

# *Seguimento de Pacientes de Alto Risco Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide Sem Doença Persistente Após a Terapia Inicial*

**artigo original**

## RESUMO

Este estudo avaliou o seguimento de pacientes com câncer de tireóide de alto risco, após a terapia inicial. Foram selecionados 125 pacientes de alto risco (tumor >4 cm e/ou invasão extra-tireoidiana e/ou metástases linfonodais e idade >45 anos), com ressecção tumoral completa. Todos foram tratados com tireoidectomia total e ablação com <sup>131</sup>I (3,7–5,5 GBq (100–150 mCi)) e foram excluídos 18 casos (14,8%) com metástases na PCI pós-dose (t-PCI). O valor preditivo negativo da Tg estimulada ≤1 ng/ml combinada ao US cervical na primeira avaliação (6–12 meses após a terapia ablativa) foi de 96,2% para ausência de recidivas em até 5 anos. Este valor aumentou para 98,7% quando acrescentamos a PCI com 185 MBq (5 mCi) <sup>131</sup>I (d-PCI). O valor preditivo positivo (VPP) da Tg estimulada >1 ng/ml foi de 52% para presença de metástases detectadas até 5 anos depois, mas considerando apenas pacientes que apresentaram d-PCI e US negativos inicialmente, o VPP foi 19% (9% se Tg 1–10 ng/ml vs. 40% se Tg >10 ng/ml). Tg reduziu espontaneamente nos pacientes com Tg estimulada >1 ng/ml na primeira avaliação, US e d-PCI negativos e sem recidiva no seguimento, sendo indetectável em metade destes ao final de 5 anos. No primeiro ano após a terapia ablativa, 20 pacientes tiveram captação em leito tireoidiano na d-PCI com Tg estimulada e US negativos e não foram tratados com <sup>131</sup>I; estes evoluíram sem recidiva e 60% apresentavam uma d-PCI sem nenhuma captação após 5 anos. Em pacientes sem doença aparente (no US e d-PCI) e Tg estimulada ≤1 ng/ml, a recidiva em 5 anos foi de apenas 1,3%. Um algoritmo para o seguimento de pacientes de alto risco após a terapia inicial é apresentado por este estudo. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:909-913)

**Descritores:** Seguimento; Alto risco; Câncer de tireóide

## ABSTRACT

### **Follow-Up of High-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer without Persistent Disease after Initial Therapy.**

This study evaluated the follow-up of high-risk patients with thyroid cancer after initial therapy. A total of 125 high-risk patients (tumor >4 cm and/or extrathyroid invasion and/or lymph node metastases, and age >45 years), with complete resection of the tumor, were selected. All patients underwent total thyroidectomy and ablation with <sup>131</sup>I (3.7–5.5 GBq (100–150 mCi)). Eighteen patients (14.8%) presenting metastases on post-dose whole-body scan (RxWBS) were excluded. The negative predictive value of stimulated Tg ≤1 ng/ml in combination with neck US during first assessment (6–12 mo. after ablative therapy) was 96.2% for the absence of recurrence up to 5 years. This value increased to 98.7% when adding WBS performed with 185 MBq (5 mCi) <sup>131</sup>I (DxWBS). The positive predictive value (PPV) of stimulated Tg >1 ng/ml was 52% for the detection of the presence of metastases up to 5 years; however, considering only patients with initially negative DxWBS and US, the PPV was 19% (9% if Tg of 1–10 ng/ml vs. 40% if Tg >10 ng/ml). Tg levels decreased sponta-

*Pedro Wesley S. do Rosário  
Michelle A. Ribeiro Borges  
Maria Flávia Gatti Alves  
Saulo Purisch  
Eduardo Lanza Padrao  
Leonardo Lamego Rezende  
Álvaro Luís Barroso*

*Departamento de Tireóide, Serviço de Endocrinologia (PWSR, MARB, MFGA & SP) e Medicina Nuclear (ELP, LLR & ALB), Santa Casa de Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 27/12/05  
Revisado em 16/02/06  
Aceito em 25/04/06*

neously in patients with stimulated Tg >1 ng/ml during first assessment, negative US and DxWBS, and no recurrence during follow-up, with Tg being undetectable in half these patients at the end of 5 years. Twenty patients presented uptake in the thyroid bed upon DxWBS during the first year after ablative therapy, with stimulated Tg and US being negative, and were not treated with <sup>131</sup>I; these patients did not relapse and no uptake on DxWBS was observed in 60% after 5 years. Recurrence after 5 years was only 1.3% in patients without apparent disease (negative US and DxWBS) and stimulated Tg ≤1 ng/ml. An algorithm for the follow-up of high-risk patients after initial therapy is presented in this study. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:909-913)

