

## *Carcinoma Diferenciado de Tireóide: Avaliação Inicial e Acompanhamento*

**atualização**

### RESUMO

O câncer de tireóide é responsável por cerca de 1% dos novos casos de doença maligna diagnosticados. A maioria destes tumores são carcinomas papilares e foliculares, também denominados de carcinomas diferenciados de tireóide (CDT). Estes carcinomas têm uma taxa de cura de aproximadamente 80%, enquanto 20% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância. Porém, alguns pacientes apresentam uma doença mais agressiva. A identificação de tais pacientes tem grande impacto no manejo clínico do CDT. Várias classificações de estágio clínico e fatores prognósticos são apresentados, bem como os principais exames para seguimento dos pacientes com CDT. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:701-710)

**Descritores:** Carcinoma diferenciado de tireóide; Avaliação inicial; Seguimento

### ABSTRACT

**Differentiated Thyroid Carcinoma: Initial Evaluation and Follow-up.** Thyroid carcinoma accounts for roughly 1% of all new malignant diseases. Of these, at least 94% are differentiated thyroid carcinoma (DTC), either papillary thyroid carcinoma or follicular thyroid carcinoma. Patients with DTC are usually considered as having a good prognosis, 80% of patients are cured, 20% will develop loco-regional recurrence and 5-10% distant metastasis. However, the disease may have an aggressive course in some patients. The identification of these patients has a major impact in the clinical management of DTC. Several prognostic factors and classification will be addressed, as well the most useful tests for patient's follow-up. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:701-710)

**Keywords:** Differentiated thyroid carcinoma; Initial evaluation; Follow-up

### CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIREÓIDE

O CÂNCER DE TIREÓIDE é a neoplasia maligna mais freqüente do sistema endocrinológico, apesar de ser uma patologia relativamente rara, sendo responsável por aproximadamente 1% dos novos casos de doença maligna (1). A cada ano, nos EUA, surgem 14.000 novos casos, e ocorrem 1.100 mortes decorrentes do carcinoma diferenciado da tireóide (2). No Brasil, estes números são proporcionais, ocorrendo 66 novos casos em cada 100.000 habitantes por ano (3).

As neoplasias da tireóide são classificadas de acordo com o tipo histológico em adenoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma folicular e carcinoma anaplásico ou indiferenciado. A maioria dos tumores tireoi-

*Lenara Golbert  
Simone Magagnin Wajner  
Andreia Possatti da Rocha  
Ana Luiza Maia  
Jorge Luiz Gross*

*Serviço de Endocrinologia, Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre,  
Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Porto Alegre, RS.*

*Recebido em 05/08/05  
Revisado em 14/08/05  
Aceito em 21/08/05*

dianos, com exceção do carcinoma medular, deriva-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características fenotípicas, biológicas e clínicas. Os carcinomas papilífero e folicular são considerados carcinomas diferenciados (CDT), uma vez que mantêm uma semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal e são responsáveis por pelo menos 94% dos carcinomas de tireóide. O carcinoma medular de tireóide, tumor neuroendócrino originário das células parafoliculares, corresponde a 5% dos casos, e o carcinoma anaplásico que deriva da rediferenciação dos CDT é responsável por aproximadamente 1% dos carcinomas de tireóide. O comportamento biológico destes tumores é muito variado, compreendendo formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas e de alta mortalidade (4).

A prevalência dos tumores de tireóide e de seus subtipos pode variar de acordo com a ingestão de iodo da região estudada. De uma maneira geral, o carcinoma papilar é o mais comum, 60 a 80% dos casos, e o que tem melhor prognóstico, com curvas de sobrevida que se superpõe às da população em geral nos tumores restritos à glândula tireóide (5). O carcinoma folicular corresponde a 15 a 25% de todas as neoplasias da tireóide, tendo a incidência aumentada nas áreas de deficiência de iodo ou bócio endêmico (6,7). Geralmente possui um comportamento mais agressivo do que o carcinoma papilar, com tendência à disseminação hematogênica para ossos, pulmões, fígado e cérebro. Comparado a pacientes com carcinoma papilar, os pacientes com carcinoma folicular apresentam, ao diagnóstico, idade e estágio clínico mais avançado (8-10). O prognóstico dos CDT é favorável na maior parte das vezes, no entanto a doença pode ter um curso agressivo e 20% dos casos desenvolvem recorrência loco-regional ou metástases à distância (11,12).

Em uma avaliação de 15.700 pacientes nos EUA, as taxas de sobrevida em 10 anos dos pacientes com carcinoma de tireóide, corrigidas para idade e sexo, foram de 98% nos papilares, 92% nos foliculares, 80% nos medulares e 13% nos anaplásicos (13). A idade avançada e a doença metastática no diagnóstico foram associadas ao pior prognóstico, independentemente do tipo de carcinoma. Os CDT são raros em crianças e adolescentes, apresentam aumento da incidência com a idade. A média de idade no diagnóstico é de 45 a 50 anos e é de 2 a 4 vezes mais freqüente em mulheres do que em homens. Nas últimas décadas, a incidência do carcinoma de tireóide tem aumentado, particularmente em mulheres, enquanto a mortalidade

vem diminuindo tanto em homens quanto em mulheres. Em parte, o aumento da incidência é devido ao aperfeiçoamento do diagnóstico e a redução da mortalidade ao diagnóstico precoce, ao tratamento inicial efetivo e à diminuição da incidência do carcinoma anaplásico (14).

