Câncer Diferenciado da Tireoide: Seguimento

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo
Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Sociedade Brasileira de Patologia
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Colégio Brasileiro de Radiologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Ward LS, Maciel RMB, Camargo RY, Teixeira GV, Tincani AJ, Kulcsar MAV, Carvalho GA, Graf H, Tomimori E, Maia AL, Kimura ET, Vaisman M, Hojaij FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr J, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
Palavras chaves: *Thyroid neoplasms, carcinoma papillary, adenocarcinoma, follicular; diagnostic; risk factors, thyroglobulin, autoantibodies, thyroid function test; recombinant proteins; survival analysis, neoplasm metastasis, neoplasm recurrence, local; lung neoplasms/secondary, brain neoplasms/secondary, bone neoplasms/secondary, treatment, iodine radioisotopes/therapeutic use; biopsy,fine-needle; lymph nodes; ultrasonography; tomography; biological markers;outcome.*

GRAU DE RECOMENDAÇÕES E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:
Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de Medicina, orientações sobre como tratar e seguir o paciente com câncer diferenciado da tireoide, baseadas na melhor evidência disponível na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 19.

Introdução

O seguimento dos pacientes com câncer diferenciado da tireoide (CDT) vem sofrendo sucessivas modificações nos últimos anos. Cada vez mais nos baseamos na estratificação de risco, feita ao diagnóstico, após a cirurgia e a cada reavaliação do paciente, de forma dinâmica e baseada em exames sensíveis, como a tireoglobulina (Tg) e o exame ultrassonográfico (US) da região cervical [1,2](B)[3](D).

O uso de novos ensaios de Tg possibilitou ao aparecimento de uma nova classe de pacientes que métodos menos sensíveis não distinguiam anteriormente, a dos indivíduos que possuem doença mínima[4-8](B)[9](D). Estes pacientes devem ser observados com bom-senso e cuidado, para evitarmos exames e intervenções desnecessários em indivíduos que eliminarão eventuais células tireoidianas remanescentes sem necessidade de qualquer intervenção. Nossa proposta de seguimento com Tg sensível permite classificar a grande maioria dos pacientes atualmente tratados como livres-de-doença, minimizando a necessidade de exames e proporcionando a estes pacientes a possibilidade de serem mantidos com níveis de TSH normais ou muito próximos da normalidade, de forma a evitar as nefastas consequências de supressão de TSH desnecessária. Por outro lado, pacientes cujos níveis de Tg se elevam progressivamente devem ser distinguidos desse último grupo, pois evidenciam proliferação de células produtoras de Tg, cuja fonte deve ser investigada[4-8](B)[9](D).

O surgimento do TSH recombinante humano (rhTSH) também representou um significante avanço no seguimento dos pacientes, ofertando-lhes melhor qualidade de vida e menores efeitos colaterais do período de privação hormonal necessário para dosagem de Tg estimulada pelo TSH e/ou de Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI)[10](B). Deve-se, ainda, mencionar a crescente evidência a favor do uso de menores doses de radiodo para ablação de restos tireoidianos ou a ausência de sua necessidade em pacientes de baixo ou muito baixo risco[11](B); do uso de doses de levotiroxina mais próximas das fisiológicas em pacientes de baixo risco[12-17](D); e, não menos importante, o surgimento de uma série promissora de novas drogas alvo-dirigidas, cujo uso prevemos para breve e que deverão alterar a expectativa de vida dos pacientes com CDT de má evolução[18](D).

As diretrizes para o seguimento do paciente com CDT, à semelhança das diretrizes para o diagnóstico do CDT, também foram elaboradas em conjunto pelas Sociedades de Endocrinologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Patologia, Cancerologia e Radiologia, com o objetivo de propor a melhor conduta possível para os nossos pacientes.

1. Qual é o papel do estadiamento pós-operatório de risco para o CDT?

O estadiamento pós-operatório pode nos ajudar a avaliar o prognóstico dos pacientes com CDT, indicar a necessidade ou não de terapia adjuvante como radioiodoterapia, o grau de supressão hormonal que eles requerem e determinar a frequência e tipo de exames de seguimento. O estadiamento da AJCC/UICC baseado no pTNM (p= patológico) é o mais conhecido e recomendado[1,2](B).

Segue a definição de estágios, que classifica os pacientes considerando os parâmetros obtidos no pTNM, ressaltando-se que, à diferença de outros sistemas de classificação, este leva em consideração a idade do paciente. A recorrência de câncer e taxa de mortalidade foi de 15,4% e 1,7% para estágio I do pTNM, respectivamente; 22% e 15,8% para estágio II do pTNM, respectivamente; 46,4% e 30% para estágio III do pTNM, respectivamente; 66,7% e 60,9% nos casos de tumores em estágio IV do pTNM, respectivamente[2](B).

TNM Sistema de Classificação para o CDT[19](D)
Definição do tumor

T1 - Diâmetro do tumor primário menor que 2 cm ou menor
T2 - Diâmetro do tumor entre 2 e 4 cm
T3 - Diâmetro do tumor até 4 cm limitado à tireoide ou com mínima extensão extratireoidiana
T4a - Tumor de qualquer tamanho com invasão além da cápsula (invasão de subcutâneo, partes moles, laringe, traqueia, esôfago ou nervo recorrente)
T4b - Tumor invadindo fáscia pré-vertebral ou carótida ou vasos mediastinais
TX - Tumor primário desconhecido e sem invasão extratireoidiana
NO - Ausência de metástases aos linfonodos
N1a - Metástases ao nível VI (pretraqueal, paratraqueal, e prelaríngeo/ linfonodos de Delphian)
N1b - Metástases cervical unilateral, bilateral, contralateral ou mediastinal superior
NX - Linfonodos não acessados na cirurgia
MO - Ausência de metastases à distância
M1 - Metástases à distância
MX - Metástases à distância não acessada

Estágios

Idade do paciente < 45 anos	Idade do paciente com mais de 45 anos
Estágio I Qualquer T, N, MO	T1, NO, MO
Estágio II Qualquer T, N, M1	T2, NO, MO
Estágio III	T3, NO, MO
	T1, N1a, MO
	T2, N1a, MO
	T3, N1a, MO
IVA	T4a, NO, MO
T4a, N1a, MO	
T1, N1b, MO	
T2, N1b, MO	
T3, N1b, MO	
T4a, N1b, MO	
Estágio	
IVB	T4b, qualquer N, MO
IVC	qualquer T, qualquer N, M1

Outros esquemas de estadiamento foram desenvolvidos no intuito de se ter uma maior

acurácia quanto a estratificações dos fatores de risco. Estes incluem os sistemas AGES[20](B), AMES[21](B), MACIS[22](A), e uma série de outros[23](A)[24-28](B). Cada um desses sistemas leva em consideração fatores de risco como sexo do paciente, idade, tamanho da neoplasia, presença de metástases à distância e extensão do tumor. Na prática, nenhum destes sistemas de estratificação de risco se mostra superior ao outro[29](B).

