



**GRUPO DE ESTUDO DA TIRÓIDE**  
**SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA,**  
**DIABETES E METABOLISMO**



# Protocolo de tratamento e seguimento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide de Origem Folicular

COORDENADOR: JOÃO JÁCOME DE CASTRO (LISBOA)  
SECRETÁRIOS: FERNANDO J. C. RODRIGUES (COIMBRA), MARIA JOÃO OLIVEIRA (PORTO)

## NOTA PRÉVIA

A iniciativa para a redacção do *Protocolo de tratamento e seguimento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide de Origem Folicular* partiu do Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM). Os desenvolvimentos da oncologia tiroideia que se verificaram nos últimos anos justificam a necessidade de proceder à revisão do protocolo redigido no âmbito da SPEDM em 1992<sup>1</sup>. Recentemente várias organizações similares publicaram documentos fornecendo linhas de orientação nesta área<sup>2-7</sup>. Para concretização daquele objectivo foi constituído um grupo de trabalho cujos participantes foram escolhidos de entre os membros do grupo de estudo pela sua experiência no tratamento e seguimento de doentes com esta patologia. Este documento foi elaborado por consenso entre os membros do grupo de trabalho com base na opinião e experiência dos participantes e na análise da literatura recente sobre a matéria procurando seguir os princípios da medicina baseada na evidência. O texto assim redigido foi discutido e aprovado pelos membros do Grupo de Estudo da Tiróide.

Tal como o título indica aborda-se apenas o tratamento e seguimento dos carcinomas diferenciados da tiróide de origem folicular não se focando questões tão importantes como a investigação do nódulo tiroideu ou os carcinomas medulares da tiróide.

Pretende-se com este documento proporcionar linhas de orientação de acordo com o estado da arte que, com as necessárias adaptações aos condicionalismos locais, possam servir de base a uma prestação de cuidados articulada entre todos aqueles que se encontram envolvidos na assistência aos doentes com carcinoma diferenciado da tiróide de origem folicular (CDTOF). Procuramos contribuir para evitar quer tratamentos desnecessariamente agressivos, com consequentes morbidade e custos económicos, quer o tratamento insuficiente para os casos com maior risco de persistência ou recorrência da doença e assim esperamos conseguir a diminuição da mortalidade destes doentes e uma melhoria da sua qualidade de vida.

O tratamento do carcinoma da tiróide é um tema controverso e reconhece-se que este protocolo não constitui a única orientação cientificamente legítima face aos conhecimentos actuais. A baixa incidência destes tumores associada a uma elevada taxa de cura e a uma história natural geralmente prolongada são razões para a falta de grandes estudos prospectivos randomizados o que tem dificultado a obtenção de consensos em relação a vários aspectos do seu tratamento e seguimento<sup>3,8,9</sup>.

Estas linhas de orientação não se destinam a substituir o imprescindível juízo clínico que deverá ser exercido pelo médico face ao doente individual com a sua situação clínica específica e deverão ser adaptadas aos condicionalismos locais e aos desejos do doente manifestados após informação adequada.

A Medicina é uma ciência cujos conhecimentos têm evoluído rapidamente reconhecendo os autores a necessidade de revisão periódica deste protocolo.

*Fernando J. C. Rodrigues*

# PROTOCOLO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO DOS CARCINOMAS DIFERENCIADOS DA TIRÓIDE DE ORIGEM FOLICULAR

FERNANDO RODRIGUES, EDWARD LIMBERT, ANA PAULA MARQUES, ANA PAULA SANTOS, CARLOS LOPES, ELIZABETE RODRIGUES, FÁTIMA BORGES, FRANCISCO CARRILHO, JOÃO JÁCOME DE CASTRO, JOÃO NETO, LUCÍLIA SALGADO, MARIA JOÃO OLIVEIRA E GRUPO DE ESTUDO DA TIRÓIDE\*

**\*Membros do Grupo de Estudo da Tiróide:** Ana Paula Marques, Ana Paula Santos, António Afonso, António Garrão, Beatriz Campos, Carlos Lopes, Castor Pereiras, Cláudia Horta, Dolores Passos, Edward Limbert, Elisabete Rodrigues, Fernando Rodrigues, Francisco Carrilho, Helena Vilar, Ibraim Coelho, Joaquim Garcia e Costa, João Jácome de Castro, João Neto, Luís Marques, Luís Raposo, Lucília Salgado, Lurdes Matos, Margarida Almeida, Maria Fátima Borges, Valeriano Leite, Maria Vítor Campos, Pedro Carneiro de Melo, Serafim Rosas, Teresa Martins, Maria João Oliveira.

## RESUMO

Embora o carcinoma diferenciado da tiróide de origem folicular (CDTOF) seja considerado pouco frequente a sua incidência tem aumentado nas últimas décadas. Na maioria dos casos é uma doença curável se tratada e seguida adequadamente por equipas multidisciplinares com experiência nesta patologia. Estes factores provocam a existência dum número cada vez mais elevado de sobreviventes de CDTOF que necessitam de vigilância prolongada pois podem existir recorrências muitos anos após o tratamento inicial. Vários aspectos do tratamento e seguimento destes doentes são ainda controversos. Este protocolo representa o consenso dos membros do Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Pretende-se proporcionar linhas de orientação de acordo com o estado da arte que, com as necessárias adaptações aos condicionalismos locais, conduzam à diminuição da mortalidade destes doentes e à melhoria da sua qualidade de vida evitando tratamentos desnecessariamente agressivos ou insuficientes otimizando a utilização dos recursos disponíveis.

*Palavras-chave: cancro da tiróide, carcinoma diferenciado da tiróide de origem folicular, carcinoma papilar da tiróide, carcinoma folicular da tiróide*

## SUMMARY

### TREATMENT AND FOLLOW UP PROTOCOL IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS OF FOLLICULAR ORIGIN

Differentiated thyroid carcinoma of follicular origin (DTCFO), although not very frequent, has registered a raising incidence in the last decades. In the majority of the cases, DTCFO is a curable disease when treated and monitored by experienced, multidisciplinary teams. These factors contribute to an increasing number of DTCFO survivors requiring life-long monitoring, due to the possibility of occurrence of recurrences many years after the initial treatment. Several aspects of the treatment and management of these patients are still controversial. The present protocol represents the consensus of the members of the Grupo de Estudo da Tiróide of the Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. It aims to define guidelines, in agreement with the current state of the art and contemplating the necessary adaptations to local constrains, that ensure decreased mortality and protection of patients' quality of life, avoiding unnecessarily aggressive or ineffective treatments, optimizing the use of the available resources.

*Key words: thyroid cancer, differentiated thyroid carcinoma of follicular origin, papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma*

## INTRODUÇÃO

Os CDTOF dividem-se em dois tipos histológicos: carcinomas papilares e carcinomas foliculares. Estes carcinomas compreendem um conjunto de neoplasias com um espectro de gravidade muito diferente desde o microcarcinoma papilar que não altera a esperança de vida até ao carcinoma pouco diferenciado que provoca uma elevada mortalidade<sup>3</sup>.

Contrariamente à prevalência extremamente elevada dos nódulos tiroideus, o cancro da tiróide pode ser considerado pouco frequente. No entanto, em estatísticas internacionais, a sua incidência é semelhante à de doenças como o mieloma múltiplo ou o cancro do colo do útero<sup>3</sup>. É o cancro endócrino mais frequente e é responsável por maior número de mortes que todos os outros cancros do sistema endócrino em conjunto<sup>3</sup>. Nas últimas décadas observou-se um aumento da incidência do cancro da tiróide em vários países<sup>10-14</sup>. O cancro da tiróide poderá ser já o oitavo cancro mais frequentemente diagnosticado no sexo feminino<sup>6</sup>.

Verifica-se actualmente um amplo consenso quanto à necessidade dos doentes com neoplasias malignas da tiróide serem tratados e seguidos por equipas multidisciplinares em unidades especializadas<sup>3,4,6,15,16</sup>. Só neste contexto é possível articular da melhor forma a actuação de todos os intervenientes no seu tratamento e seguimento evitando os excessos ou insuficiências nestes procedimentos. Os endocrinologistas, com a sua vocação particular para as doenças da tiróide, devem ocupar um lugar central na assistência a estes doentes.