**Keywords:** Follow-up; High risk; Thyroid cancer

**T**IREOGLOBULINA SÉRICA (TG), DOSADA após suspensão de levotiroxina (L-T4) ou administração de TSH recombinante (rhTSH), combinada ao ultrassom cervical (US) constitui a propedêutica recomendada atualmente para pacientes com carcinoma de tireóide de baixo risco, após a terapia inicial (1). Indivíduos com Tg estimulada indetectável e US negativo apresentam uma chance de recidiva em longo prazo muito baixa (≤ 1%) (2-4), o que permite dispensá-los de uma rigorosa supressão do TSH, reduzindo seus possíveis efeitos adversos, e segui-los apenas com exame clínico e Tg em uso de L-T4 anualmente (1).

Para pacientes de alto risco ainda não existe consenso sobre a propedêutica ideal após a terapia inicial. Estes ainda são submetidos a pesquisa de corpo inteiro com baixas doses de <sup>131</sup>I (d-PCI) na primeira avaliação (5-7), sendo repetida posteriormente, além de sucessivas dosagens de Tg estimulada e métodos de imagem (8).

Este estudo avaliou a propedêutica adotada em nossa instituição em pacientes de alto risco sem doença persistente após a terapia inicial (tireoidectomia total e <sup>131</sup>I), sugerindo, com base nos resultados, uma nova proposta para o seguimento destes casos.

## PACIENTES E MÉTODOS

Entre os pacientes avaliados em nossa instituição (Santa Casa de Belo Horizonte), selecionamos os de alto risco [tumor > 4 cm e/ou invasão extra-tireoidiana (T3 ou T4) e/ou metástases linfonodais (N1) e idade maior que 45 anos (tabela 1)], com ressecção tumoral macroscopicamente completa e sem anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb). Todos foram tratados

**Tabela 1.** TNM dos pacientes incluídos no estudo.

	<b>N0</b>	<b>N1a</b>	<b>N1b</b>
T1	0	10	5
T2	0	22	14
T3	18	32	20
T4	0	0	4

com tireoidectomia total, dissecação cervical (naqueles com acometimento linfonodal aparente) e ablação com <sup>131</sup>I [3,7–5,5 GBq (100–150 mCi)]. Em todos, realizamos uma pesquisa de corpo inteiro sete dias após a terapia ablativa (t-PCI). Vinte apresentavam variantes histológicas agressivas do carcinoma papilífero (esclerosante difusa, células colunares, células altas) ou carcinoma folicular extensamente invasivo (com transposição da cápsula tumoral e invasão vascular). 18/125 pacientes (14,5%) foram excluídos por apresentarem metástases na t-PCI, seis destes com subtipos histológicos agressivos. Foram incluídos no seguimento 107 pacientes (86 mulheres e 21 homens, idade de 47–78 anos, média 58,2 anos). Os pacientes foram investigados, 6–12 meses após a terapia inicial (média 10 meses), com exame clínico, Tg após suspensão de L-T4 (Tg estimulada), TgAb, US e d-PCI (5 mCi de <sup>131</sup>I). Nos casos com Tg estimulada > 10 ng/ml e US e d-PCI negativos, outros métodos foram realizados [TC de tórax e mediastino, cintilografia óssea, t-PCI (100–150 mCi <sup>131</sup>I), cintilografia com sestamibi]. O seguimento posterior foi feito com Tg em uso de L-T4, exame clínico e US; acrescentando Tg estimulada e d-PCI no 3º e 5º ano após a terapia. Os dados do estudo referem-se ao seguimento de 5 anos após a terapia inicial em todos os pacientes. O TSH foi mantido ≤ 0,3 mUI/l durante este seguimento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da instituição.

Tg foi dosada por ensaio imunoradiométrico (ELSA-hTG, CIS bio international, France) com sensibilidade funcional 0,8 ng/ml. TgAb foram medidos com um ensaio quimiluminescente (Chemiluminescent ICMA, Nichols Institute Diagnostic, San Juan Capistrano, CA), com limite de detecção de 1 IU/ml e valor de referência até 2 IU/ml.

PCI diagnóstica foi realizada com dose traçadora de 185 MBq (5 mCi) de <sup>131</sup>I (d-PCI) após suspensão de L-T4 por 4 semanas e prescrição de dieta hipoiódica durante duas semanas antes do exame. Imagens anteriores e posteriores de corpo inteiro foram obtidas 72 h após a administração do radioiodo. PCI pós-dose foi realizada 7 dias após a dose ablativa

[3,7–5,5 GBq (100–150 mCi)] (t-PCI), seguindo o mesmo procedimento.