Assim, após a avaliação do patologista e do cirurgião, e levando-se em conta os dados clínicos e ultrassonográficos pré-cirúrgicos, pode-se considerar como paciente de muito baixo risco aquele indivíduo do sexo feminino cujo tumor era um microcarcinoma único, sem extensão extracapsular, acometimento linfonodal ou à distância, e que foi totalmente extirpado; de baixo risco, o paciente com tumor menor de 2 cm em seu maior diâmetro, unifocal, sem extensão extracapsular, com ausência de metástases para linfonodos e à distância[12](D).

A avaliação de risco deve ser refeita a cada avaliação do paciente durante seu seguimento, pois, de acordo com a resposta à terapia, a classificação de risco pode mudar. Assim, são considerados de alto risco os pacientes com metástases à distância, cujos tumores invadiam estruturas extratiroidianas, que não puderam ser totalmente extirpados ou que, na evolução, apresentam doença persistente documentada ou doença recorrente[12](D)[25-28](B).

1. Muito Baixo Risco: mulher, 20 a 45 anos, tumor menor de 1 cm em seu maior diâmetro, unifocal, sem extensão extracapsular, com ausência de metástases para linfonodos e à distância, totalmente extirpado à cirurgia.

2. Baixo risco: 20 a 45 anos, tumor menor do que 2 cm em seu maior diâmetro, unifocal, sem extensão extracapsular, com ausência de metástases para linfonodos e à distância, totalmente extirpado à cirurgia.

3. Alto risco: T3 ou T4, presença de linfonodos acometidos ou metástases à distância, tumores com ressecção incompleta, com evidência de recidiva ou recorrência.

Recomendação

O estadiamento pós-operatório ajuda a avaliar o prognóstico dos pacientes com CDT[23](A), fornece taxas de recorrência e mortalidade[2](B) e indica a necessidade ou não de terapia adjuvante como radioiodoterapia, o grau de supressão hormonal que eles requerem e determinar a frequência e tipo de exames de seguimento[12](D). A avaliação de risco deve ser refeita a cada avaliação do paciente durante seu seguimento[25,28](B).

2. Quais são as características anatomopatológicas que são importantes no estadiamento do paciente portador de CDT?

As características anatomopatológicas mais importantes no estadiamento de pacientes com carcinoma papilífero da tireoide (CP), que definem um pior prognóstico são[29-32](B)[33](D):

1. Tamanho do tumor (Tumores maiores que 4 cm de diâmetro (T3 na Classificação TNM);

2. Multicentricidade;

3. Extensão extratireoideana (extensão tumoral aos órgãos adjacentes como ao músculo externo-hioideo, nervo laríngeo recorrente,

esôfago, veia jugular interna e músculo constritor inferior (T4 na classificação TNM). A extensão mínima (T3 na classificação TNM) para o músculo esternotireoideo e gordura peritireoidiana não é considerada como um fator prognóstico importante e a sobrevida livre da doença não está alterada quando comparada com os tumores sem extensão extratireoidiana);

4. Metástase linfonodal (principalmente as metástases nas cadeias cervicais laterais - N1b);

5. Presença de cápsula na neoplasia;

6. Variantes histológicas: as variantes de células altas, esclerosante difusa folcular difusa, sólida, trabecular e dediferenciada são mais agressivas;

7. Ressecção incompleta da lesão.

As características anatomopatológicas mais importantes no estadiamento de pacientes com carcinoma folicular (CF) da tireoide são[30,32](**B**):

1. Tamanho do tumor;

2. Extensão da invasão: relatar se a invasão é capsular e/ou vascular (focal ou extensa). Assim, temos carcinoma minimamente invasivo com melhor prognóstico e carcinoma amplamente invasivo com pior prognóstico;

3. Extensão extratireoideana: os tumores altamente invasivos possuem uma taxa de recorrência em 10 anos de 34,6% e taxa de óbito de 15,8%. Já os tumores minimamente invasivos possuem uma taxa de recorrência de 13,7% e taxa de óbito de 2,8%;

4. Tipo histológico: casos com padrão sólido ou trabecular, em mais de 75% dos casos, são associados a pior prognóstico. Dados da literatura são controversos em relação ao comportamento de maior ou menor agressividade dos carcinomas foliculares oncocíticos (células de Hürthle) em relação aos demais carcinomas foliculares;

5. Metástase à distância no momento do diagnóstico;

6. Ressecção incompleta da lesão.

Os carcinomas foliculares altamente invasivos possuem uma taxa de recorrência em 10 anos de 34,6% e taxa de óbito de 15,8%. Já os tumores minimamente invasivos possuem uma taxa de recorrência de 13,7% e taxa de óbito de 2,8%[30](**B**).

A taxa de sobrevivência pela curva de Kaplan-Meier, nos pacientes portadores de CDT, em 5-10 e 15 anos foi de 94,7%, 90,5% e 87,9%, respectivamente, sem diferenças significativas de acordo com o tipo histológico (CP ou CF). Pacientes com carcinoma papilífero têm taxa de sobrevida em 5,10 e 15 anos de 95,1%, 91,3% e 87,7%, respectivamente, enquanto que os portadores de carcinoma folicular têm de 93,2%, 88,2%, e 88,2% respectivamente, com p=0,867 (ns)[30](**B**).

Recomendação

A caracterização histopatológica detalhada é importante no estadiamento dos tumores papilíferos e foliculares da tireoide, pois define o prognóstico. Deve incluir no carcinoma papilífero, tamanho do tumor, presença ou ausência de

multicentricidade, invasão capsular, metástases ganglionares, extensão extratireoidiana acentuada, ressecção incompleta do tumor e as variantes histológicas mais agressivas[29,31](B). No carcinoma folicular, as características anatomopatológicas mais importantes são o tamanho do tumor, extensão da invasão tumoral, tipos histológicos e quantificação da ressecção do tumor[30,32](B).

3. Qual é a conduta em pacientes encaminhados sem descrição da cirurgia inicial e descrição do anátomo-patológico insuficiente?

O paciente precisa ser avaliado quanto à extensão da cirurgia previamente realizada e quanto à presença de doença local ou metastática. Deve ser submetido a ultrassonografia cervical e dosagem sérica de tireoglobulina em uso de levotiroxina.