## TRATAMENTO INICIAL

### Cirurgia

A cirurgia é o tratamento primário na quase totalidade dos casos de CDTOF. A intervenção cirúrgica indicada consiste na tireoidectomia total ou quase total<sup>3,4,6,17</sup> efectuada por um cirurgião com uma taxa de complicações definitivas inferior a 2%<sup>18</sup>. Existem vários motivos para proceder a esta intervenção<sup>17</sup>. Uma percentagem significativa dos carcinomas papilares são multifocais<sup>19,20</sup> e as reintervenções por recorrência de carcinoma no lobo restante após hemitireoidectomia são relativamente frequentes<sup>21</sup> encontrando-se associadas a taxas de complicações mais elevadas<sup>22</sup>. A tireoidectomia total permite a fácil eliminação de restos tiroideus com <sup>131</sup>I e a sua eventual utilização para tratamento de recidivas ou metástases. Em casos de maior risco a eliminação de restos tiroideus com iodo radioactivo encontra-se associada a um melhor prognóstico<sup>23</sup>. Alguns estudos mostram menores taxas de recorrência e intervalos livres de doença mais longos em doentes que efectuaram tireoidectomia total relativamente aos que fizeram hemitireoidectomia<sup>23-26</sup>. A eli-

minação de todo o tecido tiroideu normal permite maior especificidade no seguimento pelo doseamento de tiroglobulina (Tg).

Quando um carcinoma de pequenas dimensões (papilar com o maior diâmetro inferior a 1,5 cm ou folicular minimamente invasivo inferior a 2 cm), intratiroideu, unifocal e sem metástases ganglionares é diagnosticado após hemitireoidectomia com istmectomia esta intervenção pode ser considerada tratamento adequado, não sendo necessário completar a tireoidectomia<sup>27,28</sup>. No entanto, se uma destas situações é diagnosticada pré-operatoriamente há razões práticas que podem aconselhar a tireoidectomia total ou quase total<sup>29</sup>.

A cirurgia dos gânglios nos casos em que não se detectam adenopatias pré ou intraoperatoriamente é menos consensual. No caso dos carcinomas papilares é muito frequente a existência de metástases ganglionares cervicais sendo recomendada a realização de ecografia pré-operatória para a sua pesquisa<sup>30</sup>. Nos doentes com carcinoma folicular a sua ocorrência é bastante inferior excepto nas formas pouco diferenciadas.

Recomenda-se o esvaziamento ganglionar do compartimento central (nível VI), por rotina, nos doentes com carcinoma papilar da tiróide<sup>29,31</sup>. A metastização para estes gânglios é frequente e a sua detecção clínica muitas vezes difícil. Caso seja necessária a reintervenção nesta zona as complicações são bastante mais frequentes e por vezes a situação é já inoperável. Quando há metástases ganglionares nas cadeias jugulo-carótídeas deve ser realizado um esvaziamento ganglionar cervical lateral modificado poupando a veia jugular interna, o esternocleidomastoideu e o nervo espinhal. Durante a intervenção deve proceder-se à palpação das cadeias jugulo-carótídeas e se houver gânglios palpáveis deve ser efectuado o esvaziamento ganglionar correspondente.

Em casos raros de doença local avançada poderá estar indicada a realização de cirurgia mutilante. O objectivo da cirurgia deve ser a excisão de todo o tecido tumoral procurando conservar o que for possível das funções respiratória, vocal e digestiva<sup>32,33</sup>.

A cirurgia da tiróide deve ser efectuada por cirurgiões com experiência neste tipo de intervenções e integrados numa equipa multidisciplinar de tratamento do cancro da tiróide para assegurar que a intervenção realizada é a mais apropriada e as suas complicações sejam reduzidas ao mínimo<sup>34</sup>. É desejável que seja o cirurgião que vai executar a intervenção a obter, por escrito, o consentimento informado do doente. Para tal devem-lhe ser explicados os objectivos da cirurgia, as eventuais alternativas terapêuticas, as possíveis complicações da cirurgia em geral e da tireoidectomia.

mia em particular e a necessidade de tratamento posterior com levotiroxina. No caso de nódulos cujo resultado da citologia é tumor folicular deve ser referida a elevada probabilidade de não se detectar carcinoma no exame histológico<sup>35-37</sup>.

#### Classificação pós-operatória em grupos de risco

O reconhecimento da existência de CDTOF com evoluções muito diferentes conduziu à tentativa de identificação de factores de prognóstico que permitissem a estratificação dos doentes em grupos de risco. Com esta finalidade foram elaborados vários sistemas que consideram diferentes factores com valor prognóstico<sup>24,38-40</sup>. Em relação a alguns destes factores há consenso quanto à sua importância como a idade, a dimensão do tumor, a extensão extra-tiroideia ou a existência de metástases à distância. Em relação a outros como no caso das metástases ganglionares linfáticas regionais não existe consenso quanto ao seu significado prognóstico em relação à mortalidade embora sejam reconhecidas como indicadores de recorrência<sup>41,42</sup>.

O sistema mais utilizado é baseado na classificação TNM elaborada pela *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* cuja 6ª edição foi recentemente publicada<sup>40</sup>. Embora se recomende a utilização deste sistema para estratificação dos doentes em grupos de risco, ele não fornece toda a informação clínica necessária para orientar a conduta terapêutica. Tal como outros sistemas, permite distinguir vários grupos segundo o risco de morte mas não determinar o risco de recorrência<sup>43</sup>. Este sistema revela-se particularmente útil em estudos epidemiológicos e na estratificação dos doentes para estudos prospectivos<sup>43</sup>.

No caso dos carcinomas foliculares o principal factor de prognóstico é o grau de invasão<sup>44,45</sup>. Segundo este parâmetro são classificados em carcinomas minimamente invasivos e com invasão extensa. Embora, em geral, a distinção não seja difícil a fronteira entre ambos os tipos não se encontra bem definida. As formas pouco diferenciadas do carcinoma folicular, como o carcinoma insular, têm habitualmente um mau prognóstico.

Algumas variantes histológicas do carcinoma papilar são mais agressivas que a forma clássica como é o caso dos carcinomas esclerosantes difusos, de células altas, células claras e colunares ou pouco diferenciados<sup>46</sup>. Pelo contrário, a variante capsulada do carcinoma papilar tem um prognóstico mais favorável.

Independentemente do sistema de estratificação utilizado, em geral, mais de 80% dos doentes são considerados de baixo risco<sup>3,7</sup>. A vigilância mais intensa e tratamentos mais agressivos devem ser reservados para os doentes de risco mais elevado.

#### Tratamento ablativo com iodo radioactivo

A eliminação de restos tiroideus com iodo radioactivo é recomendada para os doentes com CDTOF excepto para os de mais baixo risco<sup>47,48</sup>. Estes casos apresentam um prognóstico tão favorável que a administração de iodo não iria melhorá-lo. Neste grupo incluem-se doentes com carcinomas totalmente ressecados de diâmetro inferior a 1,5 cm, intratiroideus, unifocais e sem metástases ganglionares.

O tratamento ablativo com iodo radioactivo poderá ter como vantagens a eventual eliminação de focos neoplásicos microscópicos, facilitar a detecção de recidiva local pela cintigrafia com iodo (uma vez eliminados os restos tiroideus, qualquer nova fixação representa recidiva), permitir a captação de iodo radioactivo por focos metastáticos<sup>18,49</sup> e aumentar a especificidade do doseamento da tiroglobulina no seguimento destes doentes. Nos doentes de risco mais elevado foi demonstrado que a administração de iodo reduz as taxas de recidiva e mortalidade<sup>50,51</sup>.

Quando existe tecido neoplásico remanescente ou metástases está indicado o tratamento com iodo radioactivo (tratamento de necessidade)<sup>52</sup>.

A necessidade de realização de cintigrafia diagnóstica é assunto não consensual. Alguns especialistas argumentam que a cintigrafia diagnóstica implica custos significativos sem alterar a conduta terapêutica na maior parte dos casos, podendo ainda ter como inconveniente o efeito de *stunning*<sup>53</sup>. Este efeito ocorre quando uma dose de diagnóstico elevada diminui a posterior captação de uma dose terapêutica de <sup>131</sup>I pelos restos tiroideus ou tecido tumoral. Outros autores consideram que a cintigrafia de diagnóstico poderá determinar a atitude terapêutica. A avaliação da captação de iodo pelos restos tiroideus pode auxiliar na determinação da actividade a administrar. Em doentes com cintigrafias negativas e tiroglobulina indoseável sob estimulação da TSH não se justifica a administração de <sup>131</sup>I<sup>6,18</sup>. A detecção de restos tiroideus de grandes dimensões deverá fazer ponderar a hipótese da sua ressecção cirúrgica<sup>29,52,54</sup>. Muito raramente a cintigrafia revela a presença de metástases fixantes justificando uma dose terapêutica mais elevada<sup>18</sup>. O efeito de *stunning* poderá ser evitado pela utilização de <sup>123</sup>I ou doses baixas de <sup>131</sup>I para a realização da cintigrafia<sup>55</sup>.