Fatores ambientais, em especial a deficiência de iodo, têm importante papel na patogênese destes tumores. Outros fatores como a radioterapia externa na infância e adolescência, exposição à radiação ionizante e doença tireoidiana preexistente são fatores de risco para o câncer de tireóide. Além disso, a existência de duas síndromes familiares incomuns (Síndrome de Gardner e Doença de Cowden) que incluem o carcinoma de tireóide entre suas manifestações e os carcinomas de tireóide familiares não medulares, demonstra a importância de fatores genéticos na patogênese do carcinoma de tireóide. Desta forma, evidencia-se que a carcinogênese é um processo complexo, constituído por uma série de eventos induzidos por fatores genéticos e ambientais que alteram o controle do crescimento celular, provavelmente mutações sucessivas de genes cujos produtos conferem uma vantagem no crescimento de células afetadas.

Os pacientes com CDT geralmente apresentam-se com nódulo de tireóide, embora também sejam encontrados com igual freqüência em casos de bócio. O procedimento diagnóstico inicial mais adequado para avaliação destes pacientes é a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para exame citológico (15).

O carcinoma papilar apresenta as seguintes variantes histológicas: encapsulado, folicular, células altas, células colunares, células claras e carcinoma esclerosante difuso. O tumor é multicêntrico em 20 a 80% dos casos e bilateral em cerca de 1/3. Recentemente, Shattuck e cols. avaliaram se focos não contíguos do tumor surgem como metástases de um tumor primário único ou se originam de novos clones com precursores independentes. Os autores concluem que em pacientes com carcinoma papilar multifocal os tumores focais surgem como tumores independentes (16).

O carcinoma folicular é encapsulado e a invasão da cápsula e vasos é o que o distingue do adenoma folicular. Duas formas são reconhecidas de acordo com o padrão de invasão: minimamente invasivo e vastamente ou amplamente invasivo. O padrão de crescimento também pode variar de uma forma bem diferenciada a uma forma pobremente diferenciada. O carcinoma de células de Hurtle é uma variante mais agressiva do carcinoma folicular. A disseminação faz-se via hematogênica, com metástases para pulmões e ossos

mais freqüentemente.

### FATORES PROGNÓSTICOS

Os CDT estão entre os carcinomas com mais elevada taxa de cura (9). A excisão cirúrgica do tumor é o tratamento primário para CDT. A tireoidectomia total ou subtotal é o procedimento de escolha, devido ao fato de os carcinomas papilares serem, freqüentemente, bilaterais e multifocais (9,10,14). O tratamento com radioiodo (<sup>131</sup>I) é indicado para ablação de remanescentes tireoidianos pós-cirúrgicos, destruição de focos microscópicos de câncer e tratamento de metástases (9,10,17). Uma revisão sistemática de 1.543 estudos em pacientes com CDT foi realizada para determinar se a ablação de tecido remanescente diminui o risco de morte ou recorrência após a tireoidectomia total. Os resultados demonstraram que, apesar de o benefício da ablação com radioiodo em diminuir a mortalidade e recorrência em 10 anos ter sido inconsistente em alguns centros, a análise global dos dados foi sugestiva de efeito significativo do tratamento para a recorrência loco-regional e para metástases a distância (18). Após o tratamento inicial, os pacientes são mantidos com terapia supressiva do TSH com hormônio tireoidiano. Embora estas tendências atuais no manejo inicial do CDT sejam amplamente aceitas, alguns autores questionam a validade deste manejo para todos os pacientes (19).

Aproximadamente 80% dos pacientes são curados com o tratamento inicial, 20% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância (9,11,20). A chance de recorrência é maior nos primeiros 5 a 8 anos após o diagnóstico, sendo de

50% nos 5 primeiros anos, mas pode ocorrer várias décadas após o tratamento inicial (10,20). Entretanto, alguns pacientes apresentam uma doença agressiva, com recorrência ou morte. Tais pacientes freqüentemente já apresentam doença metastática no diagnóstico ou são pacientes com tumores grandes, invasivos e com idade avançada. A identificação de tais pacientes tem importância fundamental no manejo clínico, com implicações no prognóstico e no custo. Assim, informações sobre fatores associados com a taxa de progressão e cura dos carcinomas de tireóide são necessárias para determinar o risco de metástases e, conseqüentemente, a melhor abordagem terapêutica.

Nas duas últimas décadas, a busca de fatores prognósticos para melhor classificar o paciente com carcinoma diferenciado de tireóide tem sido uma constante. O estadiamento clínico permite não apenas individualizar uma estratégia de tratamento nos pacientes com o carcinoma, como também nos permite avaliar os resultados obtidos no seguimento destes. Neste período, várias classificações de estágio foram propostas e grandes séries de casos foram avaliadas de modo retrospectivo através de análises uni e multivariadas (UICC/AJCC, EORTC, AGES, AMES, MACIS, Classificação Clínica, Ohio) (5,10,21-25).