O paciente deve ser encaminhado a uma reintervenção cirúrgica se houver metástases em linfonodos cervicais ou restos tireoidianos passíveis de ressecção. Se a ultrassonografia for normal e a tireoglobulina estiver elevada, o paciente deve ser submetido a uma dose terapêutica de 100 mCi de ^{131}I e rastreamento pós-dose[12-17](D). Se tireoglobulina com levotiroxina e ultrassonografia não sugerem doença persistente, deve-se obter uma tireoglobulina estimulada, com TSH>30 mUI/L, e uma PCI. Uma dose terapêutica de radiodo está indicada se a tireoglobulina estiver alta e/ou se a PCI apresentar captação ectópica[12-17](D).

Se a primeira cirurgia revelou câncer com multicentricidade, há necessidade de complementação cirúrgica, pois este é o único fator preditivo de tumor contralateral, mesmo em tumores menores que 1 cm, com risco relativo de 6,03 (IC 95% 2,23-16,35)[34](B).

Recomendação

Indica-se reintervenção cirúrgica se houver remanescentes (detectados pela ultrassonografia ou linfonodos suspeitos[12](D). A cirurgia também é indicada quando há multicentricidade no resultado do anatomopatológico[34](B). Uma dose terapêutica de radiodo deve ser administrada na presença de doença persistente e/ou metástases[12](D).

4. Qual é o valor da dosagem da tireoglobulina sérica no controle pós-operatório do paciente portador de carcinoma bem diferenciado de tireoide submetido à tireoidectomia total?

As diretrizes sobre o seguimento dos pacientes com CDT emitidas pelas sociedades de tireoide norte-americana (ATA)[14](D) e europeia (ETA)[16](D), assim como pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)[12](D), determinam que os pacientes, depois do tratamento inicial (tireoidectomia total e ablação com iodo radioativo), devam ser seguidos com a realização da ultrassonografia cervical e com a dosagem da tireoglobulina sérica (sTg) estimulada pela elevação da tireotrofina (TSH) cerca de 6 a 12 meses após o tratamento inicial.

Estas diretrizes basearam-se no uso de ensaios de sTg que apresentavam sensibilidade funcional de 1 ng/mL[32-35](B).

Hoje, entretanto, a maioria dos ensaios de sTg empregados pelos laboratórios clínicos apresenta maior sensibilidade funcional, da ordem de 0,1-0,2 ng/mL ou menos[9](D) e diversos estudos recentes evidenciaram que não há a necessidade da medida da sTg estimulada[5-8](B).

Nos ensaios de sTg que apresentam sensibilidade funcional de 0,9 ng / ml, a sensibilidade variou 19-40% e especificidade variou de 92-97%. Utilizando ensaios com uma sensibilidade funcional de 0,2-0,3 ng / ml, a sensibilidade foi de 54-63% e especificidade de 89%[8](B).

Assim, ao invés de se fazer a sTg estimulada por meio do rhTSH ou por hipotireoidismo (quando a dosagem da tireoglobulina somente é feita após a retirada da reposição hormonal e com TSH > 30 mlU/L), podemos acompanhar os pacientes durante a terapia supressora com L-T4 com determinações de sTg empregando ensaio com sensibilidade funcional de 0,1-0,2 ng/mL e ultrassonografia cervical a cada 6-12 meses e a conduta pode ser determinada pela tendência observada nos valores de sTg[6](B).

Se estes valores forem sempre indetectáveis e os pacientes apresentarem ultrassonografia cervical sem anormalidades, devemos considerar estes pacientes livres-de-doença e trocar a dose supressiva de L-T4 pela dose substitutiva, para evitar os efeitos decorrentes do excesso de L-T4[36](B). Se os pacientes apresentarem a sTg sensível com tendência de subida, especialmente se acompanhados de alterações à ultrassonografia cervical, devem ser considerados como portadores de metástases e submetidos à cirurgia e/ou tratamento com radioiodo[12-17](D)[37](B).

Se apresentarem sTg com tendência estável ou de queda, mas sem anormalidades à ultrassonografia cervical, serão candidatos a seguimento com determinações de sTg e ultrassonografia cervical a cada 6-12 meses[6](B).

Além de simplificar o seguimento dos pacientes com CDT, o impacto econômico desta nova estratégia é significativo, pois a maioria destes pacientes é de baixo risco e apenas 10-20% apresentam recorrência[4,7](B).

No seguimento deve-se também considerar que a ampla maioria dos pacientes com CDT (de 80% a 90%) é classificada como de baixo ou de muito baixo risco para recidiva ou recorrência da moléstia depois do tratamento inicial[4,7](B).

Recomendação

Os pacientes acompanhados com ensaios de sTg (0,1-0,2 ng/mL) que apresentam níveis séricos indetectáveis e ultrassonografia cervical sem anormalidades a cada 6-12 meses devem ser tratados apenas com doses substitutivas de L-T4. Pacientes com sTg estável ou em queda, mas sem anomalias à ultrassonografia, devem ser acompanhados com sTg e ultrassonografia a cada 6-12 meses[7](B).

5. Quando indicar a ablação tireoidiana/ terapia com ^{131}I após a tiroidectomia total?

O objetivo desta forma de tratamento é destruir o tecido tireoidiano remanescente após a tireoidectomia, com a expectativa de diminuir

o risco de doença locorregional e facilitar o seguimento a longo prazo.

Demonstra-se redução significativa nas taxas de recorrência da doença quando se faz a ablação de remanescentes tiroidianos (ART) com ^{131}I após a tireoidectomia total[23,38](A) [39,40](B). Entretanto, a análise detalhada dos dados evidencia que este benefício não se aplica aos pacientes com estadio I[38](A)[40-43](B). Desta forma, a ablação com^{131}I é recomendada em todos os pacientes com estadio III e IV após a tiroidectomia total e em todos os pacientes estadio II maiores do que 45 anos; em pacientes selecionados com estadio I que apresentem doença multifocal, metástases para os linfonodos, invasão extratiroidiana ou vasculares e histologia de tipo mais agressivo[12-17](D)[42,43](B).

Atividades de radioiodo entre 30 e 100 mCi apresentam taxas de sucesso similares, apesar de existir uma tendência, na prática, para a aplicação de doses maiores. Quando há histologia de tipo mais agressivo, pode-se aplicar uma dose maior, de até 200 mCi[11,44,45](B). A melhor dose para ablação de remanescentes tireoideanos (ART) ainda é controversa[46](A) [11,47,48](B).

Estudando pacientes portadores de CDT (80,6% carcinoma papilífero e 19,6% carcinoma folicular), que realizaram tireoidectomia total ou quase total em 72% dos casos, uma única dose de 25 mCi de ^{131}I para ablação de remanescentes tireoideanos teve taxa significativa de sucesso de 81,6% contra somente 61,8% para quem recebeu menos que 25 mCi, com p=0,006. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos que receberam entre 25-50 mCi, indicando que qualquer atividade de ^{131}I entre 25 e 50 mCi parece ser adequada para ablação de remanescentes[46](A).