Pode-se administrar o <sup>131</sup>I 4 a 6 semanas após a cirurgia sendo o doente mantido sem tratamento com hormona tiroideia durante este período<sup>56</sup>. Se for iniciado tratamento com levotiroxina a preparação para a realização de cintigrafia e/ou tratamento com <sup>131</sup>I implica a suspensão da medicação durante quatro semanas para permitir a elevação da TSH e a consequente fixação do iodo pelo tecido tiroideu

restante. Para minimizar os efeitos indesejáveis do hipotiroidismo é frequente administrar triiodotironina durante três semanas após a interrupção do tratamento com levotiroxina. A liotironina é suspensa por duas semanas. Considera-se desejável para a realização da cintigrafia e tratamento uma TSH superior a 30  $\mu\text{U/ml}$ <sup>18,56</sup>.

Em mulheres em idade fértil é necessário excluir a gravidez antes da administração de iodo radioactivo. O aleitamento é igualmente contra-indicação para a administração de iodo radioactivo e deve ser terminado algum tempo antes da administração do radiofármaco para diminuir a irradiação mamária<sup>57</sup>. A amamentação não poderá ser retomada na presente gravidez mas poderá ser efectuada em gravidez subsequente<sup>57</sup>.

Recomenda-se a instituição de uma dieta pobre em iodo uma a duas semanas antes da administração do <sup>131</sup>I<sup>57,58</sup>. É necessário evitar a contaminação com iodo por medicamentos<sup>56,57</sup>. O doseamento da iodúria antes da realização da cintigrafia permite confirmar a ausência de sobrecarga iodada<sup>52</sup>.

Os efeitos secundários da administração de <sup>131</sup>I incluem náuseas e vómitos, sialadenite e xerostomia, tiroidite rádica e raramente depressão transitória da medula óssea<sup>54</sup>.

Deve ser facultada informação completa ao doente sobre o procedimento para a realização de cintigrafia e tratamento com iodo <sup>131</sup>I e obtido o seu consentimento por escrito. Devem ser fornecidas instruções para minimizar as possíveis complicações do tratamento e assegurar a radioprotecção de familiares ou outros conviventes.

A utilização de sumo de limão estimula a salivacção e pode diminuir a irradiação das glândulas salivares, a administração de laxantes permite acelerar o trânsito intestinal particularmente se este está mais lento devido à indução de hipotiroidismo, a ingestão de volumes elevados de líquidos e as micções frequentes procuram reduzir a irradiação vesical.

A cintigrafia corporal realizada 3 a 7 dias após o tratamento é altamente informativa pois poderá evidenciar a presença de focos de fixação anómala não visíveis na cintigrafia pré-dose<sup>49,59,60</sup>.

A preparação para o tratamento com <sup>131</sup>I, envolve, na generalidade dos casos, a indução de hipotiroidismo, conseguido pela suspensão prolongada da medicação com hormona tiroideia. A disponibilização da TSH humana recombinante (rhTSH), abre portas para a sua utilização na preparação para o tratamento com iodo radioactivo. Se bem que ainda não autorizado oficialmente, esta modalidade de preparação tem sido largamente utilizada, sobretudo a título compassivo, nomeadamente nas situações seguintes: casos em que não é possível obter níveis elevados de TSH

endógena, por insuficiência hipofisária, casos nos quais uma estimulação tirotrópica prolongada poderia, pela localização das metástases na vizinhança de estruturas nervosas, levar a lesões neurológicas, casos em que a concomitância de outras patologias tornam o hipotiroidismo situação de risco elevado e finalmente casos de intolerância particular ao hipotiroidismo. Os resultados destes tratamentos apontam para a eficácia da rhTSH na preparação do tratamento ablativo<sup>61,62</sup> e das neoplasias metastizadas com <sup>131</sup>I<sup>63-65</sup>. No entanto, é necessária mais experiência neste domínio para que se possa generalizar este tipo de preparação para tratamento.

### Levotiroxina

Na maioria dos doentes com CDTOF é recomendado tratamento supressivo da TSH com levotiroxina embora os seus benefícios não se encontrem provados, particularmente em doentes de baixo risco<sup>66-69</sup>. Nos casos de melhor prognóstico poderá ser efectuado apenas tratamento substitutivo. Quando está indicada supressão da TSH não se encontra bem definido o grau de supressão que deve ser realizado. Este deve ser determinado ponderados os possíveis benefícios da supressão, que serão potencialmente maiores nos doentes de risco mais elevado, e os eventuais efeitos secundários da tirotoxicose, nomeadamente cardíacos<sup>70,71</sup> e ósseos<sup>72</sup>. Recomenda-se a vigilância da densidade mineral óssea em mulheres pós-menopáusicas e eventual ponderação de tratamento com bifosfonatos<sup>18</sup>. A utilização de bloqueadores adrenérgicos beta pode ter efeitos positivos em várias manifestações cardíacas das doses supressivas de levotiroxina<sup>73,74</sup>.

O médico de família deve ser avisado da necessidade do tratamento supressivo com levotiroxina e seus objectivos<sup>4</sup>.

### SEGUIMENTO

Os doentes operados a CDTOF devem ser seguidos por um médico com interesse particular nesta patologia, geralmente um endocrinologista, trabalhando integrado numa equipa multidisciplinar.

O seguimento deve ser continuado por toda a vida do doente pois existem recidivas documentadas mais de 30 anos após um tratamento inicial aparentemente bem sucedido<sup>26</sup>. A vigilância prolongada tem como principais objectivos a detecção precoce de doença persistente ou de uma eventual recidiva e a instituição atempada do respectivo tratamento e a monitorização do tratamento com levotiroxina. É igualmente importante detectar o possível desenvolvimento de efeitos secundários do hipertiroidismo subclínico ou do tratamento com iodo radioactivo. Poderá ser também

necessário monitorizar o tratamento de um eventual hipoparatiroidismo pós-cirúrgico.

Os exames a realizar e a sua frequência devem ser individualizados de acordo com o grau de risco da situação.

Tradicionalmente os protocolos de seguimento dos CDTOF incluem a realização periódica de doseamentos de tiroglobulina e cintigrafias corporais com iodo radioactivo para o que se faz a suspensão do tratamento com levotiroxina.

Recentemente têm sido propostos protocolos de seguimento do CDTOF baseados no doseamento da tiroglobulina após estimulação com a rhTSH<sup>5,7</sup>. Estes protocolos são aplicáveis a doentes de baixo risco sem anticorpos antitiroglobulina (AAT) doseáveis em circulação e que efectuaram tiroidectomia total ou quase total seguida de eliminação de restos tiroideus com <sup>131</sup>I e não apresentam doença clinicamente detectável. A melhoria dos cuidados de saúde e a utilização de meios de diagnóstico muito sensíveis fez aumentar significativamente a percentagem de carcinomas da tiróide detectados numa fase precoce do seu desenvolvimento. Estes protocolos procuram responder a esta nova situação identificando os indivíduos sem risco significativo de recorrência da doença através da utilização de exames com elevado valor preditivo negativo que permitam excluir de um protocolo de seguimento intensivo e investigações desnecessárias aqueles doentes<sup>7</sup>.

### **Tiroglobulina**

A única origem da tiroglobulina circulante é o tecido tiroideu pelo que após tiroidectomia total e eliminação de restos tiroideus com iodo radioactivo a tiroglobulina deve ser indoseável.

A tiroglobulina deve ser doseada por um método ultrasensível com uma sensibilidade funcional mínima de 1 ng/ml<sup>75,76</sup>.

O doseamento da tiroglobulina pode ser afectado pela presença de AAT. A interferência varia conforme o método de doseamento utilizado<sup>75</sup>. Os doseamentos por RIA podem ter resultados falsamente elevados ou baixos<sup>75</sup>. No caso dos doseamentos IRMA quando se verifica interferência de AAT circulantes esta ocorre sempre reduzindo os valores da tiroglobulina doseada. Quando este método é utilizado valores elevados da Tg sugerem doença persistente enquanto valores indoseáveis ou baixos podem representar falsos negativos<sup>75,43</sup>. Por este motivo é necessário dosear regularmente os AAT. Em alguns centros efectua-se uma prova de recuperação para tentar avaliar o efeito dos AAT circulantes no doseamento da Tg mas esta prova tem falhas frequentes e não substitui a necessidade de doseamento dos AAT<sup>75</sup>. Os AAT devem ser doseados por

métodos de imunoensaio sensíveis e não hemaglutinação. Quando o doseamento da tiroglobulina não é valorizável devido à presença de AAT a evolução destes anticorpos pode fornecer informações sobre a situação clínica do doente. Na ausência de tecido tiroideu é de esperar uma redução progressiva dos níveis de anticorpos até ao seu desaparecimento<sup>77,78</sup>. A persistência dos níveis de anticorpos ou a sua elevação sugere a presença de metástases ou recidiva do carcinoma da tiróide<sup>76</sup>. O aparecimento de anticorpos num doente que não os apresentava pode ter idêntico significado.