Os indicadores prognósticos mais comumente associados para recorrência da doença, metástases e morte incluem a idade do paciente, o subtipo histológico e a extensão do tumor no diagnóstico (tabela 1) (9,13,21,26). Porém, o impacto relativo de cada uma destas características como fator de risco e se os achados em uma população podem ser generalizados para outras ainda não estão definidos (21). Outros fatores como

**Tabela 1.** Comparação dos diferentes fatores usados em sete diferentes classificações de estadiamento.

Classificação	EORTC	UICC/AJCC	AGES	AMES	MACIS	CLINICAL CLASS	OHIO
Histologia	Todos	Todos	Papilar	Diferenciado	Papilar	Diferenciado	Diferenciado
Grau	Não	Não		Não	Não	Não	Não
Idade (anos)	Contínua	< 45	Contínua	< 41 homens < 51 mulheres	Contínua	< 45	Não
Gênero (melhor prognóstico)	Sim (mulheres)	Não	Não	Sim (mulheres)	Não	Não	Não
Tamanho (cm)	Não	1 1-4 4	Contínua	< 5 5	Contínua	1 1-4 4	< 1,5 1,5-4,4 4,5
Invasão local	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Linfonodos	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
Metástases	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Multifocalidade	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Doença residual	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; UICC: International Union Against Cancer; AJCC: American Joint Committee on Cancer; AGES: Age, Grade, Extrathyroid Extension and Size; AMES: Age, Metastases, Extrathyroid Extension and Size; MACIS: Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size.

Tabela adaptada de Brierley J. e cols. **Cancer** 1997;79:2418.

gradação histopatológica e ploidia do DNA também foram propostos em algumas classificações (23,27,28). Mais recentemente, a extensão do tratamento cirúrgico e o uso da terapia adjuvante têm sido descritos como fatores importantes na evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide (5,25).

O gênero é tema de debate entre os autores, determinados trabalhos avaliaram o sexo masculino como fator prognóstico negativo independente, enquanto as mulheres apresentavam uma evolução mais favorável (21,22,24,25).

O tamanho do tumor e a extensão da doença como fatores preditivos de uma evolução positiva ou negativa são unanimidade entre os autores, principalmente se tratando de invasão local ou metástases à distância. Por outro lado, há controvérsias quanto à inclusão de linfonodos cervicais ipsilaterais na classificação de risco. Apenas três dos sete grupos referidos na tabela 1 associaram este critério ao prognóstico.

Quanto ao tipo histológico, o carcinoma folicular é considerado geralmente mais agressivo que o carcinoma papilar. No entanto, pacientes com carcinoma papilar e folicular, quando emparelhados por idade e estágio tumoral, apresentam o mesmo prognóstico (21). A presença de um padrão de arquitetura histológica definida como pouco diferenciada é defendida por alguns autores como fator prognóstico, pois observou-se uma pior taxa de sobrevida entre estes pacientes (27,29). Outros critérios já utilizados são o grau histológico, seja pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou pelo escore VAN (*vascular invasion, nuclear atypia, tumor necrosis*), e a ploidia do DNA (30). A classificação de Ohio também considera a presença de tumor multifocal no seu sistema de estadiamento (10).

São considerados de baixo risco os pacientes com carcinoma papilar com menos de 1,5cm de diâmetro, unifocal e intralobar. Pacientes com carcinoma folicular minimamente invasivo também apresentam ótimo prognóstico. Já pacientes com menos de 16 anos ou mais de 45 anos, tumor grande (> 1,5cm),

**Tabela 2.** Classificação TNM de extensão tumoral e classificação UICC/AJCC de estadiamento tumoral.

ESTAGIO	IDADE < 45 ANOS	IDADE > 45 ANOS
1	Qualquer T e N, M0	T1, N0 e M0
2	Qualquer T e N, M1	T2 ou T3, N0, M0
3		T4 ou N1, M0
4		Qualquer T e N, M1

T = tamanho do tumor primário: T1: Tcm; T2: > Tcm e 4 cm; T3: > 4cm; T4: extensão além da cápsula da tireóide.  
N = linfodos: N0: sem metástases para linfonodos; N1: metástases para linfonodos  
M = metástases a distância: M0: sem metástases a distância; M1: metástases a distância

704

extensão tumoral além da cápsula tireoidiana ou comprometimento de linfonodos e determinados subtipos histológicos (células altas, células colunares e variante esclerosante difusa no carcinoma papilar e amplamente invasivo ou pouco diferenciado no carcinoma folicular) são considerados de risco elevado.

Um dado que surgiu apenas mais recentemente é a extensão da terapia inicial determinando uma melhor ou pior evolução do carcinoma diferenciado de tireóide (5,23). O uso de cirurgias menos conservadoras (retirada da doença residual) e a exploração dos linfonodos cervicais, bem como o uso de radioiodo adjuvante e terapia supressiva do TSH, parecem determinar um prognóstico mais favorável aos pacientes com câncer (5,11,31).