Recomendação

Recomenda-se ablação com ^{131}I em todos os pacientes com estadio III e IV após a tiroidectomia total e em todos os pacientes estadio II maiores do que 45 anos[23](A); não se aplica aos pacientes com estadio I[38](A), exceto quando há doença multifocal, metástases para os linfonodos, invasão extratiroidiana ou vasculares e histologia de tipo mais agressivo[11](B). A atividade de radioiodo ideal para realizar ablação de remanescentes tireoideanos ainda é controversa[11](B)[46](A), com tendência para utilização de doses mais baixas[46](A).

6. A dose de ^{131}I para ablação de remanescentes tireoideanos (ART) em uso do TSH recombinante expõe o paciente a uma menor radiação corporal ionizante? Devemos utilizar doses mais baixas de ^{131}I em pacientes preparados com TSH recombinante para ART?

A dose de ^{131}I para ART com uso do TSH recombinante humano (rhTSH) expõe o paciente a menor radiação corporal ionizante[48](B).

A meia-vida efetiva do ^{131}I é cerca de 30% menor nos pacientes preparados com rhTSH que nos pacientes tratados em hipotireoidismo[10](B). O tempo de permanência do ^{131}I no estômago e no restante do organismo é significativamente menor nos pacientes que receberam rhTSH recombinante humano do que nos pacientes preparados com hipotiroidismo[10,48](B). No entanto, o benefício clínico desta redução ainda não está claramente estabelecido.

A dose de radioido utilizada para ART em pacientes preparados com rhTSH deve ser de

30 a 100 mCi. A dose de 30 mCi deve ser reservada para pacientes de baixo risco[10,48](B).

Recomendação

O rhTSH expõe o paciente a menor radiação corporal ionizante[48](B), embora o benefício desta redução ainda não esteja claramente estabelecido. A dose de radioido utilizada para ART em pacientes preparados com rhTSH deve ser de 30 a 100 mCi, reservando-se a dose de 30 mCi para pacientes de baixo risco[48](B).

7. Qual é o valor do exame de ultrassonografia no acompanhamento clínico do doente portador de carcinoma bem diferenciado de tireoide submetido à tireoidectomia total?

A ultrassonografia das cadeias ganglionares cervicais em população brasileira tem uma sensibilidade de 96% e especificidade de 87%, devendo ser empregada em todos os pacientes, mesmo naqueles aparentemente livres da doença[49](B).

A recorrência metastática cervical ocorre em 14% a 30% dos pacientes com carcinoma papilífero da tireoide e o seu diagnóstico ultrassonográfico pode alterar a conduta cirúrgica inicial em até 40% e, nas reabordagens, em até 42%. A ultrassonografia antes da cirurgia inicial tem sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 83,5%, 97,7% e 88,8%, respectivamente, e aumenta para 90,4%, 78,9% e 93,9%, respectivamente, na reabordagem[50](B).

A ultrassonografia cervical é um método importante utilizado no seguimento de pacientes com CDT. Linfonodos com conteúdo líquido, microcalcificações, perda do hilo hiperecoico e vascularização periférica ao Doppler são considerados como suspeitos para malignidade. Os linfonodos com conteúdo líquido ou com microcalcificações são altamente suspeitos para malignidade. Já os linfonodos com o hilo hiperecoico central podem ser considerados benignos. A vascularização periférica possui ótima relação sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de malignidade. O formato arredondado, a hipoecogenicidade e a perda do hilo hiperecoico não são suficientemente específicos para suspeita de malignidade[51](B).

A ultrassonografia cervical combinada com a biopsia por agulha fina (PAAF) guiada pela ultrassonografia e a dosagem de tireoglobulina do lavado da agulha permite detectar metástases ganglionares com alta sensibilidade e especificidade e devem ser utilizadas sempre na investigação da doença recorrente do carcinoma papilífero da tireoide[52](B). Esta associação de PAAF guiada por ultrassonografia e com dosagem de tireoglobulina no lavado da agulha, em população brasileira, chega à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 100%[52](B).

Recomendação

A ultrassonografia cervical é um método de alta sensibilidade no diagnóstico dos linfonodos cervicais metastáticos e deve ser utilizada periodicamente em todos os pacientes portadores de CDT, mesmo naqueles considerados livres da doença[49](B). Algumas características ultrassonográficas dos

linfonodos cervicais, como a presença de conteúdo líquido, microcalcificações e a vascularização periférica ao Doppler, são altamente sugestiva de malignidade[51](B). Os linfonodos com essas características devem ser biopsiados guiado por ultrassom para análise citológica e dosagem de tireoglobulina no aspirado da biopsia[52](B).

8. Qual é a investigação apropriada nos pacientes com tireoglobulina detectável e ultrassonografia negativa?

A tireoglobulina é um marcador tumoral indicativo da persistência ou recorrência do CDT[37,53](B).

Pacientes com tireoglobulina elevada e ultrassonografia cervical positiva não necessitam realizar cintilografia de corpo inteiro (PCI), pois a alteração da tireoglobulina com alteração ultrassonográfica possui sensibilidade de até 96,3% e valor preditivo positivo de 99,5%, enquanto que alteração de tireoglobulina com cintilografia de corpo inteiro com ^{131}I (PCI) tem sensibilidade de 92,7% e valor preditivo positivo de 99%[53](B).

Em pacientes com tireoglobulina elevada e ultrassonografia cervical negativa, deve-se investigar a possibilidade de metástase em mediastino ou tórax por meio de tomografia computadorizada sem contraste iodado, para não inviabilizar o tratamento com radioiodo em curto prazo. Também se pode realizar a PCI para pesquisa de metástases que captam iodo, lembrando-se que a imagem pós-dose terapêutica é importante para detectar eventuais lesões previamente não visualizadas[54-56](B).

Os pacientes que apresentarem PCI negativa podem continuar a pesquisa com PET-FDG/CT. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo variam, respectivamente, de 82% a 92%, 64% a 88%, 89% a 94% e 83%[57,58](B).

Nos pacientes com níveis elevados de tireoglobulina, mas sem definição de recorrência, o PET-FDG/CT tem sensibilidade de 84%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e negativo de 75%. Se os níveis de tireoglobulina não são detectáveis, este valor preditivo positivo de 100% cai para 60%. Quando já é conhecida a recorrência da doença, em paciente com manutenção dos níveis de tireoglobulina elevados há sensibilidade e valor preditivo positivo de 100 %, sem falsos positivos ou falsos negativos[57](B).