O laboratório e método utilizados para o doseamento da Tg devem ser mantidos ao longo do tempo pois doseamentos da Tg no mesmo soro efectuados por métodos diferentes podem dar resultados distintos. Em caso de mudança do método utilizado deve ser dado conhecimento desse facto ao clínico que segue o doente e deve ser dada a oportunidade de realização de doseamentos simultâneos em todos os doentes com o método anterior e o actual para verificação das respectivas correspondências<sup>5,75</sup>. Estas podem variar de doente para doente uma vez que a Tg produzida pelos tumores tem frequentemente uma composição alterada que pode ser reconhecida e doseada de modo distinto pelos vários anticorpos usados por fabricantes diferentes.

A sensibilidade da Tg na detecção de doença activa quando doseada sob frenação da TSH é relativamente baixa. Pelo contrário, sob estimulação da TSH e na ausência de AAT a sua sensibilidade é muito elevada<sup>79</sup>.

### **Imagiologia**

A ecografia cervical tem vindo a adquirir uma importância significativa no seguimento de rotina dos doentes com CDTOF. Nos carcinomas papilares as metástases ganglionares surgem numa percentagem elevada dos casos e constituem o local de recidiva mais habitual<sup>26,80</sup>. O diagnóstico destas adenopatias metastáticas não é muitas vezes conseguido por cintigrafia dada a baixa captação do iodo e as reduzidas dimensões desses gânglios. Algumas vezes a própria Tg após estimulação tirotrópica pode apresentar valores diminutos ou inclusivamente ser indoseável<sup>81</sup>. O método de eleição para o diagnóstico das recidivas adenopáticas cervicais é a ecografia que permite distinguir gânglios com poucos milímetros de diâmetro e através das suas características ecográficas (mais patentes quando o seu diâmetro ultrapassa os 5 mm) apontar para o diagnóstico que pode ser confirmado por citologia ecoguiada<sup>82,83</sup>. Neste contexto recomenda-se a realização de ecografia cervical em todos os doentes com carcinoma papilar 6 a 12 meses após o tratamento ablativo ainda que a Tg sob estimulação seja indoseável. A negatividade da Tg sob

estimulação a par com a negatividade da ecografia cervical tem um valor preditivo negativo muito próximo dos 100%<sup>81</sup>. A repetição anual ou bianual da ecografia nos doentes de baixo risco é prática corrente nalguns centros de referência<sup>7</sup>, atitude que se recomenda.

A realização de ecografia cervical é obviamente obrigatória quando em carcinomas papilares, persistem Tg doseáveis ou no decorrer do seguimento, se observa uma subida comprovada do marcador.

A ecografia deve ser efectuada por médicos com experiência na realização deste exame no seguimento de doentes operados por carcinoma da tiróide.

A realização por rotina de RX do tórax não se justifica<sup>4,29,52</sup>, devido à sua baixa sensibilidade e porque virtualmente todos os doentes com metástases pulmonares visíveis ao RX têm Tg elevada<sup>84</sup>.

### Protocolo

Tradicionalmente realiza-se uma cintigrafia com <sup>131</sup>I cerca de 6 a 12 meses após a administração da dose ablativa de iodo radioactivo para confirmar a eliminação de restos tiroideus. Em situações mais agressivas a cintigrafia poderá ser efectuada aos três meses e em situações de menor risco pode ser realizada mais tarde.

Após a obtenção de uma cintigrafia negativa e Tg indoseável, sob estimulação da TSH, não são necessárias mais cintigrafias diagnósticas se não houver indícios clínicos, imagiológicos ou bioquímicos de desenvolvimento de doença<sup>3,4,6</sup>. A vigilância periódica com cintigrafias corporais com <sup>131</sup>I é utilizada em doentes de risco mais elevado e doentes com AAT circulantes<sup>7,18</sup>.

Para doentes de baixo risco que foram submetidos a tiroidectomia total ou quase total seguida de eliminação de restos tiroideus com <sup>131</sup>I, não têm indícios de doença residual, apresentam tiroglobulina indoseável sob tratamento supressivo da TSH com levotiroxina e sem AAT circulantes têm sido propostos protocolos de seguimento em que se atribui um papel fundamental ao valor da Tg sob estimulação da TSH determinado 6 a 12 meses após a eliminação de restos tiroideus<sup>5,7</sup>. Em doentes com as características acima referidas uma Tg, estimulada pela TSH, indoseável é um indicador seguro de ausência de doença. Nestes casos, em que a cintigrafia pós-dose ablativa não revela evidência de metástases, não é necessário efectuar mais cintigrafias de diagnóstico com <sup>131</sup>I. Apenas doentes com grandes restos tiroideus necessitarão de efectuar nova cintigrafia corporal pois, nessas condições, eventuais metástases poderão não ser detectadas na cintigrafia pós-ablativa<sup>29</sup>. Os valores limite da Tg a partir dos quais se deve considerar a hipótese de persistência de doença

devem, idealmente, ser determinados localmente para cada laboratório e método de doseamento<sup>7</sup>. Os níveis a seguir referidos são os mais frequentemente citados na literatura e podem ser considerados como indicativos. Valores superiores a 2 ng/ml sugerem a persistência de doença e deverão implicar a realização de exames para a sua detecção. Concentrações de Tg doseáveis mas inferiores a 2 ng/ml poderão ser devidas a pequenos restos tiroideus ou a persistência de tecido tumoral. Sugere-se a repetição do doseamento da Tg sob estimulação da TSH dentro de cerca de um ano. A orientação posterior será determinada pela evolução do valor da Tg.

Este protocolo baseia-se nalgumas premissas que se apoiam em vários trabalhos recentes:

1) O doseamento da Tg sob tratamento com levotiroxina não é fiável pois pode apresentar resultados falsamente negativos<sup>85-88</sup>.

2) O doseamento da Tg sob estimulação da TSH é suficiente para determinar a orientação em relação a doentes de baixo risco, sem AAT, e sem outros indícios de doença persistente incluindo Tg indoseável sob supressão da TSH e cintigrafia pós-ablação sem evidência de metástases. Nestes doentes a realização de cintigrafia corporal com <sup>131</sup>I não fornece qualquer informação adicional ao doseamento da Tg<sup>87,89-93</sup>.

3) Uma Tg indoseável sob estimulação da TSH significa um risco extremamente baixo de recorrência sendo suficiente para o seguimento dos doentes nesta situação o doseamento anual da Tg sob tratamento com levotiroxina e eventualmente a realização de ecografia cervical<sup>85-87,89,91</sup>.

A elevação da TSH para doseamento da Tg pode ser obtida por suspensão do tratamento com levotiroxina ou administração de rhTSH. Os efeitos secundários da rhTSH são habitualmente pouco significativos, sendo os mais frequentes náuseas e cefaleias transitórias<sup>94</sup>. No caso de insuficiência hipofisária a administração de TSH exógena é a única forma possível de obter a estimulação da Tg. A existência de doença cardíaca, pulmonar ou psiquiátrica grave que possa ser descompensada pelo hipotiroidismo constituem igualmente indicações para a utilização da rhTSH. Nos restantes casos a utilização da rhTSH permite a obtenção de doseamentos de Tg estimulada sem necessidade de indução de hipotiroidismo com as consequentes vantagens em termos de segurança relativamente às complicações médicas do hipotiroidismo, qualidade de vida, absentismo e produtividade. O uso de rhTSH não está indicado quando é previsível a necessidade de administração de tratamento com <sup>131</sup>I<sup>4,18</sup>. Nesta situação incluem-se doentes com valores elevados de Tg ou com doença persistente conhecida. A rhTSH encontra-se aprovada apenas para utilização em

diagnóstico pelo que o seu emprego para tratamento com  $^{131}\text{I}$  só será de considerar em casos excepcionais.

Para a realização de cintigrafia com estimulação pela rhTSH recomenda-se o seguinte protocolo: administração de 0,9 mg de rhTSH, por via intramuscular, em dois dias consecutivos (1º e 2º dia), administração do iodo radioactivo 24h após a última injeção de rhTSH (3º dia) e aquisição de imagens 48h depois (5º dia)<sup>43</sup>. O doseamento de Tg é efectuado 72h após a última injeção de rhTSH<sup>43</sup>. A dose de  $^{131}\text{I}$  mínima recomendada é de 150 MBq<sup>43</sup>. Como os doentes não se encontram em hipotireoidismo para obter uma retenção de iodo equivalente é necessário aumentar a actividade administrada<sup>95</sup>. Quando se utiliza  $^{123}\text{I}$  efectua-se, o doseamento de Tg e a cintigrafia, 48h após a última administração de rhTSH.