No Serviço de Endocrinologia do HCPA, utilizamos a classificação unificada pelo UICC (*International Union Against Cancer*) e pelo AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), que incorpora todos os tipos histológicos de carcinoma de tireóide. A classificação UICC/AJCC é determinada pelas categorias TNM (*tumor, lymph nodes, metastases*) incorporando a idade ao diagnóstico e o tipo histológico (tabela 2).

### ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

O principal objetivo pós-cirúrgico nos pacientes com CDT é a detecção precoce de doença recorrente ou persistente. A definição de qual seria o esquema mais efetivo de seguimento dos pacientes tem sido objeto de debate na literatura (19). Devido à elevada prevalência dos CDT (200.000 pacientes só nos EUA), tal definição é especialmente importante. De forma geral, o monitoramento deve ser realizado através de exame clínico, de testes de imagem (rastreamento corporal total com radioiodo [RCT], ultrassonografia cervical) e da medida sérica de tireoglobulina (Tg). Outros métodos diagnósticos podem ser adicionados conforme a necessidade do paciente (Rx tórax, Tomografia computadorizada, PET scan). A sensibilidade/especificidade destes métodos está descrita na tabela 3.

**Tabela 3.** Sensibilidade/especificidade dos métodos diagnósticos.

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade
Tg sem supressão hormonal	98%-100%	100%
Tg com TSHrh	85%	
RCT com <sup>131</sup> I mais Tg	81,6%	78,5%
RCT com <sup>123</sup> I	75%	
Rastreamento com <sup>131</sup> I mais Tg com TSHrh	92,7%	
RCT <sup>131</sup> I terapêutico	87%	100%
Ecografia	70%	97,5%
Ecografia com PAAF e Tg com estímulo de TSH	100%	100%

## MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

### Exame clínico

A palpação cuidadosa da região cervical e de linfonodos deve ser feita rotineiramente no seguimento dos pacientes com carcinoma de tireóide.

### Medida da tireoglobulina sérica

A tireoglobulina é uma glicoproteína sintetizada somente por células foliculares normais ou neoplásicas. Na ausência de tecido tireoidiano normal, a tireoglobulina é um marcador sensível e específico da presença de câncer de tireóide, já que seus níveis devem ser virtualmente indetectáveis em pacientes com ablação total da tireóide. Assim, sua detecção em tais pacientes significa doença persistente ou recorrente. É importante avaliar a presença de anticorpos anti-tireoglobulina, que interferem na dosagem, podendo resultar em valores falsamente altos ou baixos. A secreção de tireoglobulina pelas células da tireóide é, em parte, TSH-dependente (32).

A medida da Tg tem valor preditivo negativo de 99% quando indetectável e obtida após a retirada de quatro semanas do hormônio tireoidiano (33). Estes dados sugerem que todos os pacientes em seguimento por CDT devam ter medida de Tg sem supressão hormonal para controle de ausência de doença, sendo que esta medida não deve ser realizada antes de 3-6 meses após o tratamento inicial.

Pacientes de baixo risco podem ter uma medida de Tg na época da ablação com iodo e repetida 6-12 meses sem supressão hormonal, sem necessidade de novo RCT. Esta medida isolada de Tg está bem correlacionada com doença persistente/recorrente (34).

Para detecção da recidiva tumoral, no entanto, muitas vezes se utiliza a medida da Tg em vigência de terapia supressiva com T4. Neste caso, estudos demonstraram que a sensibilidade diagnóstica é de apenas 82% (35). Estes mesmos autores compararam a sensibilidade da medida de Tg mais RCT com  $^{123}\text{I}$ , obtendo um resultado de 95% em vigência de reposição hormonal e de 100% sem este tratamento.

Existe controvérsia na literatura sobre quais seriam os níveis de Tg indicativos da presença de tumor. Para Ozata, níveis de Tg menores que 3ng/ml raramente corresponderiam a recorrência tumoral (36). Estudos mais atuais apontam para níveis de 2,5ng/ml sem o uso do T4 (37). Pacini, por sua vez, observa que qualquer valor detectável de Tg, mesmo aqueles entre 1,6-5ng/dl, podem estar associados com doença local ou metastática que necessite de tratamento (38).

Mazzaferri e cols. publicaram os resultados de um consenso de especialistas para o seguimento de pacientes com CDT de baixo risco, sendo o nível de 2,0ng/ml definido como ponto de corte para a Tg, estimulada por TSH endógeno ou rhTSH, uma vez que 36% dos pacientes com valores maiores confirmaram a presença de metástases (19).

Cerca de 68% dos pacientes que apresentam níveis entre 1-10ng/ml de Tg no primeiro ano de seguimento terão estes níveis normalizados em 2-3 anos. Este achado se deve ao fato de que o tratamento com iodo pode resultar em um lento processo de morte celular e atrofia do tecido residual, não representando, necessariamente, doença recorrente ou persistente, o que pode evitar tratamentos inapropriados com radioiodo (32). Por outro lado, o achado de níveis de Tg em elevação é preditor de doença, devendo ser tratado (39).

