupo de oncologistas e cirurgiões vem advogando o emprego de condutas menos agressivas para o carcinoma de baixo risco e/ou nos microcarcinomas (13-15). Baseiam-se principalmente no fato de que:

1. Grandes estudos, realizados em longo prazo, com número grande de pacientes, têm mostrado altas taxas de sobrevida de pacientes de baixo risco, atingindo 90 a 99% dos casos (10-19).

2. Não existem evidências de que a tireoidectomia total melhore a sobrevida de pacientes de baixo risco (20), havendo mesmo um estudo que sugere que tampouco afetaria pacientes de alto risco (21).

3. Ocorre que as séries que mostram uma evolução muito favorável dos carcinomas de baixo risco se baseiam em dados retrospectivos de pacientes em que foi feita tireoidectomia total, não havendo ainda dados que comparem a evolução em longo prazo de grupos pareados de pacientes submetidos a tireoidectomia total e a outras modalidades cirúrgicas.

4. Cirurgias menos extensas/invasivas diminuem os riscos de hipoparatiroidismo e de lesão de nervo laríngeo recorrente, além de outras complicações da tireoidectomia (13-15), embora consideremos que tais complicações sejam raras quando a cirurgia é efetuada por cirurgiões experientes.

Radioiodoterapia adjuvante e PCI pós-cirurgia

A terapia com I^{131} após a tireoidectomia é importante para eliminar resíduos microscópicos em leito tireoidiano e/ou lesões metastáticas, o que diminui a incidência de recorrências e a mortalidade, especialmente em pacientes de alto risco (22-24). No entanto, seu uso em pacientes de baixo risco tem sido questionado. Embora não existam evidências que comprovem efeitos colaterais importantes, a radioiodoterapia aumenta os custos e a complexidade do tratamento e poderia não alterar significativamente a evolução dos pacientes de baixo risco (24,25).

Outra vantagem de se realizar a radioiodoterapia é a melhora no seguimento do paciente. A presença de tecido tireoidiano normal remanescente pode interferir nos estudos com I^{131} ou I^{123} por apresentar alta captação do radiofármaco. Além disso, esse tecido pode produzir Tg em níveis significativos. Portanto, a ablação aumenta a sensibilidade dos estudos de PCI subsequentes para detecção de lesões recorrentes ou metastáticas e facilita a interpretação dos valores de Tg (26).

Enquanto não existirem estudos comparando a evolução de pacientes de baixo risco com e sem radioiodoterapia adjuvante, acreditamos que, uma vez

tomada a decisão de intervenção cirúrgica, que advogamos seja a tireoidectomia total, ela deva ser complementada pela radioiodoterapia adjuvante em todos os casos.

A realização tanto da PCI como da dose terapêutica com I^{131} envolve um preparo com o objetivo de reduzir a concentração de iodo não radioativo no organismo e elevar os níveis de TSH (idealmente acima de 30 UI/mL), proporcionando, assim, as condições ideais para a máxima concentração do iodo radioativo pelas células remanescentes. Assim, o paciente é submetido a uma dieta pobre em iodo por 2 a 3 semanas e restrição de contato com substâncias com alta concentração de iodo por até 90 dias, dependendo da substância. A suspensão da levotiroxina (meia-vida plasmática de aproximadamente 7 dias) por 4 semanas geralmente é suficiente para se atingir os níveis de TSH desejados (27). Uma alternativa, disponível atualmente, é a utilização do rhTSH para elevação do TSH sem a indução de hipotireoidismo (28). Infelizmente, o custo do rhTSH ainda é relativamente elevado para nosso país e não é ressarcido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Enquanto este custo não diminuir, não podemos propor seu uso rotineiro.

A realização da PCI diagnóstica (pré-dose terapêutica) é outro ponto ainda controverso, especialmente nos casos de baixo risco. Como a incidência de lesões secundárias nesses casos é muito baixa, as principais informações fornecidas pela PCI diagnóstica seriam as referentes ao tecido remanescente (presença de tecido e estimativa da quantidade). O achado de tecido remanescente em grande quantidade, com valores de captação acima de 5 a 10%, obriga a considerar nova abordagem cirúrgica (8,29-31). Talvez pudéssemos prescindir da PCI pré-dose terapêutica se tivéssemos certeza de que não foram deixados grandes restos tireoidianos, o que deveria ocorrer se houvesse uma boa interação entre endocrinologista e cirurgião.