## DOENÇA PERSISTENTE OU RECIDIVA

### Diagnóstico

Em caso de elevação da Tg realiza-se habitualmente uma ecografia cervical, atendendo à elevada frequência de metástases ganglionares regionais particularmente nos carcinomas papilares<sup>96</sup>. Caso se observem alterações suspeitas a citologia ecoguiada com eventual doseamento de Tg<sup>97,98</sup> é utilizada para confirmação do diagnóstico de metástases loco-regionais ou recorrência tumoral<sup>3</sup>. Se a ecografia é negativa a cintigrafia corporal com  $^{131}\text{I}$  poderá revelar a localização de tecido fixante. Em doentes com Tg doseável sob tratamento supressivo com levotiroxina ou Tg estimulada pela TSH superior a 10 ng/ml a realização de uma cintigrafia diagnóstica não evita a administração posterior de uma dose elevada de  $^{131}\text{I}$  e poderá ter como inconveniente o efeito de *stunning*. Nestes doentes, com elevada probabilidade de doença persistente ou recidiva é preferível efectuar a cintigrafia apenas após a administração de uma dose elevada de  $^{131}\text{I}$ <sup>99</sup>.

As metástases pulmonares não são frequentemente detectadas pelo RX do tórax. Se este exame for negativo poderão ser pesquisadas metástases pulmonares ou adenopatias mediastínicas por tomografia axial computadorizada (TAC) ou RM. Cintigrafias do esqueleto podem localizar metástases ósseas. No caso de todos estes exames serem negativos poderão ser utilizados outros exames imagiológicos, nomeadamente cintigrafias com agentes tumorais não específicos como Tálcio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ), Tecnésio 99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )-MIBI ou -tetrofosmina e Índio-111 ( $^{111}\text{In}$ )-octreótido. A tomografia de emissão de positrões utilizando 2-desoxi-2-[18F]fluoro-D-glicose (FDG PET) é um método de diagnóstico que se tem revelado útil na detecção de metástases quando a cintigrafia com  $^{131}\text{I}$  é negativa<sup>100,101</sup>. Alguns estudos sugerem que a administração de

rhTSH poderá estimular a captação de FDG melhorando a sensibilidade do método<sup>102,103</sup>. A captação de FDG é mais frequente em doentes com metástases que não fixam  $^{131}\text{I}$  e uma fixação intensa é um mau factor de prognóstico<sup>100</sup>.

### Tratamento

Quando há persistência de doença ou recidiva loco-regional o tratamento de eleição é a cirurgia<sup>3,29</sup>. Quando este tratamento não é possível mas existe tecido fixante de iodo radioactivo está indicada a administração deste radiofármaco. Se não há fixação de  $^{131}\text{I}$  poderá ser realizada radioterapia. A indicação para a realização de radioterapia em casos de persistência local de doença macroscópica é geralmente aceite. No caso de doentes de alto risco nomeadamente quando persiste doença microscópica a indicação para realização de radioterapia é polémica<sup>104</sup>.

O tratamento cirúrgico de metástases extracervicais em doentes seleccionados pode ter impacto positivo tanto em termos paliativos como em relação à sobrevida<sup>105-107</sup>.

No caso de metástases pulmonares poderá ser possível a ressecção cirúrgica ou a terapia com iodo radioactivo se se trata de metástases fixantes<sup>3</sup>.

Metástases ósseas poderão ser tratadas cirurgicamente ou na impossibilidade de cirurgia efectuar tratamento com  $^{131}\text{I}$  se forem fixantes. A eficácia do tratamento das metástases ósseas com  $^{131}\text{I}$  é geralmente limitada pelo que a radioterapia está frequentemente indicada mesmo em metástases que fixam iodo<sup>108</sup>. Neste caso administra-se em primeiro lugar o  $^{131}\text{I}$  e posteriormente efectua-se a radioterapia. Novo tratamento com iodo radioactivo poderá ser realizado alguns meses mais tarde. Em algumas situações poderá ser útil a embolização das metástases<sup>109</sup>.

Para tratamento de metástases com iodo radioactivo utilizam-se habitualmente actividades entre 3.700 e 7.400 MBq administradas com 3 a 12 meses de intervalo<sup>29,52</sup>. Este tratamento é repetido até à obtenção duma cintigrafia pós-dose negativa. Quando as doses administradas não ultrapassam os 5.500 MBq é evitada a ocorrência de fibrose pulmonar mesmo em doentes com metastização pulmonar muito extensa<sup>29</sup>. O tratamento das metástases pulmonares com iodo radioactivo pode ser bastante eficaz sobretudo quando se trata de metástases micronodulares não visíveis ao RX. Há estudos que indicam que o tratamento precoce pode melhorar os resultados.

Doses cumulativas muito elevadas de  $^{131}\text{I}$  poderão aumentar o risco de leucemia ou tumores secundários (carcinoma da mama, bexiga, cólon ou glândulas salivares)<sup>110</sup>. A fertilidade também pode ser afectada permanentemente por doses cumulativas elevadas de iodo radioactivo<sup>54</sup>.

Um problema de solução controversa é o dos doentes

que apresentam tiroglobulina elevada e cintigrafia com  $^{131}\text{I}$  negativa. Uma cintigrafia falsamente negativa poderá ser devida a elevação insuficiente da TSH, a contaminação iodada ou perda da capacidade de fixação de iodo pelo tecido tumoral. A determinação da iodúria pode confirmar a sobrecarga iodada e um interrogatório cuidadoso detectar a sua origem (medicamentosa, alimentar, ...). Embora a administração de  $^{131}\text{I}$  possa reduzir as concentrações séricas de Tg na ausência de fixação na cintigrafia pós-tratamento, não se encontra provado que esta conduta seja benéfica na redução de morbidade ou mortalidade<sup>33</sup>.

A quimioterapia não tem habitualmente lugar no tratamento do CDTOF.

Quando os tumores perdem a capacidade de concentração de iodo as opções terapêuticas podem ficar muito limitadas. Encontram-se em estudo vários tratamentos que têm como objectivo a rediferenciação tumoral tornando novamente possível o tratamento com  $^{131}\text{I}$ <sup>111</sup>.

### SITUAÇÕES PARTICULARES

Embora seja raro o CDTOF em crianças representa cerca de 1,5-3% de todos os tumores pediátricos<sup>112</sup>. A irradiação da tiróide por radioterapia externa ou contaminação nuclear é um importante factor de risco para o desenvolvimento de CDTOF<sup>113, 114</sup>. Na maior parte dos casos são carcinomas papilares. São frequentemente diagnosticados num estágio mais avançado que nos adultos<sup>115</sup>. A prevalência de metástases ganglionares regionais pode atingir os 90% e as metástases à distância os 20%. Os principais factores de prognóstico são a idade do diagnóstico<sup>116</sup> e a extensão da doença. A mortalidade é baixa embora as recorrências sejam mais frequentes que em adultos. Algumas casuísticas não referem mortalidade mas nas que apresentam seguimentos mais prolongados a mortalidade atinge os 15%<sup>112</sup>. Há casos de mortes devidas ao carcinoma da tiróide mais de 20 anos após o seu diagnóstico em crianças.

Apesar das diferenças de apresentação e evolução dos CDTOF em crianças e adultos os princípios básicos do tratamento são semelhantes<sup>112,117</sup>. A tireoidectomia total, a eliminação de restos tiroideus com  $^{131}\text{I}$  e o tratamento hormonal supressivo com levotiroxina são recomendados para a maioria dos doentes. A dose de  $^{131}\text{I}$  recomendada para ablação de restos tiroideus ou tratamento de metástases é de 37 MBq/kg de peso. Para obtenção de graus de supressão da TSH semelhantes as crianças necessitam de doses de levotiroxina proporcionalmente superiores às dos adultos<sup>112</sup>.

A conduta perante um carcinoma da tiróide diagnosticado durante a gravidez é uma questão controversa. O prognóstico destes carcinomas parece ser semelhante ao dos

outros CDTOF<sup>118</sup>. Geralmente são situações de bom prognóstico em que o adiamento do tratamento cirúrgico para data posterior ao parto não implicará risco significativo<sup>4,26</sup>. Poderá ser prescrito tratamento supressivo com levotiroxina até à cirurgia<sup>4</sup>. A tireoidectomia no primeiro trimestre comporta um risco elevado de abortamento mas pode, se considerada necessária, ser efectuada no segundo trimestre<sup>4,26</sup>. Em casos excepcionais, mais agressivos, poderá ser encarrada a hipótese de interrupção da gravidez<sup>4</sup>. A administração de  $^{131}\text{I}$ , para diagnóstico ou tratamento, está formalmente contra-indicada durante a gravidez.