US foi realizado com transdutor linear, multi-frequencial (7,5 a 10 MHz), e linfonodos suspeitos (9) ou massas cervicais foram submetidos a punção diagnóstica e, em casos selecionados, excisão cirúrgica.

## RESULTADOS

2/79 pacientes (2,5%) com Tg estimulada  $\leq 1$  ng/ml e US negativo [critério de remissão no baixo risco (1)] apresentaram metástases na d-PCI (mediastinal e cervical baixa). Dos 77 pacientes livres de doença (Tg  $\leq 1$  ng/ml, d-PCI e US sem metástases), um (1,3%) apresentou recorrência, detectada pelo US e Tg estimulada, no terceiro ano de seguimento. 20/77 pacientes (26%) apresentavam captação discreta ( $< 0,5\%$ ) em leito tireoidiano (na d-PCI), mas não receberam nova terapia com  $^{131}\text{I}$  (10). Neste grupo, 8 apresentavam d-PCI limpa na segunda avaliação, e 12 na terceira, a despeito de não terem recebido tratamento adicional e nenhum evoluiu com doença aparente. Entre os 76 pacientes sem recidiva ao final de 5 anos, nenhum evoluiu com incremento da Tg ou passou a apresentar captação em leito tireoidiano (na d-PCI), previamente ausente, dado sugestivo de recorrência local (11).

1/11 pacientes (9%) com Tg estimulada  $> 1$  ng/ml  $\leq 10$  ng/ml e sem doença aparente na d-PCI e US apresentou, 3,5 anos depois, metástases em linfonodos cervicais. Os demais evoluíram com queda da Tg sérica e em 5/10 a Tg estimulada foi indetectável ao final do estudo. Dos 5 pacientes com Tg estimulada  $> 10$  ng/ml com US e d-PCI negativos, um apresentou metástases pulmonares na TC e confirmada na t-PCI [após 5,5 GBq (150 mCi) de  $^{131}\text{I}$ ], outra metástase cervical detectada 3 anos depois, dois pacientes evoluíram com queda da Tg estimulada aos valores de 4,1 e 2,3 ng/ml no final do estudo e um apresentou Tg estimulada indetectável.

Doze pacientes apresentaram Tg estimulada  $> 1$  ng/ml e tinham metástases aparentes na d-PCI e/ou US na avaliação realizada no primeiro ano após a terapia ablativa.

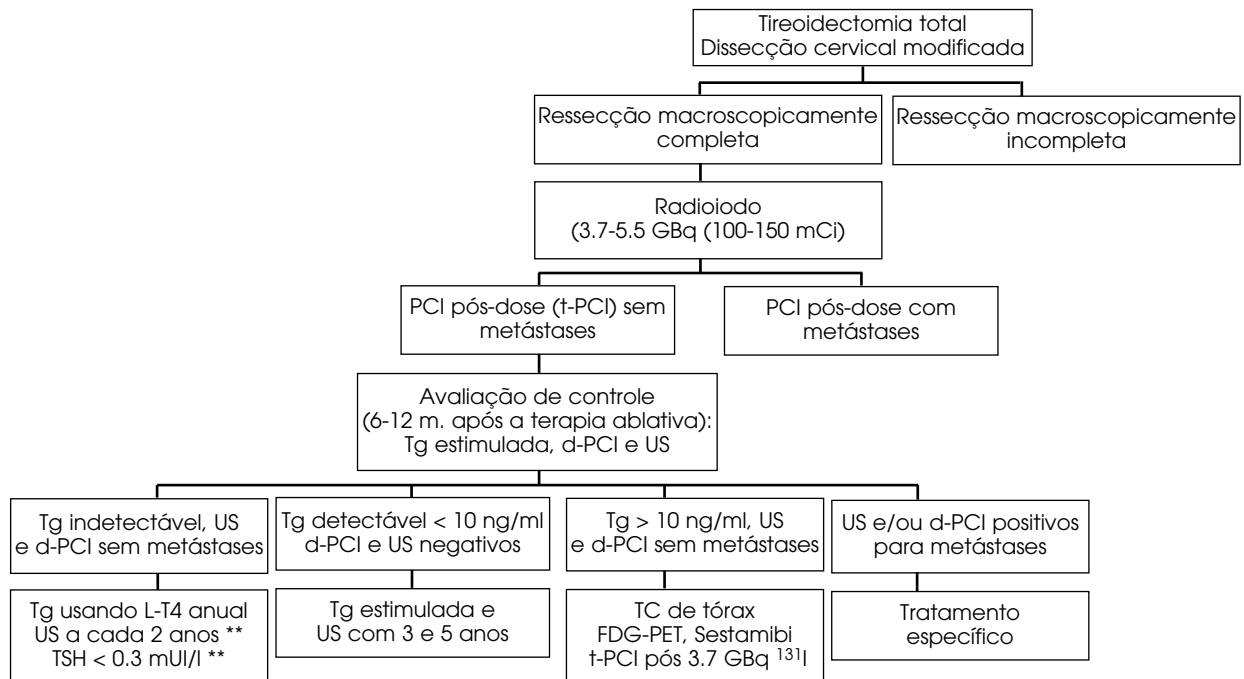
O valor preditivo negativo (VPN) da Tg estimulada  $\leq 1$  ng/ml combinada ao US negativo na primeira avaliação foi de 96,2% para ausência de recidivas até 5 anos após a terapia inicial. Este valor aumenta para 98,7% quando acrescentamos a d-PCI sem metástases. O valor preditivo positivo (VPP) de uma Tg estimulada  $> 1$  ng/ml foi de 52% para presença de metástases detectadas na primeira avaliação ou até 5