Uma advertência que consideramos importante em relação à PCI diagnóstica é que, quando realizada com I^{131} , dependendo da dose empregada e do intervalo entre esse estudo e a dose terapêutica, pode-se observar o efeito *stunning*, caracterizado pela menor concentração de I^{131} após terapia, devido aos efeitos da dose diagnóstica utilizada, o que poderia reduzir a eficácia da dose ablativa.

Os achados da PCI diagnóstica (com I^{131} ou I^{123}), juntamente com os dados clínicos, laboratoriais e anátomo-patológicos, são utilizados para o cálculo da dose ablativa de I^{131} , que geralmente varia entre 100 e 150 mCi (3700 a 5550 MBq) (8,29-31).

A realização de PCI após a dose terapêutica de I^{131} (5 a 10 dias após a dose) é fundamental, buscando aproveitar a maior sensibilidade para detectar metástases relacionada à maior dose administrada (8,29-32).

Pacientes com microcarcinomas ou tumores de baixo risco talvez pudessem prescindir de tireoidectomia total e também da radioterapia com I^{131} pós-operatória, a rotina de tratamento do CDT (8). Infelizmente, não existe ainda metodologia atual disponível para acompanhar estes pacientes. As dosagens periódicas de Tg e a PCI com I^{131} , que são fundamentais para o atual sucesso terapêutico no CDT ao possibilitarem detecção de restos tumorais ou de recidiva (local ou a distância), não são possíveis quando existe parênquima tiroidiano remanescente. Talvez valores de corte da Tg, específicos para cada caso, ou novos ensaios de Tg, mais sensíveis, exames ultra-sonográficos ou outros métodos de seguimento possam ser úteis no acompanhamento destes pacientes. Mas, enquanto tais métodos não existirem e não forem comparados com os atuais para mostrar sua efetividade, continuamos indicando a tireoidectomia total para todos os pacientes em que se opta pela cirurgia. Ora, uma vez indicada a tireoidectomia total, estes pacientes devem receber radioiodoterapia, já que almejamos eliminar qualquer resto tiroidiano que possa interferir com as dosagens de Tg de seguimento.

Terapia supressiva com levotiroxina

Pacientes tireoidectomizados necessitam de tratamento com hormônios tiroidianos para toda a vida para evitar hipotireoidismo e para diminuir ou evitar o efeito do TSH em induzir crescimento tumoral. A sobrevida livre de doença de pacientes com CDT aumenta de 2

a 3 vezes quando em uso de terapia supressiva (33,34). Logo após a radioiodoterapia adjuvante, é interessante manter o paciente em terapia supressiva, com níveis de TSH indetectáveis. Entretanto, a terapia de supressão tem potencial morbidade, já que influi no metabolismo ósseo e cardiovascular, podendo diminuir a qualidade de vida do paciente (35,36). Assim, nos pacientes com baixo risco em que, 1 ano após a tireoidectomia, não há evidências de recidiva, pode-se passar a manter níveis de TSH próximos do limiar inferior da normalidade, entre 0,1 e 0,5 mU/L (36,37).

Resumimos, na figura 1, o esquema sugerido para a abordagem inicial do carcinoma de tiróide de baixo risco.