As doentes operadas a CDTOF devem manter o tratamento supressivo com levotiroxina durante a gravidez. Este tratamento deve ser monitorizado periodicamente e é geralmente necessário aumentar a dose da medicação<sup>27</sup>.

Após a realização de um tratamento com  $^{131}\text{I}$  a maioria dos autores recomenda um intervalo de 6 a 12 meses até à concepção<sup>3,54</sup>. O risco de aborto espontâneo encontra-se aumentado no primeiro ano após o tratamento com  $^{131}\text{I}$ <sup>119</sup>. Não foi detectado qualquer risco de malformações no feto<sup>119,120</sup>.

### AGRADECIMENTOS

A preparação deste trabalho foi apoiada pela Genzyme Portugal, SA.

Membros do Grupo de Estudo da Tiróide: António Afonso, António Garrão, Beatriz Campos, Castor Pereiras, Cláudia Horta, Dolores Passos, Helena Vilar, Ibraim Coelho, Joaquim Garcia e Costa, Luís Marques, Luís Raposo, Lurdes Matos, Margarida Almeida, Maria Vitor Campos, Pedro Carneiro de Melo, Serafim Rosas, Teresa Martins e Valeriano Leite.

### BIBLIOGRAFIA

1. LIMBERT E, PERES E, CARVALHO D et al: Carcinomas diferenciados de origem folicular e medulares da tiroideia. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento. *Endocrinologia, Metabolismo & Nutrição* 1992;1:347-68
2. SINGER PA, COOPER D, DANIELS G et al: Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72
3. THYROID CARCINOMA TASK FORCE: AACE/AAES MEDICAL/SURGICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7:202-20
4. BRITISH THYROID ASSOCIATION, ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS: Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. 2002. Acessível em: <http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm>
5. MAZZAFERRI EL, ROBBINS RJ, SPENCER CA 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
6. SHERMAN SI, BALL DW, BEENKEN SW et al: The NCCN thyroid cancer clinical practice guidelines, version 1. 2004. Acessível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/)

thyroid.pdf

7. SCHLUMBERGER MJ, BERG G, COHEN O et al: Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12
8. MALLICK UK, LUCRAFT H, PROUD G et al: Optimizing the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol* 2000;12:363-4
9. WONG JB, KAPLAN MM, MEYER KB, PAUKER SG: Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:741-60
10. COLONNA M, GROSCLAUDE P, REMONTET L et al: Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries. *Eur J Cancer* 2002;38:1762-8
11. DEVESA SS, SILVERMAN DT, YOUNG JL JR et al: Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States 1947-1984. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:701-70
12. PETTERSSON B, COLEMAN MP, RON E, ADAMI HO: Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 1996;65:13-9
13. LIU S, SEMENCIW R, UGNAT AM, MAO Y: Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85:1335-9
14. BURGESS JR: Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002;12:141-9
15. KENDALL-TAYLOR P: Managing differentiated thyroid cancer. *BMJ* 2002;324:988-9
16. KUMAR H, DAYKIN J, HOLDER R, WATKINSON JC, SHEPPARD MC, FRANKLYN JA: An audit of the management of differentiated thyroid cancer in specialist and non-specialist clinic settings. *Clin Endocrinol* 2001;54:719-23
17. DACKIW AP, ZEIGER M: Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2004;84:817-32
18. RINGEL MD, LADENSON PW: Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:97-116
19. KATOH R, SASAKI J, KURIHARA H et al: Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992;70:1585-90
20. PACINI F, ELISEI R, CAPEZZONE M et al: Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81
21. HAY ID, GRANT CS, BERGSTRAHL EJ, THOMPSON GB, VAN HEERDEN JA, GOELLNER JR: Unilateral total lobectomy. Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-66
22. ZARNEGAR R, BRUNAUD L, CLARK OH: Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:483-502
23. DEGROOT LJ, KAPLAN EL, STRAUS FH, SHUKLA MS: Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994;18:123-30
24. 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;102:1088-95
25. CHOW SM, LAW SC, MENDENHALL WM et al: Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:784-95
26. MAZZAFERRI EL, KLOOS RT: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63
27. SCHLUMBERGER MJ, TORLANTANO M: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:601-3
28. VINI L, HARMER C: Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:407-14
29. SCHLUMBERGER M, PACINI F: *Thyroid tumors*. 2nd ed. Paris: Éditions Nucléon, 2003
30. KOUVARAKI MA, SHAPIRO SE, FORNAGE BD et al: Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54
31. GEMSENJÄGER E, PERREN A, SEIFERT B, SCHÜLER G, SCHWEIZER I, HEITZ PU: *Lymph Node Surgery in Papillary Thyroid Carcinoma*. *J Am Coll Surg* 2003;197:182-90
32. GILLENWATER AM, GOEPFERT H: Surgical management of laryngotracheal and esophageal involvement by locally advanced thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:19-29
33. SHERMAN SI: The management of metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:165-71
34. SOSA JA, BOWMAN HM, TIELSCH JM et al: The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228:320-8
35. SCHLINKERT RT, VANHEERDEN JA, GOELLNER JR et al: Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997;72:913-6
36. RAVETTO C, COLOMBO L, DOTTORINI ME: Usefulness of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000;90:357-63
37. YANG GCH, LIEBESKIND D, MESSINA AV: Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of the thyroid? *Cancer* 2003;99:69-74
38. BYAR DP, GREEN SB, DOR P 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;15:1033-4
39. CADY B, ROSSI R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53
40. SOBIN LH, WITTEKIND C, editores. *TNM Classification of malignant tumors*. 6th edition. New York : Wiley-Liss, 2002, pp. 52-6
41. GREBE SK, HAY ID: Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5: 43-63
42. SHAHA AR: Prognostic factors in papillary thyroid carcinoma and implications of large nodal metastasis. *Surgery* 2004;135:237-9
43. MAZZAFERRI EL, MASSOLL N: Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:227-47
44. VAN HEERDEN JA, HAY ID, GOELLNER JR et al: Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-8
45. LIVOLSI V, ASA SL: The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994;4:233-6
46. SYWAK M, PASIEKA JL, OGILVIE T: A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol* 2004;86:44-54
47. WARTOFSKY L, SHERMAN SI, GOPAL J, SCHLUMBERGER M, HAY ID: The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4195-203
48. HAY ID, MCCONAHEY WM, GOELLNER JR: Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the

- Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241-60
49. SCHLUMBERGER M, MANCUSI F, BAUDIN E, PACINI F: I-131 therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-6
50. DEGROOT LJ, KAPLAN EL, MCCORMICKM, STRAUS FH: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24
51. TAYLOR T, SPECKER B, ROBBINS J et al: Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998;129:622-27
52. SHERMAN SI: Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11
53. MORRIS LF, WAXMAN AD, BRAUNSTEIN GD: Thyroid stunning. *Thyroid* 2003;13:333-40
54. LAMONICA D: Iodine 131 (<sup>131</sup>I) as adjuvant therapy of differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2004;13:129-49
55. KALINYAK JE: <sup>123</sup>I as a diagnostic tracer in the management of thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23:509-11
56. Society of Nuclear Medicine: Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium Iodide). *J Nucl Med* 2002;43:856-61
57. EANM. EANM procedure guidelines for therapy with iodine-131. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:BP27-BP31
58. PLUIJMEN MJ, EUSTATIA-RUTTEN C, GOSLINGS BM et al: Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiate thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2003;58:428-35
59. SHERMAN SI, TIELENS ET, SOSTRE S, WHARAM MD JR, LADENSON PW: Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-34
60. REYNOLDS JC: Percent <sup>131</sup>I uptake and post-therapy <sup>131</sup>I scans: their role in the management of thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7:281-4
61. BARBARO D, BONI G, MEUCCI G et al: Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: Effectiveness for postsurgical remnant ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;89:4110-5
62. ROBBINS RJ, LARSON SM, SINHA N et al: A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2000;43:1482-8
63. LUSTER M, LASSMANN M, HAENSCHMID M, MICHALOWSKI U, INCERTI C, REINERS C: Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3640-5
64. LIPPI F, CAPEZZONE M, ANGELINI F et al: Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer on L-thyroxine plus recombinant human TSH (rhTSH): initial single-center experience. *Eur J Endocrinol* 2000;144:5-11
65. JARZAB B, HANDKIEWICZ-JUNAK D, ROSKOSZ J et al: Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid cancer: single center study of 54 patients. *Eur J Nucl Med* 2003;30:1077-86
66. 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
67. COOPER DS, SPECKER B, HO M et al: Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Co-operative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44
68. KAMEL N, GULLU S, DAGCI IS et al: Degree of thyrotropin suppression in differentiated thyroid cancer without recurrence or metastases. *Thyroid* 1999;9:1245-8
69. WANG PW, WANG ST, LIU RT et al: Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4549-53
70. SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA et al: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52
71. BIONDI B, PALMIERI EA, FAZIO S 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
72. MURPHY E, WILLIAMS GR: The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol* 2004;61:285-98
73. FAZIO S, BIONDI B, CARELLA C et al: Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2222-6
74. MERCURO G, PANZUTO MG, BINA A et al: Cardiac function, physical exercise capacity and quality of life during long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:159-64
75. DEMERS LM, SPENCER C: Thyroglobulin (Tg) Measurement. *Thyroid* 2003;13:57-67
76. WHITLEY RJ, AIN KB: Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004;24:29-47
77. SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M 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
78. CHIOVATO L, LATROFA F, BRAVERMAN LE et al: Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346- 51
79. EUSTATIA-RUTTEN CFA, SMIT JWA, ROMIJN JA et al: Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004;61:61-74
80. SCHLUMBERGER MJ: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297-306
81. TORLONTANO M, ATTARD M, CROCETTI U 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;89:3402-9
82. 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
83. PACINI F, MOLINARO E, CASTAGNA MG et al: rhTSH-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-73
84. SCHLUMBERGER M, BAUDIN E: Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998;138:249-52
85. HAUGEN BR, PACINI F, REINERS C 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
86. VITALE G, LUPOLI GA, CICCARELLI A et al: The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre. *Clin Endocrinol* 2002;56:247-52