O carcinoma de células de Hürthle é um tumor incomum e ocasionalmente agressivo, principalmente quando o tumor primário é altamente invasivo, apresentando alta incidência de metástase à distância (33%) quando comparado aos outros tipos de CDT. Uma característica desse tumor é a sua baixa avidez pelo iodo, o que pode dificultar a pesquisa de metástase à distância com a cintilografia de corpo inteiro utilizando ^{131}I. A sensibilidade diagnóstica da PCI utilizando o iodo 131 é baixa, não mais de 65%[59](B). Por outro lado, o PET-FDG/CT tem uma boa acurácia diagnóstica nesses casos, com sensibilidade de 95,8% e especificidade de 95% e, frequentemente, fornece informações adicionais além das obtidas por outros métodos de imagem[59](B).

Recomendação

A tireoglobulina positiva e a ultrassonografia cervical negativa podem ser indicativos de

metástase à distância e os pacientes devem-se investigados por meio de tomografia computadorizada sem contraste iodado, além de cintilografia de corpo inteiro com iodo 131 (PCI), para pesquisa de metástases que captam iodo[56](B). Nos casos em que a PCI for negativa, e/ou nos pacientes com carcinomas de células de Hürtle, existe a opção de continuar a pesquisa de metástases com PET-FDG/CT[59](B).

9. Como deve ser feito o seguimento de pacientes que não foram submetidos à tireoidectomia total e não receberam terapia ablativa com ^{131}I?

Não existe ainda evidência na literatura para suportar a resposta a tal pergunta. Na prática, em pacientes de baixo risco que foram submetidos à lobectomia, o seguimento consiste em avaliação anual do pescoço pela ultrassonografia e dosagem das concentrações séricas de Tg na vigência do uso da L-T4. Assim, dosagens periódicas das concentrações séricas de Tg serão importantes no seguimento destes pacientes, pois diante de aumentos progressivos de suas concentrações poderão indicar recidivas e requererão exames adicionais para a localização da doença[4-8](B). Considera-se a manutenção das concentrações de Tg, especialmente quando a Tg se mantém indetectável, evidência de que o paciente se mantém livre de doença[4-8](B).

Da mesma forma, a diminuição dos níveis séricos de anticorpos anti-Tg indica que a doença está inativa, enquanto que a elevação destes níveis é um indicador indireto de aparecimento de novas células foliculares[60](B).

A ultrassonografia poderá detectar anormalidades no lobo remanescente e acometimento linfonodal. Se houver lesões passíveis de serem biopsiadas por agulha fina, este procedimento deverá ser realizado[52](B).

As dosagens de Tg com a retirada de L-T4 (Tg estimulada), assim como o rastreamento de corpo inteiro, serão pouco informativos nestes pacientes.

Recomendação

Em pacientes de baixo risco que foram submetidos à lobectomia, o seguimento consiste em avaliação anual do pescoço pela ultrassonografia e dosagem das concentrações séricas de Tg na vigência do uso da L-T4. Aumentos progressivos de suas concentrações poderão indicar recidivas e requererão exames adicionais para a localização da doença, enquanto a manutenção de suas concentrações sugere que o paciente se mantém livre da doença[7](B).

10. Quando realizar a dosagem de tireoglobulina estimulada por elevação de TSH?

Após a terapia inicial, o objetivo do seguimento do paciente com CDT é mantê-lo com terapia adequada de L-T4 e detectar a persistência ou recorrência do tumor. A persistência ou recorrência da doença pode ser detectada por meio da combinação de exames que incluem a dosagem da Tireoglobulina (Tg) sérica[8,54](B), a ultrassonografia cervical[51](B) e o mapeamento de corpo inteiro com ^{131}I[55,61](B).

A dosagem da Tg sérica é um bom indicador de doença persistente ou recorrente, entretanto um resultado negativo não exclui a presença da doença maligna[35,60](B).

Para melhorar a especificidade diagnóstica é necessário avaliar as concentrações de Tg sob estímulo com TSH endógeno (interrompendo a terapia de reposição com L-T4) ou por meio do uso do TSH exógeno (TSH recombinante humano– rhTSH) com a meta de TSH=30mU/L, que deverá ser realizado, inicialmente, após 6 -12 meses da cirurgia e sempre que houver suspeita de recidiva [8,35,37,54,55,60](B).

O TSH humano recombinante humano foi desenvolvido para facilitar o acompanhamento de persistência e/ou recorrência do carcinoma da tireoide, sem a necessidade da presença de hipotireoidismo sintomático, após a retirada do hormônio tireoidiano. A acurácia diagnóstica do rastreamento de corpo inteiro e/ou Tg é semelhante em pacientes preparados com rhTSH e nos que retiraram o tratamento com L-T4 para o exame (10B). Os resultados foram concordantes em 89% dos casos, e nos casos discordantes, 4% tiveram resultados superiores em uso de TSH recombinante humano e 8% tiveram resultados superiores após a retirada do hormônio tireoidiano, porém esta diferença não foi significativa, com p=0,108[10](B).

Considerando-se Tg de 2 ng / mL ou mais, a recidiva local do câncer foi detectado em 22% dos casos de pacientes em uso de terapia de hormônio tireoidiano, 52% dos casos de pacientes estimulados com TSH recombinante humano e 56% dos pacientes sob estímulo do TSH endógeno. Estes valores aumentaram para 80%, 100% e 100%, respectivamente, quando no diagnóstico de doença metastática[10](B).

Recomendação

A dosagem da Tg sérica estimulada pelo TSH endógeno (interrompendo a terapia de reposição com L-T4) ou com o do uso do TSH exógeno (TSH recombinante – rhTSH) melhora a especificidade diagnóstica da dosagem da Tg sérica e deverá ser realizada após 6 -12 meses da cirurgia e sempre que houver suspeita de recidiva[60](B).

11. O que significam os valores de Tg sérica entre 0,1 e 1 ng/ml num ensaio sensível de Tg?

Sempre que se usa um teste mais sensível no seguimento de pacientes com câncer, há a diminuição correspondente da especificidade e o médico deve estar atento para fazer a análise criteriosa destes testes. O exemplo do aumento da sensibilidade na determinação do antígeno prostático específico (PSA) no seguimento de pacientes com câncer de próstata traz algumas semelhanças com a melhoria da sensibilidade funcional da sTg[62,63](B) [64](D).

A explicação para a detecção de sTg quando se utiliza a técnica com melhor sensibilidade funcional naqueles indivíduos aparentemente sem doença em seguimento após o tratamento do CDT é devida ao fato que a tireoidectomia total e a ablação com ^{131}I não conseguem destruir completamente o tecido tireoidiano normal e, em consequência, quantidades mínimas de sTg são dosadas no sangue. À medida, porém, que os efeitos tardios da tireoidectomia, da dose ablativa de radioiodo e, também, da supressão do TSH, vão, progressivamente, causando atrofia nos tireócitos, os valores de sTg diminuem, em consequência[65,66](B).