Recente estudo demonstra que, para pacientes com CDT de baixo risco, a medida de Tg mesmo em vigência do uso de T4 tem um valor preditivo negativo de 91,8% (quando menor que 1ng/ml), elevando-se para 98,9% com a retirada da supressão hormonal (40). Para os mesmos autores, o seguimento dos pacientes de baixo risco pode ser feito através de uma medida anual da Tg em vigência de reposição com levotiroxina mais ecografia cervical, mas deve-se ter mais tempo de acompanhamento desses pacientes para se recomendar esta prática como definitiva.

### Rastreamento Corporal Total com radioiodo

O Rastreamento Corporal Total com  $^{131}\text{I}$  (RCT) é realizado para detectar restos tireoidianos após a cirurgia, bem como tecido metastático. Os resultados do RCT dependem da habilidade do tecido neoplásico em captar  $^{131}\text{I}$  na presença de concentrações elevadas de TSH e também do tamanho das metástases. Normalmente o RCT é feito juntamente com a medida da Tg, uma vez que estudos mostram até 25% de resultados falso-negativos com o uso do RCT isolado (35).

Ainda que o exame seja mais freqüentemente realizado com  $^{131}\text{I}$ , o  $^{123}\text{I}$  também pode ser utilizado. Emissor gama exclusivo, este composto tem a vantagem de não apresentar o feito *stunning* (diminuição de captação da dose terapêutica feita logo em seguida ao exame diagnóstico). As desvantagens, no entanto, são os maiores custos e a meia-vida mais curta, o que muitas vezes não permite uma avaliação mais pormenorizada de metástases que são pouco captantes e/ou mais profundas (41).

Recentemente têm-se utilizado o TSH recombinante (TSHrh) para estímulo de captação de iodo ao

invés da interrupção por quatro semanas do hormônio tireoidiano, na tentativa de se evitar os efeitos indesejáveis do hipotireoidismo e a exposição prolongada a níveis elevados de TSH. No entanto, estudo realizado por Landerson comparando a realização de RCT com TSHrh ou com interrupção do tratamento hormonal demonstrou que esta última alternativa é mais eficaz, talvez pelo aumento da biodisponibilidade do radioiodo no hipotireoidismo, aumentando a capacidade de detecção tumoral (42). O uso de TSHrh pode ser especialmente útil em pacientes com baixo risco de recorrência tumoral, nos quais a indução do hipotireoidismo apresente riscos maiores, como depressão, insuficiência cardíaca grave entre outros. Entretanto, existem relatos de expansão aguda do tumor após a administração do TSHrh; assim, sugere-se cautela no seu emprego em pacientes com suspeita ou diagnóstico de lesões localizadas no SNC ou em outras áreas onde a expansão tumoral pode ser danosa.

### Ecografia da região cervical

No acompanhamento pós-operatório, a ecografia de tireóide é recomendada para avaliar recorrências no leito tireoidiano e/ou metástases para linfonodos (41). Em um estudo com 256 pacientes, realizado por Baudin e cols., a ultrassonografia cervical foi o método mais sensível para detecção de focos de neoplasia naqueles pacientes com Tg positiva (39). Para estes autores, a realização do RCT no final do primeiro ano não teve impacto diagnóstico.

Torlontano e cols., em um estudo com pacientes de baixo risco com carcinoma papilar da tireóide, estabeleceram uma sensibilidade, especificidade e acurácia da ultrassonografia mais biópsia aspirativa com a dosagem sérica da Tg foi de 100%, sendo que a positividade do ultrassom precedeu a do RCT em todos os casos (32).

### Radiograma (RX) de tórax e tomografia computadorizada de tórax

O pulmão é um dos sítios mais comuns de metástases do CDT, sendo que a taxa de metástases pulmonares varia de 2 a 20% (43). As metástases pulmonares são mais freqüentemente encontradas em pacientes com carcinoma papilar, normalmente na forma de micronódulos (menores que 1cm), indetectáveis pela resolução do RX de tórax, sendo que este exame pode ser normal em 50% desses pacientes (44). Estudos que avaliam o papel da tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax) nos pacientes com metástases de CDT mostram uma capacidade de detecção de nódulos periféricos de até 3mm de diâmetro e centrais

de até 6mm, sendo que a tomografia de alta resolução é melhor na identificação de metástases intersticiais difusas (45). Este método de imagem pode ser especialmente útil naqueles pacientes com Tg elevada e rastreamento normal.