87. MAZZAFERRI EL, KLOOS RT: Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1490-8
88. WARTOFSKY L: Management of low risk well differentiated thyroid cancer based only upon thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. The rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. *Thyroid* 2002;12:121-34
89. CAILLEUX AF, BAUDIN E, TRAVAGLI JP, RICARD M, SCHLUMBERGER M: Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8
90. DAVID A, BLOTTA A, BONDANELLI M et al: Serum thyroglobulin concentrations and <sup>131</sup>I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroidstimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42:1470-5
91. PACINI F, CAPEZZONE 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
92. TORLONTANO M, CROCETTI U, D'ALOISO L et al: Serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19-24
93. 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
94. LADENSON PW, BRAVERMAN LE, MAZZAFERRI EL 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;337:888-96
95. PARK SG, REYNOLDS JC, BRUCKER-DAVIS F et al: Iodine kinetics during 131-I scanning in patients with thyroid cancer: comparison of studies with recombinant human TSH (rhTSH) versus hypothyroidism. *J Nucl Med* 1996;37:15P
96. CIGNARELLI M: Current approach to detecting neck recurrences in patients with differentiated thyroid cancer: role of neck lymph node fine-needle aspiration biopsy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004;11:214-7
97. PACINI F, FUGAZZOLA L, LIPPI F et al: Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-4
98. CIGNARELLI M, AMBROSI A, MARINO A et al: Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13:1163-7
99. PACINI F, AGATE L, ELISEI R 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
100. WANG W, LARSON SM, FAZZARI M et al: Prognostic value of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1107-13
101. HOOFT L, HOEKSTRA OS, DEVILLE W et al: Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3779-86
102. VAN TOL KM, JAGER PL, PIERS DA et al: Better yield of (<sup>18</sup>) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002;12:381-7
103. CHIN BB, PATEL P, COHADE C, EWERTZ M, WAHL R, LADENSON P: Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-5
104. BRIERLEY JD, TSANG RW: External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:42-9
105. NIEDERLE B, ROKA R, SCHEMPER M, FRITSCH A, WEISSEL M, RAMACH W: Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer indication and results. *Surgery* 1986;100:1088-97
106. CHIU AC, DELPASSAND ES, SHERMAN SI: Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-42
107. BERNIER MO, LEENHARDT L, HOANG C et al: Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568-73
108. SCHLUMBERGER MJ, CHALLETON C, DE VATHAIRE F et al: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605
109. SMIT JW, VIELVOYE GJ, GOSLINGS BM: Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:989-94
110. DE VATHAIRE, SCHLUMBERGER M, DELISLE MJ et al: Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75:734-9
111. PARK JW, CLARK OH: Redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2004;84:921-43
112. LEBoulLEUX S, BAUDIN E, HARTL DW, TRAVAGLI JP, SCHLUMBERGER M: Follicular-cell derived thyroid cancer in children. *Eur J Cancer* 2004; 40:1655-9
113. RON E, LUBIN JH, SHORE RE et al: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77
114. PACINI F, VORONTSOVA T, DEMIDCHIK EP et al: Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3563-9
115. FEINMESSER R, LUBIN E, SEGAL K, NOYEK A: Carcinoma of the thyroid in children a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:561-8
116. SCHLUMBERGER M, DE VATHAIRE F, TRAVAGLI JP et al: Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1088-94
117. HUNG W, SARLIS N: Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12:683-702
118. MOOSA M, MAZZAFERRI EL: Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2862-6
119. SCHLUMBERGER M, DE VATHAIRE F, CECCARELLI C et al: Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37:606-12
120. CASARA D, RUBELLO D, SALADINI G et al: Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med* 1993;20:192-4

## **Classificação TNM (UICC, 6.<sup>a</sup> edição, 2002)**

### **Tumor primário (T)**

[Nota: o tumor de maior diâmetro determina a classificação.]

- TX: o tumor primário não pode ser avaliado
- T0: sem evidência de tumor primário
- T1: tumor intratiroideu, maior diâmetro  $\leq 2$  cm
- T2: tumor intratiroideu, maior diâmetro  $>2$  e  $\leq 4$  cm
- T3: tumor intratiroideu, maior diâmetro  $>4$  cm ou qualquer tumor com extensão extratiroideia mínima (extensão ao músculo esternotiroideu ou tecidos moles peritiroideus)
- T4a: tumor que ultrapassa a cápsula tiroideia e invade os tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervos recorrentes laríngeos
- T4b: tumor que invade a fascia pré-vertebral ou envolve a carótida ou vasos mediastínicos

### **Gânglios linfáticos regionais (N)**

Os gânglios linfáticos regionais são o compartimento central, laterocervicais, e gânglios linfáticos do mediastino superior.

- NX: não é possível avaliar a existência de metástases ganglionares linfáticas regionais
- N0: sem metástases ganglionares linfáticas regionais
- N1: com metástases ganglionares linfáticas regionais
- N1a: Metástases para o nível VI (pré-traqueais, paratraqueais, e pré-laríngeos)
- N1b: Metástases ganglionares linfáticas cervicais unilaterais ou bilaterais ou para o mediastino superior

### **Metástases à distância (M)**

- MX: não é possível avaliar a existência de metástases à distância
- M0: sem metástases à distância
- M1: com metástases à distância

**Sistema de estratificação para os carcinomas foliculares e papilares**

	Idade inferior a 45 anos	Idade superior a 45 anos
Estádio I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1, N0, M0
Estádio II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2, N0, M0
Estádio III		T3, N0, M0
Estádio IVA		T1, T2 ou T3, N1a, M0
Estádio IVB		T4a, N0, N1a ou N1b, M0
Estádio IVC		T1, T2 ou T3, N1b, M0
		T4b, qualquer N, M0
		Qualquer T, qualquer N, M1

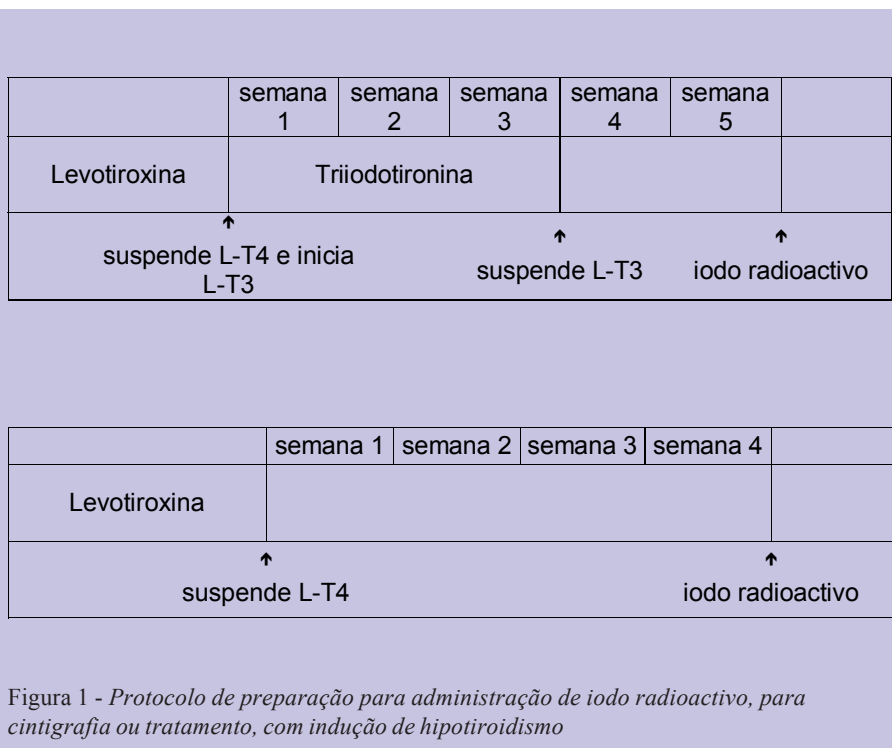


Figura 1 - Protocolo de preparação para administração de iodo radioactivo, para cintigrafia ou tratamento, com indução de hipotiroidismo

dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
rhTSH (0,9mg, im)	rhTSH (0,9mg, im)	<sup>131</sup> I (150MBq)		Tg Cintigrafia

Se se utiliza <sup>123</sup>I o doseamento de Tg e a cintigrafia são efectuados ao 4º dia.