anos depois. No entanto, nos pacientes com Tg estimulada positiva, mas d-PCI e US negativos inicialmente, a chance de recidiva foi de 19% (9% se Tg  $< 10$  ng/ml e 40% se Tg  $> 10$  ng/ml).

## DISCUSSÃO

Apesar da ressecção tumoral aparentemente completa, chamamos atenção para o fato de 14,5% dos pacientes apresentarem doença persistente na PCI pós-dose (t-PCI), reforçando a importância deste teste (12). Este aspecto também foi enfatizado em uma recente publicação do grupo de Schlumberger, que encontrou, em pacientes com metástases linfonodais e/ou invasão extra-tireoidiana, submetidos a uma ressecção macroscopicamente completa, 22% com lesões metastáticas na t-PCI (13). Nesta mesma série (13), recidivas foram menos frequentes que doença persistente (8% vs. 22%) e em nosso estudo estas taxas foram semelhantes (14,5% vs. 16,5%). Estes dados mostram que em pacientes tratados com tireoidectomia total e ablação com  $^{131}\text{I}$ , com ressecção macroscopicamente completa e t-PCI sem metástases, a presença dos fatores de risco para recorrência e mortalidade (tamanho do tumor, invasão extra-tireoidiana, metástases linfonodais, idade) não implica necessariamente em altas taxas de recidiva. Por isso, sugere-se que o tratamento inicial, a ressecção tumoral e a persistência de doença sejam também considerados na estratificação de risco (1,14).

Na primeira avaliação, 6–12 meses após a terapia inicial, a PCI com baixa dose de  $^{131}\text{I}$  (d-PCI) acrescentou informações à Tg estimulada e ao US, detectando metástases em 2,5% dos casos que tinham estes dois testes negativos. Pacini e cols. (7) mostraram que, em pacientes de alto risco, a combinação Tg estimulada (com rhTSH) e US apresentou sensibilidade de 92% versus 100% com Tg estimulada e d-PCI (com rhTSH). Robbins e cols. (5), avaliando 161 pacientes não selecionados (42% com metástases, estágio III/IV em 62), encontraram uma sensibilidade de 79% para Tg estimulada (hipotireoidismo) isoladamente, aumentando para 96,5% quando combinada a d-PCI e 98,5% quando associada a d-PCI e US. Em outra série, usando o rhTSH como preparo, a Tg associada a d-PCI obteve sensibilidade de 96,7% e combinada a d-PCI e US de 98%, em pacientes de moderado ou alto risco (56% estágio III/IV). Assim, principalmente pela possibilidade de metástases extra-cervicais (não detectadas pelo US), a d-PCI permanece de valor em pacientes de alto risco. Na primeira avaliação após a terapia inicial, propomos para estes Tg estimu-



\* Doença persistente.

\*\* Nos primeiros 5 anos de seguimento

Figura 1. Proposta de seguimento para pacientes de alto risco após a terapia inicial.

lada combinada a d-PCI e US cervical. O  $^{123}\text{I}$  é o ideal, para evitar *stunning*, mas como não dispomos deste com facilidade, empregamos o  $^{131}\text{I}$  e realizamos a terapia, quando necessário, poucos dias depois (15).