Recomendação

Os valores de sTg entre 0,1 e 1 ng/mL podem representar apenas a existência de tecido tireoidiano normal, que poderá desaparecer sob efeito da terapia[66](B).

12. Qual é o seguimento recomendado para pacientes com tireoglobulina estimulada indetectável e livres de doença na primeira avaliação?

Pacientes que já apresentem Tg sérica indetectável e são considerados livres de doença numa primeira avaliação devem ser seguidos apenas com dosagens de Tg na vigência do tratamento substitutivo com L-T4 e ultrassonografia cervical[4,7,57,58,66](B).

Recomendação

Pacientes que já apresentem sTg indetectável e são considerados livres de doença numa primeira avaliação, devem ser seguidos apenas com dosagens de sTg na vigência do tratamento substitutivo com L-T4 e ultrassonografia cervical[66](B).

13. Como deve ser o acompanhamento de pacientes com tireoglobulina elevada sem doença aparente?

A concentração de Tg sérica é um excelente indicador prognóstico. Em pacientes com Tg sérica indetectável após a retirada da L-T4 (Tg estimulada), o risco de recorrência em 10 anos é inferior a 1%[66,67](B). A maioria dos pacientes com Tg estimulada superior a 10ng/ml ou com aumentos progressivos de suas concentrações em determinações sucessivas desenvolverá recorrência clínica nos anos subsequentes[68](B).

Se a Tg está positiva, ou seja, Tg estimulada > 2 ng/ml, e os exames de imagem do pescoço e tórax, incluindo ultrassonografia cervical e tomografia computadorizada helicoidal com cortes finos (sem contraste) negativos, a terapia empírica com iodo radioativo (100 – 200 mCi) deverá ser considerada e o rastreamento pós-dose terapêutica realizado[12-17](D)[69](B). Esta abordagem poderá identificar o foco neoplásico em cerca de 50% dos pacientes[67,68](B) e diminuições das concentrações de Tg foram documentadas com esta conduta[55,61,70](B).

Se o rastreamento após a dose empírica de 100-200 mCi de ^{131}I não permitiu a localização da doença, o mapeamento com 18FDG-PET associado à tomografia computadorizada deverá ser considerado[55,71-73](B). Comparando o PET após a retirada da L-T4 com o PET com uso de rhTSH (TSH recombinante), não houve diferença significativa para detectar número de doentes (49% *versus* 54%, com p=0,42). Porém, o rhTSH-PET apresentou-se mais sensível significativamente para detecção de número de órgãos envolvidos e número de lesões detectadas, com 94% *versus* 79% com p=0,054 e 95% *versus* 81% com p=0,001, respectivamente[73](B).

PET-FDG e/ou PET/CT podem ser úteis na localização das lesões não iodo-captantes[74](A) (74A). PET-FDG ou PET/CT podem ser utilizados na detecção de recorrência ou presença de metástases em CDT, onde a PCI não identificou lesões. Pacientes com tireoglobulina elevada e PCI negativa apresentam PET-FDG com sensibilidade de 0,885 e especificidade de 0,847, com razão de verossimilhança positiva (RVP) moderada de 5,78 e razão de verossimilhança negativa (RVN) moderada de 0,13[74](A). Ao pesquisar estes pacientes utilizando PET/CT, há sensibilidade de 0,935 (IC 95% 0,870-0,973) e especificidade de 0,839 (IC 95% 0,723 – 0,920), com RVP moderada de 5,80 e RVN alta de 0,07[74](A).

Vale lembrar que a concentração sérica de Tg permanecerá detectável por semanas após o tratamento inicial do CDT e só após este tempo se tornará indetectável se houve resolução do processo. Sendo assim, somente as concentrações séricas obtidas após três meses da cirurgia é que deverão ser levadas em consideração. Também, a Tg estimulada poderá ser observada por alguns meses (6 a 12) após o tratamento inicial do carcinoma de tireoide e, sem que se faça qualquer tratamento, poderá diminuir e até se tornar indetectável em 1/3 a 2/3 dos pacientes. Nestes pacientes, recorrências posteriores também não foram observadas[65](B).

Recomendação

Paciente com Tg estimulada > 2 ng/ml e os exames de imagem do pescoço e tórax, incluindo ultrassonografia cervical e tomografia computadorizada helicoidal com cortes finos (sem contraste) negativos, a terapia empírica com iodo radioativo (100 – 200 mCi) deverá ser considerada e o rastreamento pós-dose terapêutica realizado[69](B). Se o rastreamento após a dose empírica de 100-200 mCi de ^{131}I não permitiu a localização da doença, o mapeamento com 18FDG-PET associado à tomografia computadorizada deve ser considerado[74](A).

14. Qual é o papel do TSH recombinante no tratamento das metástases de CDT com iodo radioativo?

Trabalhos que compararam o tratamento de metástases com preparo em hipotireoidismo ou com o TSH recombinante mostraram não existirem diferenças significativas entre as duas formas de tratamento[75](B).

Embora o tratamento de metástases do CDT com TSH recombinante ainda não seja aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*, USA), existem situações clínicas em que este pode apresentar vantagens no preparo do paciente para o tratamento com radiodo[76,77](B):

- Pacientes com graves comorbidades que não permitem o paciente desenvolver hipotireoidismo clínico, como indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, coronariopatia grave, insuficiência renal crônica e depressão importante;
- Pacientes que não apresentam elevação adequada do TSH endógeno após suspensão da levotiroxina;
- Pacientes que apresentam risco de lesão de estruturas nobres pela possível expansão de lesões mestastáticas durante o período de elevação do TSH, como por exemplo indivíduos com metástases em coluna ou em crânio.

Recomendação

O uso do rhTSH pode ser vantajoso em pacientes com graves comorbidades que não permitem desenvolver hipotireoidismo clínico; nos pacientes que não apresentam elevação adequada do TSH endógeno após suspensão da levotiroxina e nos pacientes que apresentam risco de lesão de estruturas nobres durante o período de elevação do TSH[76](B).

15. É preciso internar todo paciente submetido à radioterapia?

Existem controvérsias acerca das medidas mais apropriadas de radioproteção a serem

adotadas em pacientes submetidos à radioterapia ablativa de restos tireoidianos pós-cirúrgicos ou para tratamento de metástases. A interpretação das recomendações da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) e da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) pela autoridade normativa do Brasil, a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), é de que pacientes que recebam atividades acima de 30 mCi devam ser hospitalizados, para evitar expor indivíduos que permaneçam no seu campo de radiação ou que sofram incorporação de atividades do radioisótopo excretadas por eles[78](D).