CONTROLE AOS 3 MESES

Uma dosagem de tiroglobulina sérica indetectável ou inferior a 1 ng/dL no momento da realização da PCI acresce um valor de ótimo prognóstico para o paciente, indicando com poder preditivo acima de 95% que ele está livre da doença (37,38). A ultra-sonografia do leito tiroidiano e dos compartimentos linfonodais do pescoço também é muito útil na localização de eventuais metástases e recorrências, devendo ser incluída na rotina de acompanhamento dos pacientes com CDT, pois que a ultra-sonografia associada à dosagem de Tg aumenta a sensibilidade em detectar recidiva (8,39-47). Assim, sugerimos um controle com dosagem de Tg sob supressão de TSH e a realização de ultra-sonografia cervical cerca de 3 meses após a tireoidectomia. Neste controle, a descrição dos achados cirúrgicos e do exame anátomo-patológico, assim

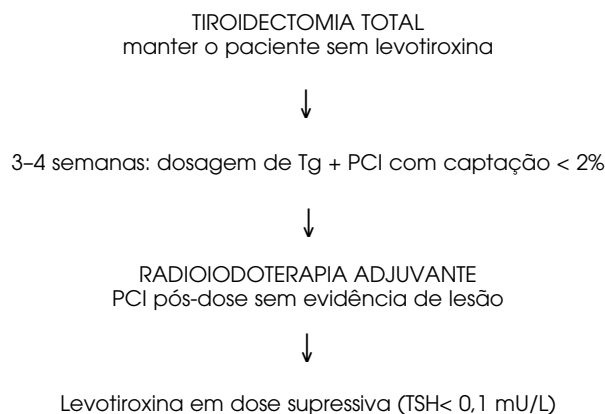


Figura 1. Esquema de sugestão de conduta inicial no tratamento do microcarcinoma e carcinoma bem diferenciado da tiróide de baixo risco.

como a presença de níveis de Tg elevados, pode fazer com que o paciente deixe de ser considerado como de baixo risco.

CONTROLE AOS 6-12 MESES

A sensibilidade da dosagem da Tg circulante por imunoenaios se eleva, atingindo 95% no CDT com retirada de levotiroxina ou administração de rhTSH (41-47). Esta sensibilidade suplanta a da PCI, de modo que pacientes de baixo risco que possuem níveis de Tg estimulados por TSH indetectáveis podem prescindir da PCI de acompanhamento (8,29-31,37,40,47). Tanto o consenso americano quanto o europeu sugerem que se realize uma avaliação do paciente com novo exame ultra-sonográfico e dosagem de Tg estimulada por TSH 6 a 12 meses após a cirurgia (8,31). Não se recomenda mais a PCI nesta avaliação. Entretanto, considerando-se o custo relativamente baixo da PCI em nosso país e o fato de o paciente já estar com o seu TSH estimulado, o exame pode ser interessante quando o clínico não se sentir tão seguro do baixo risco e/ou da boa evolução do paciente. Pacientes com Tg acima de 2 ng/dL ou com anticorpos anti-Tg que dificultam sua adequada interpretação, devem realizar PCI.

Pacientes que não apresentam qualquer suspeita clínica de recorrência ou metástase, mantêm níveis de Tg indetectáveis ou menores do que 1 ng/dL em supressão e também após o estímulo com TSH com ultra-sonografia negativa, têm grande probabilidade de permanecer livres de doença (48).

Infelizmente, cerca de 15 a 25% dos pacientes com CDT apresentam anticorpos anti-Tg que interferem com o ensaio da Tg sérica (48,49). Devemos salientar que a dosagem de anti-Tg é fundamental para verificar se o seguimento do paciente com Tg é confiável. O uso de métodos como a detecção e a quantificação do RNAm para Tg circulante para seguir estes pacientes ainda é controverso, de modo que, além da PCI, podemos utilizar o exame ultra-sonográfico para seguimento (8,49).

O esquema abaixo, apresentado na figura 2, resume uma proposta de conduta para o seguimento de pacientes com carcinoma bem diferenciado de baixo risco.