Um estudo avaliou pacientes com metástases pulmonares diagnosticados tanto por incremento nos níveis de tireoglobulina, captação de  $^{131}\text{I}$  no RCT ou achados radiológicos positivos (46). A fim de definir o valor diagnóstico da tomografia de alta resolução, 22 pacientes foram avaliados por este exame e os resultados comparados com o RX de tórax. A TC de tórax de alta resolução detectou metástases em 10 de 14 pacientes com RX de tórax normal e confirmou metástases em todos os oito pacientes com RX de tórax positivo ou suspeito. Porém, a TC de alta resolução não demonstrou nenhuma anormalidade em 4 pacientes com captação pulmonar positiva no RCT. Os autores concluem que a TC de alta resolução melhora a capacidade diagnóstica na avaliação de metástases pulmonares comparada com o RX de tórax e deve ser o método de escolha utilizado quando a correlação radiológica for necessária. Lorenzen e cols. avaliaram se o RX de tórax de rotina ainda é um exame útil para detecção de metástases pulmonares em pacientes de baixo risco, em vistas à elevada sensibilidade da tireoglobulina (44). Demonstraram que a sensibilidade do RX de tórax na detecção de metástases pulmonares foi 52% menor do que o RCT (62%), TC de tórax (82%) e da dosagem de tireoglobulina durante tratamento supressivo (86%), salientando a necessidade de reconsiderar-se o uso de tal exame.

### Outros métodos de imagem

Usualmente, para resolver as dúvidas diagnósticas em pacientes com níveis elevados de tireoglobulina e RCT com  $^{131}\text{I}$  negativo, os seguintes exames de imagem, além da ecografia e TC de tórax, são considerados: cintilografia com tálio ( $^{201}\text{Tl}$ ), cintilografia com tecnécio 99 ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ) e com 18-desoxiglicose (PET scan) associado ou não a TC (47).

Estudos mostram que a captação na cintilografia com tálio se correlaciona com a agressividade biológica do tumor, mas a sensibilidade é muito baixa (45%), só se justificando seu uso em pacientes que não apresentam captação no RCT com  $^{131}\text{I}$ . A sensibilidade da cintilografia com tecnécio é muito maior se comparada ao exame com tálio (100% para metástases ósseas, 94% para metástases pulmonares e 81% para recorrências locais ou linfonodos cervicais). A qualidade da imagem também é melhor com o uso do tecnécio, porém este radiotraçador não identifica

metástases pulmonares difusas ou menores que 1cm (48). O uso do PET scan se justifica apenas em pacientes que não apresentam captação no RCT, uma vez que já se demonstrou que pacientes que apresentam captação com iodo não apresentam captação com este radiotraçador, sendo que este achado sugere que a captação com  $^{18}\text{F}$ FDG possa ser indicador de pobre diferenciação funcional e, possivelmente, maior agressividade tumoral no CDT (48). O PET scan foi comparado a outros métodos radiológicos, tendo sido positiva a comparação em 76% dos casos, com valores mais altos de sensibilidade no grupo de pacientes com CDT e metástases não funcionantes. A fim de aumentar a sensibilidade do PET scan, a cintilografia é realizada em vigência de níveis elevados de TSH, com administração de TSHrh e medida da tireoglobulina sérica (47).

### **NÍVEIS ELEVADOS DE TIREOGLOBULINA E RASTREAMENTO CORPORAL TOTAL NEGATIVO**

Níveis elevados de Tg em geral são bem correlacionados com os resultados do RCT; no entanto, em torno de 10-20% dos pacientes apresentam Tg detectável sem outra evidência de doença, inclusive com RCT negativo (49). Este achado é devido ao fato de que as metástases podem manter a capacidade de produzir Tg, mas têm uma capacidade de captação de iodo muito baixa para ser visualizada na cintilografia (50). Nestes casos, a administração de doses terapêuticas de  $^{131}\text{I}$  aumenta a sensibilidade de detecção dos focos neoplásicos e 60-80% dos pacientes apresentarão captação de iodo fora do leito tireoideano (20).

Ainda que não existam evidências conclusivas de que doses terapêuticas do  $^{131}\text{I}$  em pacientes com Tg positiva e RCT negativo alterem a sobrevida dos pacientes, é consenso na literatura de que esta modalidade terapêutica pode reduzir as recorrências, uma vez que detecta micrometástases precocemente, permitindo seu tratamento antes mesmo que se tornem radiologicamente positivas (49,51).

Pacini e cols. advogam a administração de nova dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  seguida por cintilografia pós-dose naqueles pacientes que apresentam Tg positiva e RCT negativo (50). Para esses autores, captações anômalas no pós-dose em linfonodos devem ser tratadas preferentemente com cirurgia, enquanto a captação pulmonar deve ser tratada com doses repetidas de iodo até a remissão da doença. A detecção de remanescentes tireoideanos, no entanto, não deve ser tratada. Geus-

Oei e Kabasakal também se posicionam favoravelmente ao tratamento com doses terapêuticas de iodo, a mesma opinião compartilhada por Keizer, cujos pacientes estudados apresentaram uma diminuição dos níveis de Tg de 81% após o primeiro tratamento com iodo, 90% após o segundo e 100% após o terceiro tratamento (35,51,52).