No entanto, esta prática leva ao aumento nos custos da terapia e à limitação de acesso ao procedimento terapêutico. A administração de 100 a 150 mCi pode ser feita de forma segura em pacientes ambulatoriais, sem impacto radiológico ao meio ambiente ou aos familiares, desde que os pacientes sejam devidamente orientados e acompanhados por profissionais habilitados no Brasil[78](D)[79](B), à semelhança do que se faz em outras partes do mundo[80-82](B)[83](C).

Recomendação

A administração de radiodo terapêutico deve ser feita em pacientes hospitalizados[78](D), mas alguns pacientes bem orientados podem ser tratados ambulatorialmente[79](B).

16. Quando deve ser iniciada a reposição com a L-T4? Qual o valor de TSH indicado após a terapia inicial dos pacientes com CDT e por quanto tempo esta terapia deve ser mantida?

A terapia com L-T4 deve ser iniciada o mais precocemente possível, recomendando-se a dose plena de reposição hormonal já no pós-operatório, quando o paciente voltar a se alimentar, e mantida por toda vida, já que o paciente não possui mais fonte de hormônios tireoidianos endógena. O valor do TSH-alvo deve ser individualizado, de acordo com a classificação de risco e efeitos adversos. A terapia supressiva com L-T4 está associada a melhor prognóstico em pacientes de alto risco[84](B). No entanto, esta terapia está associada a maior risco de arritmias em idosos[85](A) e risco de osteoporose em mulheres menopausadas[36](B).

Os pacientes de muito baixo risco não necessitam de terapia supressiva e podem manter o TSH dentro dos limites da normalidade, entre 0,4 e 2,0 mU/L. Nos pacientes de baixo risco, que tiveram remoção completa do tumor, pode-se manter o TSH entre 0,1 e 0,4 mUI/L e, se apresentarem Tg indetectável e ultrassonografia cervical negativa 12 meses após a tireoidectomia, pode-se manter o TSH no limite inferior da normalidade, em torno de 0,5 um/L[12-17](D).

Os pacientes de alto risco ou com doença persistente devem manter TSH ≤ 0,1 um/L, procurando-se obter T4 livre normal. Se, após cinco anos, a Tg sérica for indetectável com imagem negativa, pode-se manter o TSH dentro dos limites de normalidade (entre 0,4 e 2,0 mUI/L). A densidade mineral óssea deve ser avaliada periodicamente em mulheres na menopausa. Pacientes de alto risco, idosos e que já apresentam osteoporose e ou risco cardíaco para arritmias devem ser monitorados com maior cuidado e podem manter o TSH entre 0,1 e 0,5 mUI/L[12-17](D)[86](B).

Recomendação

Recomenda-se iniciar a dose plena de reposição hormonal já no pós-operatório, assim

que o paciente voltar a se alimentar, mantendo-a pelo resto da vida do paciente. Os pacientes de muito baixo risco devem manter o TSH dentro dos limites da normalidade (0,4 e 2,0 mU/L); os pacientes de alto risco ou com doença persistente devem manter TSH ≤ 0,1 um/L, procurando-se obter T4 livre normal[12](**D**).

17. Qual é a conduta em pacientes com metástases pulmonares?

Pacientes com metástases à distância do CDT apresentam aumento da morbidade e do risco de mortalidade[87](**B**). No entanto, o impacto negativo vai depender da idade do indivíduo, bem como da quantidade, localização e tamanho das metástases[88,89](**B**). A taxa de sobrevivência em 5 e 10 anos varia de 41% e 15%, respectivamente[87](**B**). A análise de regressão multivariada de Cox identificou a idade maior que 45 anos, doença sintomática, metástases além do sítio de pulmão ou osso e sem tratamento com iodo radioativo para a metástase como preditores de mau prognóstico, com 13%, 11%, 16% e 12% para 10-anos de sobrevivência à doença específica, respectivamente. Isso se compara com idade inferior a 45 anos, apresentação assintomática, presença de metástase no pulmão ou osso, e tratamento com iodo radioativo com 10-anos de sobrevida à doença específica de 58%, 45%, 32% e 33%, respectivamente ($p < 0,0001$)[89](**B**).

O procedimento de escolha, sempre que possível, é a ressecção cirúrgica, sendo importante a avaliação da experiência do cirurgião nesse tipo de procedimento. É desejável que o cirurgião tenha boa experiência em grandes intervenções e reintervenções. A princípio, a conduta pode ser agressiva, mas a relação custo/benefício do procedimento deve ser sempre avaliada, no sentido de preservar as funções orgânicas e qualidade de vida do paciente. Desse modo, se uma intervenção cirúrgica especificamente agressiva compromete o estado geral do paciente, sem objetivar a cura, como no caso de múltiplas metástases, a mesma deve ser questionada[88,89](**B**).

Metástases pulmonares iodo-captantes, usualmente micronodulares, podem ser tratadas com doses empíricas de 100 a 150 mCi de ^{131}I após suspensão do T4. O tratamento deve ser repetido a cada 6 a 12 meses, desde que as lesões continuem comprovadamente captando o iodo[90](**D**). O rastreamento pós-dose terapêutica e os níveis séricos de Tg são importantes para avaliação da resposta ao tratamento. Em condições favoráveis, as remissões costumam ocorrer com doses cumulativas de 600 mCi ou inferiores. O benefício da radioiodoterapia deve ser questionada após a utilização de doses cumulativas superiores a 600 mCi e evidência de baixa captação de ^{131}I[90](**D**). Alguns autores sugerem que o uso do lítio pode ser útil devido ao aumento da retenção do ^{131}I nas lesões metastáticas[91](**C**). Apesar do uso do lítio aumentar a retenção de ^{131}I nas metástases em alguns pacientes com CDT, nenhum efeito benéfico foi observado na evolução clínica da administração de lítio antes da realização de radioterapia[91](**C**).

Pneumonite actínica e fibrose são complicações muito raras[92](**B**). Como regra, as lesões pulmonares micronolulares evoluem lentamente e os pacientes podem ser seguidos com dosagem sérica da Tg e TC, sendo mantidos sob supressão do TSH[92](**B**). A estratégia terapêutica para os pacientes com metástases

macronodulares iodo-captantes deve ser semelhante. O tempo de sobrevida é maior nos pacientes que têm metástases concentradoras de ^{131}I ($p<0,0001$) e naqueles com lesões micronodulares ($p<0,0037$)[92](B). Infelizmente, as lesões macronoculares frequentemente não captam o ^{131}I, e outras possibilidades terapêuticas paliativas, como terapia médica direcionada na tentativa de rediferenciação do tumor, podem ser consideradas[93](B)[94](C), além de exérese da(s) metástase(s), radioterapia externa para lesões intratorácicas e drenagem pleural ou pericárdica em derrames sintomáticos[95](B).