Em resumo, 6 a 12 meses após a cirurgia avaliamos a Tg do paciente, retirando a levotiroxina, e realizamos uma ultra-sonografia cervical. Em se confirmando que o paciente está livre de doença, ele é mantido com levotiroxina em dose substitutiva, porém no

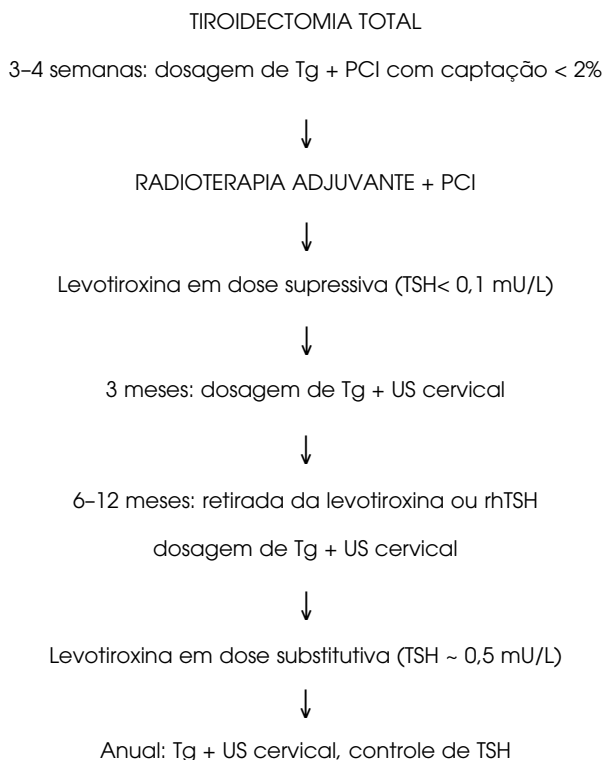


Figura 2. Esquema de acompanhamento de pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide de baixo risco que evoluem sem suspeita de recorrência ou de metástase.

limiar inferior da normalidade. Os controles seguintes podem ser anuais. Mantemos a levotiroxina e realizamos ultra-sonografia cervical e dosagem de Tg, certificando-nos de que o TSH continua em níveis baixos (8,29-31).

O paciente com câncer da tireóide não deve ter alta, já que recidivas ainda podem ocorrer décadas após um tratamento aparentemente bem sucedido (9,10).

SUSPEITA DE RECIDIVA

Infelizmente um percentual não desprezível dos pacientes de baixo risco evolui com metástases e recorrências precoces, não responde ao tratamento radioterápico e acaba contribuindo para as cerca de 1.400 mortes anuais por câncer de tireóide registradas nos EUA (50). A suspeita clínica ou a elevação de Tg com uso supressivo de levotiroxina ou com estímulo de TSH indica a necessidade de pesquisar sua fonte, ou seja, focos neoplásicos cervicais ou a distância. Todos os métodos de imagem disponíveis podem ser úteis, e devem ser usados de acordo com a suspeita clínica.

Sugerimos que, na presença de linfonodos suspeitos ao exame ultra-sonográfico, seja realizada a punção aspirativa por agulha fina guiada pela ultra-sonografia para o exame citológico.

Pequenas elevações de Tg podem ocorrer na ausência de qualquer evidência de doença residual ou de metástase a distância. Uma parte destes pacientes pode evoluir com diminuição espontânea e mesmo desaparecimento da Tg circulante (51). Assim, pacientes que não apresentam evidência clínica de recorrência, que possuem ultra-sonografia cervical e CT de tórax normal, mas um nível de Tg estimulada que se eleva pouco, podem ser revistos após 2 a 3 meses. Níveis de Tg estáveis podem ser apenas acompanhados. No entanto, em pacientes que apresentam níveis de Tg acima de 5 a 10 ng/dL, ou nos quais os níveis de Tg continuam aumentando, mesmo que não se evidenciando a sua fonte através de métodos de imagem, devem suspender a levotiroxina para nova PCI e Tg estimuladas. Massas assim detectadas podem ser ressecadas ou pode-se administrar nova dose de radiodo. Se, após a PCI, não for encontrada a fonte de produção de Tg, pode-se administrar empiricamente radiodo, geralmente entre 100 e 300 mCi, de acordo com a avaliação de risco-benefício de cada paciente (8,29-31).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Abbott Laboratórios do Brasil, que há alguns anos vem patrocinando as reuniões do Clube da Tiróide de São Paulo (*São Paulo Thyroid Club*), propiciando que discussões de temas importantes da tiroidologia básica e clínica sejam empreendidas.