Ma e cols. publicaram recentemente meta-análise sobre o tratamento de pacientes com Tg positiva e rastreamento negativo (49). A análise dos dados bibliográficos não evidenciou nenhum estudo randomizado ou controlado prospectivamente, apenas três estudos controlados, não randomizados e 10 observações seriadas, com um total de 314 pacientes tratados empiricamente com  $^{131}\text{I}$ , dos quais 62% tiveram captação patológica no RCT pós-dose terapêutica de iodo, mostrando que 1/3 dos pacientes acaba por apresentar lesões previamente não diagnosticadas com RCT diagnóstico. A análise dos dados também mostrou que 63% dos pacientes tiveram diminuição dos níveis de Tg após dose de iodo, sugerindo efeito terapêutico deste tratamento. Os mesmos autores ressaltam que apenas pacientes com níveis de Tg maiores que 10ng/ml devem ser tratados, mas não há consenso com relação a este valor. Outro fator a ser considerado quando da decisão terapêutica é o risco de recorrência dos pacientes (idade, subtipo histológico e extensão do tumor) — quanto maior o risco, maior o benefício provável (49).

Alguns autores são contrários à terapêutica com doses elevadas de iodo em pacientes com rastreamento negativo. As razões para esta conduta seriam as seguintes: tumores que não apresentaram captação inicial ao diagnóstico podem ter uma capacidade muito pequena para reter iodo, podendo não atingir o benefício terapêutico. Esta situação é mais comum em pacientes com mais de 40 anos e em tumores de células de Hurtle. Além disso, existe pouca evidência de que reduções parciais nos níveis de Tg possam melhorar a sobrevida dos pacientes e, por fim, existem outras modalidades de tratamento de metástases, como cirurgia e radioterapia (20,49,53). Sabe-se também que aqueles pacientes com macrometástases não iodocaptantes têm pior prognóstico e respondem muito pouco a doses de  $^{131}\text{I}$ , mesmo elevadas (49,52).

### **SEGUIMENTO DOS PACIENTES**

Para avaliar qual a estratégia de seguimento mais adequada a cada paciente, faz-se necessária a estratificação do risco do CDT (figura 1). Pacientes classificados como baixo risco de desenvolverem metástases ou

doença recorrente podem ter um acompanhamento mais simplificado.

A melhor estratégia diagnóstica para seguimento inicial dos pacientes de baixo risco com DCT parece ser a realização de ultrassonografia cervical juntamente com a determinação de Tg sérica após estímulo com TSH, com uma sensibilidade diagnóstica de 96,2% e valor preditivo negativo de 99,5%. Este manejo é sugerido por Pacini, que descreve a combinação de ecografia cervical associada a medida de Tg como sendo muito superior para o diagnóstico de doença recorrente quando comparada aos resultados obtidos com a realização de RCT com radioiodo (38).

O consenso publicado por Mazzaferri e cols. (19) para o seguimento de pacientes com CDT de baixo risco recomenda que de seis meses a um ano após a tireoidectomia total e a ablação de restos tireoidiano com  $^{131}\text{I}$ , seja realizada dosagem da Tg sérica em terapia supressiva. Valores indetectáveis devem ser novamente testados após estímulo com TSHrh e, para alguns autores, a realização de ecografia cervical em associação. Valores de Tg após TSHrh acima de dois ou valores detectáveis de Tg em terapia supressiva devem ser submetidos a ecografia cervical e RX de tórax. Conforme os resultados, considera-se cirurgia ou tratamento com  $^{131}\text{I}$ . No caso do último, realiza-se o RCT pós-dose e, se negativo, deve-se empregar outros exames de imagem, como FDG-PET, tomografia

computadorizada. Repete-se o fluxograma de seis meses a um ano depois.

## REFERÊNCIAS

- Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. **Cancer** 2002;94(10):2766-92.
- Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck. **CA Cancer J Clin** 1995;45(6):352-68.
- Parkin DM, Sankaranarayanan R, Black RJ, eds. **Cancer Survival In Developing Countries**. Lyon:International Agency for Research on Cancer (Oxford University Press (US distributor)), 1998.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. **The Thyroid And Its Diseases**. 6<sup>th</sup> ed. New York:Churchill Livingstone, 1996.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71(2):414-24.
- Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. **Semin Oncol** 1987;14(3):315-32.
- Medeiros-Neto A. Bócio endêmico, levantamento de sua prevalência em todo território brasileiro por microrregiões homogêneas. **Rev Bras Mal D Trop** 1976;28:1-226.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80(10):2946-53.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338(5):297-306.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(4):1447-63.
- Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(11):5362-8.
- Hamy A, Mirallie E, Bennouna J, Resche I, Dreffy C, Johnstone M, et al. Thyroglobulin monitoring after treatment of well-differentiated thyroid cancer. **Eur J Surg Oncol** 2004;30(6):681-5.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. **Cancer** 1997; 79(3):564-73.
- Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. **Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text**. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid

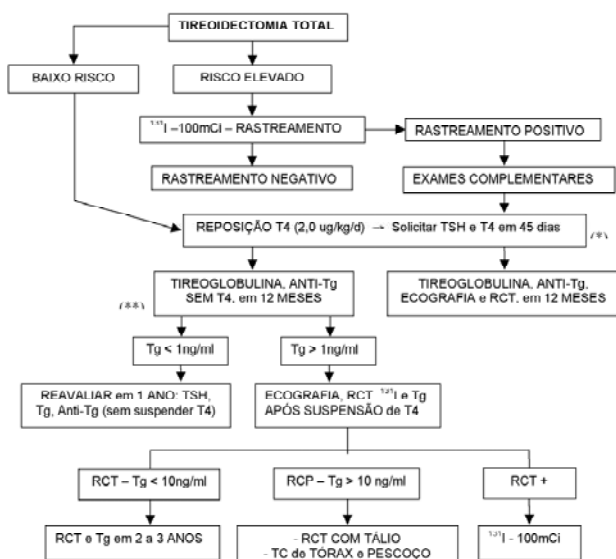


Figura 1. Protocolo para acompanhamento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide.