Permanecendo a d-PCI indicada em pacientes de alto risco, com ausência de metástases na avaliação inicial, um ponto a ser discutido é a conduta naqueles com captação em leito tireoidiano, na ausência de doença aparente pelo US e de Tg elevada. Pacientes com estas características, mesmo quando não tratados novamente com  $^{131}\text{I}$ , evoluem de forma semelhante àqueles sem nenhuma captação na d-PCI (2,3), não sendo recomendado tratamento ablativo se apenas captação em leito tireoidiano estiver presente (10). Neste estudo verificamos que, mesmo em pacientes de alto risco, nenhum dos casos com captação em leito tireoidiano isoladamente apresentou recidiva em 5 anos, sem receberem nova terapia ablativa. O desaparecimento posterior da captação na maioria dos pacientes pode ser atribuído ao efeito tardio da radioiodoterapia inicial (10), ao efeito terapêutico da dose traçadora de  $^{131}\text{I}$  (16) e a atrofia celular pela terapia supressiva com L-T4 (17).

Pacientes que apresentaram Tg estimulada  $\leq 1\text{ ng/ml}$ , US e d-PCI sem metástases tiveram uma taxa de recidiva de 1,3% em 5 anos, semelhante ao encon-

trado em outro estudo envolvendo pacientes de baixo risco (18) e sugerindo que o resultado da avaliação de controle seja mais importante que a clássica estratificação de risco baseada na apresentação inicial do tumor.

Outro grupo de pacientes que apresentou prognóstico favorável em nossa série, apesar de alto risco e sem novo tratamento, foram aqueles com Tg estimulada detectável inferior a  $10\text{ ng/ml}$  sem doença aparente no US ou d-PCI, pois apenas 1/11 casos evoluiu com recidiva e metade apresentou Tg indetectável ao final de 5 anos. Redução espontânea da Tg ocorre pelas mesmas razões anteriormente expostas para explicar o desaparecimento da captação em leito tireoidiano. Para estes casos, não recomendamos nova terapia ablativa ou uma ampla propeidética, apenas acompanhamento; com US e TC de controle, somente se necessário, especialmente avaliando o comportamento da Tg sérica (10).

No mais recente *guidelines* da ATA (*American Thyroid Association*) (19), alguns pontos discutidos neste artigo também foram abordados e recomenda-se a d-PCI (com baixas doses de  $^{131}\text{I}$  ou com  $^{123}\text{I}$ ) na primeira avaliação de pacientes não baixo risco, além da Tg estimulada e US; a manutenção de níveis de TSH entre  $0,1-0,5\text{ mUI/ml}$ , nos primeiros 5-10

anos, naqueles aparentemente livres de doença mas de alto risco para recidiva; e o valor de corte de 10 ng/ml para a Tg dosada após suspensão de L-T4 (e 5 ng/ml com rhTSH) para administração de uma nova dose terapêutica de <sup>131</sup>I em pacientes sem doença aparente.

Os resultados deste estudo permitiram algumas conclusões que se encontram na forma de uma proposta de seguimento para pacientes de alto risco após a terapia inicial, apresentada na figura 1.

## REFERÊNCIAS

- Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. **Eur J Endocrinol** 2004;150:105-12.
- 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.
- Pacini F, Capezone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1499-501.
- 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** 2005;62:121-5.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:619-25.
- Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3242-7.
- 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.
- Mazzaferri EL. 1999 NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. **Oncology** 1999;13(suppl. 11A):391-442. Available at: <<http://www.nccn.org>>.
- Rosario PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. **J Ultrasound Med** 2005;24:1385-9.
- 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 <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;86:4092-7.
- Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (<sup>131</sup>I). **Ann Surg** 1994;219:587-93; discussion 593-5.
- Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post <sup>131</sup>I therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? **Clin Nucl Med** 2004;29:795-8.
- Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:5723-9.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-306.
- Rosario PW, Barroso AL, Rezende L, Padrão EL, Maia FF, Fagundes TA, et al. 5 mCi pretreatment scanning does not cause stunning when the ablative dose is administered within 72 hours. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:420-4.
- Bajen MT, Mane S, Munoz A, Garcia JR. Effect of a diagnostic dose of 185 MBq <sup>131</sup>I on postsurgical thyroid remnants. **J Nucl Med** 2000;41:2038-42.
- Rosario P, Borges M, Reis J, Alves MA. Effect of suppressive therapy with levothyroxine on the reduction of serum thyroglobulin after total thyroidectomy. **Thyroid** 2006;16:199-200.
- Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, 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;89:3402-7.
- 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;16:109-42.

### Endereço para correspondência:

Pedro Wesley Souza Rosário  
Centro de Estudos e Pesquisa  
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