REFERÊNCIAS

1. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:503-9.
2. Parkin D, Whwlan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. **IARC Sci Publ** 1997.
3. Renshaw AA. Papillary carcinoma of the thyroid \leq 1.0 cm. **Cancer** 2005;105:217-9.
4. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? **World J Surg** 2004;28:1115-21.
5. Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Nakano K, Takamura Y, Miya A, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with Papillary microcarcinoma of the thyroid. **Thyroid** 2003;13:381-7.
6. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. **Thyroid** 2005;15:152-7.
7. Matos PS, Ferreira APC, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. **Endocrine Pathology** 2006; (no prelo).
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid** 2006; (E-pub ahead of print).
9. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1447-63.
10. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **Am J Med** 1994;97:418-28.
11. Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. **J Endocrinol Invest** 1999;22:3-7.
12. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. **Surgery** 1993;114:1050-7.
13. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. **Surg Oncol Clin North Am** 1998;7:633-44.
14. Shaha AR. Thyroid carcinoma: implications of prognostic factors. **Cancer** 1998;83:401-2; discussion 403-4.
15. Hadjieva T. Scoring patients' risk in differentiated thyroid cancer. **Onkologie** 2001;24:561-8.
16. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. **Cancer** 1998;83:2638-48.
17. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5,583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. US and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. **Cancer** 2000;89:202-17.
18. Kinder BK. Well differentiated thyroid cancer. **Curr Opin Oncol** 2003;15:71-7.
19. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Melacrinis FF, Di Nicola A, Ventroni G, et al. Death from differentiated thyroid carcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. **Cancer Biother Radiopharm** 2002; 17:507-14.
20. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. **Am J Surg** 1993;166:331-5.

21. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. **Ann Surg** 1998;227:912-21.
22. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. **Cancer** 2002;95:488-98.
23. Cohen EG, Tuttle RM, Kraus DH. Postoperative management of differentiated thyroid cancer. **Otolaryngol Clin North Am** 2003;36:129-57.
24. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3668-76.
25. Reynolds JC. Percent ¹³¹I uptake and post-therapy ¹³¹I scans: their role in the management of thyroid cancer. **Thyroid** 1997;7:281-4.
26. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. **J Nucl Med** 1987;28:1888-91.
27. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. **Surgery** 1999;126:13-9.
28. 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.
29. National Comprehensive Cancer Network. Publicado em 2003, **Clinical Practice Guidelines**, vol. 1 — http://www.nccn.org/physician_gls/PDF/thyroid.pdf
30. British Thyroid Association & Royal College of Physicians guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Publicado em 03.2002 (<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.hm>)
31. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toff A, Smit JW, Sanchez Franco F, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. **Eur J Endocrinol** 2004;151:539-48.
32. Reynolds JC. Percent ¹³¹I uptake and post-therapy ¹³¹I scans: their role in the management of thyroid cancer. **Thyroid** 1997;7:281-4.
33. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:4318-23.
34. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. **Thyroid** 1998;8:737-44.
35. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4701-5.
36. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 2003;111:455-70.
37. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. **Cancer** 1999;85:945-51.
38. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. **Surgery** 1999;126:13-9.
39. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1490-8.
40. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (¹³¹I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. **J Nucl Med** 2004;45:988-94.
41. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. **Cancer** 1999;85:945-51.
42. Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1996;37:446-51.
43. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 2003;97:90-6.
44. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. **Clin Lab Med** 2004;24:29-47.
45. Wartofsky L; rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. **Thyroid** 2002;12:583-90.
46. 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.
47. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3668-73.
48. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1121-7.
49. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:33-9.

50. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al; American Cancer Society. Cancer statistics 2004. **CA Cancer J Clin** 2004;54:8-29.
51. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux 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.

Endereço para correspondência:

Laura S. Ward
Laboratório de Genética Molecular do Câncer
Med. Interna, Clínica Médica - FCM
Rua Tessália Vieira de Camargo 161
Cid. Universitária Zeferino Vaz
13081-970 Campinas, SP
Fax: (19) 3289-4107
E-mail: ward@unicamp.br