Figura 2 - Protocolo para administração de rhTSH como preparação para cintigrafia com iodo radioactivo

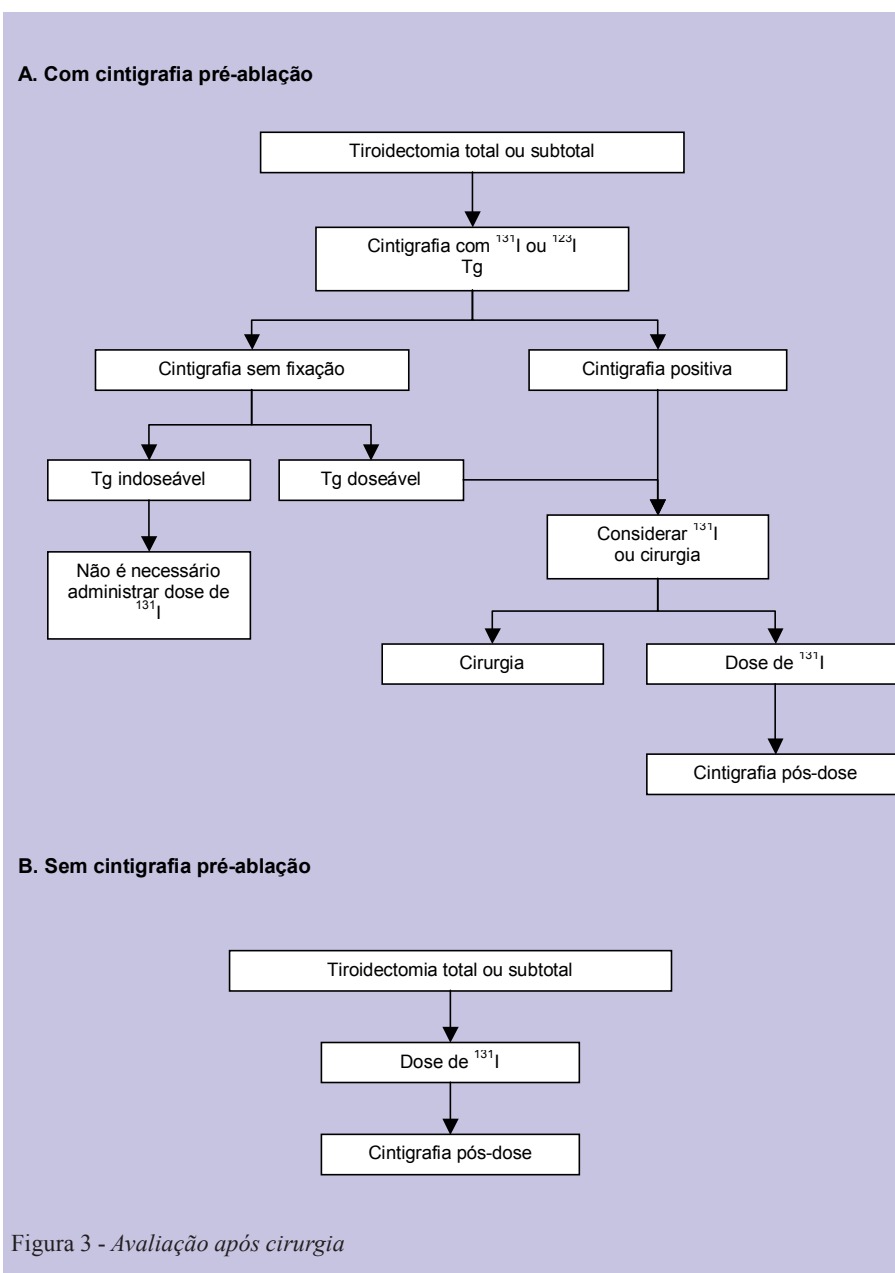


Figura 3 - Avaliação após cirurgia

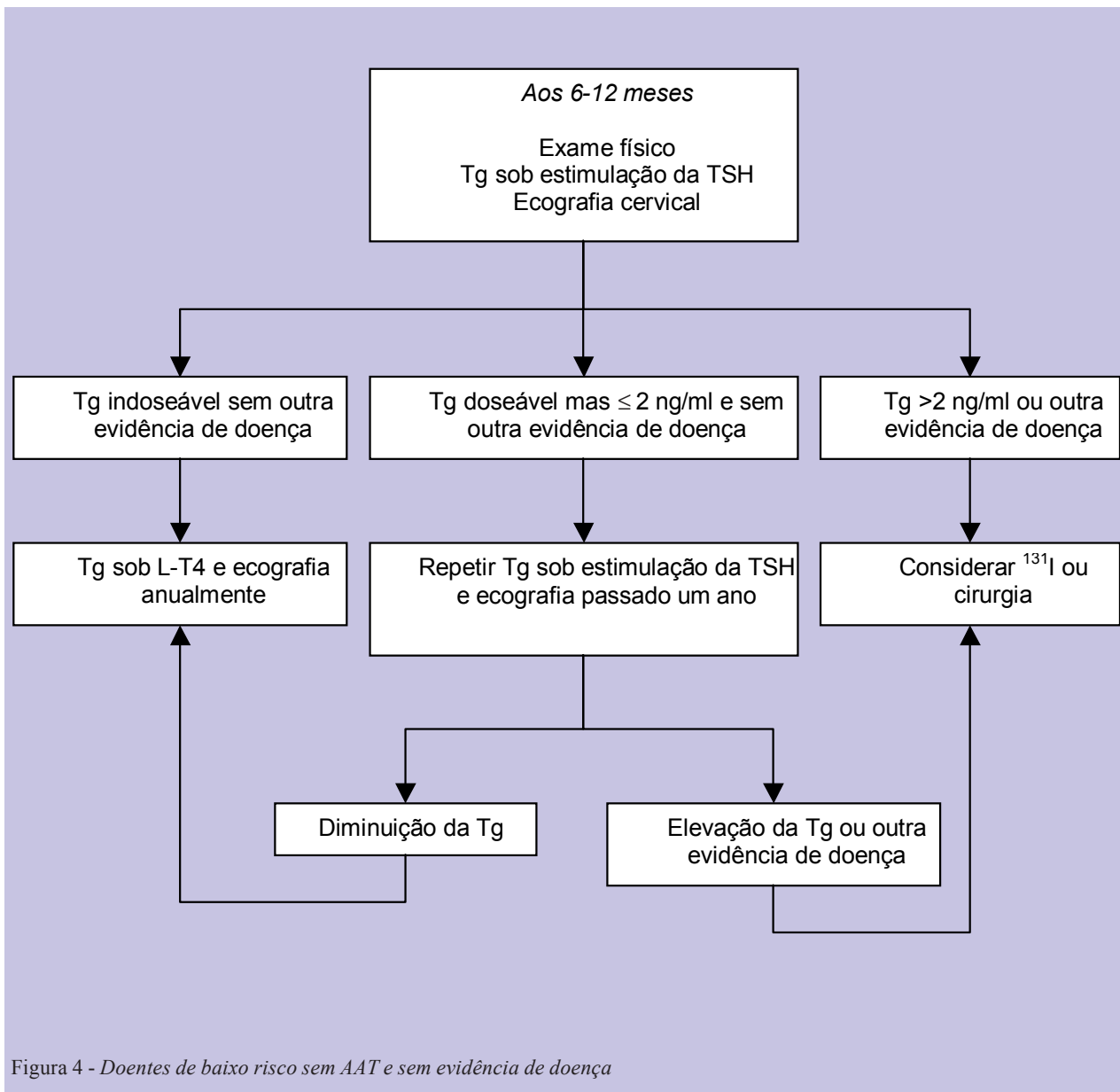


Figura 4 - Doentes de baixo risco sem AAT e sem evidência de doença