(\*) manter TSH <0,4mUI/ml e T4 normal;

(\*\*) TSH >25mUI/ml após suspensão da reposição com T4.



- carcinoma: A retrospective study in 37,895 patients. **Cancer** 2000; 90(6):357-63.
16. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 2005;352(23):2406-12.
  17. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. **Endocr Rev** 1994; 15(4):500-15.
  18. Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(8):3668-76.
  19. 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(4):1433-41.
  20. Cailleux AF, Baudin E, Travaglini JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(1):175-8.
  21. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. **Cancer** 1997;79(12):2414-23.
  22. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. **Eur J Cancer** 1979;15(8):1033-41.
  23. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. **Surgery** 1987;102(6):1088-95.
  24. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. **Surgery** 1988;104(6):947-53.
  25. 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(6): 1050-7, discussion 7-8.
  26. Teppo L, Hakulinen T. Variation in survival of adult patients with thyroid cancer in Europe. **Eur J Cancer** 1998;34(14):2248-52.
  27. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. **Ann Surg Oncol** 1996;3(6):534-8.
  28. Joensuu H, Klemi P, Eerola E, Tuominen J. Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. **Cancer** 1986;58(11):2462-7.
  29. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. **Surgery** 1995;118(6):1131-6, discussion 6-8.
  30. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. **Cancer** 1993;72(9):2680-5.
  31. Bohm J, Kosma VM, Eskelinen M, Hollmen S, Niskanen M, Tulla H, et al. Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Endocrinol** 1999;141(5):460-7.
  32. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno S, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(7):3402-7.
  33. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29(suppl. 2):S492-6.
  34. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90(3):1440-5.
  35. de Geus-Oei LF, Oei HY, Hennemann G, Krenning EP. Sensitivity of <sup>123</sup>I whole-body scan and thyroglobulin in the detection of metastases or recurrent differentiated thyroid cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29(6): 768-74.
  36. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79(1):98-105.
  37. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, Sibtain A, Plowman PN, Grossman AB, et al. The role of <sup>123</sup>I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to <sup>131</sup>I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;55(4):515-21.
  38. 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(8):3668-73.
  39. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Lebouilleux S, Travaglini 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(3): 1107-11.
  40. Rosario PW, Borges MA, Fagundes TA, Franco AC, Purisch S. Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxin and negative neck ultrasound? **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;62(2):121-5.
  41. Mansi L, Moncayo R, Cuccurullo V, Dottorini ME, Rambaldi PF. Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 2004;48(2):82-95.
  42. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1997;337(13):888-96.

- 
43. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. **Cancer** 1984;53(4):982-92.
  44. Lorenzen J, Beese M, Mester J, Brumma K, Beyer W, Clausen M. Chest X-ray: routine indication in the follow-up of differentiated thyroid cancer? **Nuklearmedizin** 1998;37(6):208-12.
  45. Piekarski JD, Schlumberger M, Leclere J, Couanet D, Masselot J, Parmentier C. Chest computed tomography (CT) in patients with micronodular lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1985;11(5):1023-7.
  46. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2004;31(6):825-30.
  47. Biscontini G, Possa M, Sara R, Milella M, Rossetti C. Diagnostic modalities in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with high thyroglobulin levels and total body iodine-131 negative: PET/CT use after recTSH. **Minerva Endocrinol** 2004;29(4):151-60.
  48. Rubello D, Saladini G, Carpi A, Casara D. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan. **Biomed Pharmacother** 2000;54(6):337-44.
  49. Ma C, Xie J, Kuang A. Is Empiric <sup>131</sup>I Therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative <sup>131</sup>I whole-body scanning results? **J Nucl Med** 2005;46(7):1164-70.
  50. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (<sup>131</sup>I) whole body scan: comparison of patients treated with high (<sup>131</sup>I) activities versus untreated patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(9):4092-7.
  51. de Keizer B, Koppeschaar HP, Zelissen PM, Lips CJ, van Rijk PP, van Dijk A, et al. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. **Eur J Nucl Med** 2001;28(2):198-202.
  52. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: Differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2004;31(11):1500-4.
  53. Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulin with radioiodine: a magic bullet or a shot in the dark? **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80(5):1485-7.

**Endereço para correspondência:**

Jorge L. Gross  
Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar  
90035-003 Porto Alegre, RS  
Fax: (51) 2101-8777  
E-mail: jorgegross@terra.com.br