O uso empírico de doses de ^{131}I está justificado em pacientes com níveis séricos aumentados de Tg, nos quais a lesão(es) metastática(s) não foi(am) identificada(s) pelo rastreamento e outros métodos de imagem[70](B). Essa abordagem pode identificar (PCI pós-dose) e tratar focos metastáticos previamente não detectáveis em aproximadamente 50% dos casos[55,70](B)[96](C). É importante, nesses casos, lembrar que esses pacientes não se beneficiam do tratamento com o radioiodo e doses adicionais devem ser evitadas[97](B). Infelizmente, os resultados com a quimioterapia tradicional também são decepcionantes e não recomendamos essa conduta[98](D).

Recomendação

Metástases pulmonares iodo-captantes podem ser tratadas com doses empíricas de 100 a 150 mCi de ^{131}I após suspensão do T4, repetindo-se o tratamento a cada 6 a 12 meses, desde que as lesões continuem comprovadamente captando o iodo. O benefício da radioiodoterapia deve ser questionado após a utilização de doses cumulativas superiores a 600 mCi e evidência de baixa captação de ^{131}I[90](D).

18. Qual é a conduta em pacientes com metástases ósseas?

Metástase óssea pode ser a primeira manifestação do CDT, sendo o segundo local mais frequente de metástases resultantes de câncer de tireoide[99](B). A sobrevida do paciente com metástase(s) óssea(s) é geralmente reduzida devido às dificuldades terapêuticas enfrentadas em função da localização e da extensão da(s) lesão(ões) que, frequentemente, não captam ^{131}I. Não é incomum o paciente desenvolver fraturas patológicas que, particularmente em vértebras, podem levar a quadros neurológicos graves, com dor incapacitante ou quadros de paraplegia[100](B). Quando a metástase óssea é isolada, a ressecção cirúrgica completa da lesão melhora significativamente o prognóstico de sobrevida[100,101](B). Do mesmo modo, a lesão óssea iodo-captante também está associada a uma sobrevida maior. A dose terapêutica empírica de ^{131}I recomendada varia entre 150 e 300 mCi[99](B).

Em lesões ósseas localizadas em regiões mais críticas, perto de estruturas nervosas, o edema decorrente da captação do ^{131}I pode produzir compressão nervosa, com dor ou incapacidade funcional importante[99](B). Nesses casos ou em lesões não iodo-captantes, a radioterapia externa com uso concomitante de corticosteroides deve ser considerada[100-102](B).

Procedimento local como embolização intra-arterial é considerado uma terapia paliativa para alívio de sintomas e tem melhor resultado quando combinado com radioiodoterapia ou irradiação externa. A embolização não combinada teve melhora nos sintomas clínicos, sem progressão do tumor

por 6,5 meses na média e quando combinada aumentou para 15 meses (p = 0,0146)[103](B).

Infusões periódicas de pamidronato ou zoledronato, com a intenção de inibir a atividade osteoclástica, têm sido sugeridas como tratamento paliativo de pacientes com metástases ósseas. Há diminuição da dor óssea (com p<0,0052), sem nenhuma diminuição do consumo de analgésicos e com efeitos transitórios[104](B). Com a mesma intenção de tratamento paliativo, às vezes, utilizam-se injeções de cimento[104](B).

Recomendação

Quando há metástases ósseas isoladas, estas devem ser cirurgicamente ressecadas[100](B). Nas metástases iodo-captante, doses de 150-300 mCi podem ser utilizadas[102](B).

19. Qual é a conduta em pacientes com metástases cerebrais?

Metástase cerebral é complicação rara no CDT, sendo mais frequente em pacientes idosos com doença avançada e sinaliza mau prognóstico. Pode, no entanto, ser a primeira manifestação ou a primeira metástase no curso do câncer da tireoide[100-102](B). Uma vez diagnosticada metástase cerebral por CDT, a mortalidade é de 67% e tempo médio de sobrevida de 12,4 meses[105](B)[106](C).

Exames de imagem como tomografia computadorizada sem contraste ou, preferencialmente, ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolíneo de crânio, costumam revelar de forma clara a localização e extensão da lesão. Frequentemente uma biopsia é necessária para confirmar ser uma metástase do câncer da tireoide[107](B). O tratamento inicial deve ser cirúrgico, visando à ressecção completa da metástase, que se acompanha de maior sobrevida do paciente. Para pacientes que se submetem à ressecção da metástase têm sobrevida de 16,7 meses, comparando-se com somente 3,4 meses para aqueles que não o fizeram (p < 0,05), independente de ser lesão única ou múltipla[105](B). Nenhuma evidência de benefício para sobrevida foi encontrada em radioiodoterapia, radioterapia externa ou quimioterapia[105](B).

Recomendação

As metástases cerebrais devem ser tratadas com cirurgia, pois a sua ressecção aumenta o tempo de sobrevida. Não há benefício no uso de radioterapia, radioterapia externa ou quimioterapia[105](B).

Conflito de interesse

Teixeira GV: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósios patrocinados pela empresa Johmédica.

Referências

1. 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;79:2414-23.

2. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3553-62.

3. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer 2002;94:2511-6.

4. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F, Sacchi A, Maffioli M, et al. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. Clin Chem Lab Med 2006;44:648-52.

5. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:82-7.

6. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol 2007;67:434-41.

7. Rosario PW, Purisch S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/mL determined by traditional assays? Clin Endocrinol 2008;68: 338-42.

8. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2487-95.

9. Zophel K, Wunderlich G, Kotzerke J. A highly sensitive thyroglobulin assay has superior diagnostic sensitivity for recurrence of differentiated thyroid cancer in patients undergoing TSH suppression. J Nucl Med 2006;47:552-3.

10. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3877-85.

11. Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? Eur J Nucl Med 1987;12:500-2.

12. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. [Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:867-93.

13. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg G G, Cohen O, Duntas L, et al. Post-surgical use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. Eur J Endocrinol 2005;153:651-9.

14. 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.

15. Sundram F, Robinson BG, Kung A, Lim-Abrahan MA, Bay NQ, Chuan LK, et al. Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: a report and clinical practice guideline. Thyroid 2006;16:461-9.

16. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803.

17. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20 Suppl 4:143-6.

18. Woyach JA, Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2009;16:715-31.

19. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Verlag; 2002.

20. 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.

21. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988;104:947-53.

22. 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 thorough 1989. Surgery 1993;114:1050-7.

23. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-28.

24. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 2002;26:879-85.

25. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414-24.

26. 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;15:1033-41.

27. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. Surgery 1995;118:1131-6.

28. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos SJ, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer 1998;83:1012-21.

29. Soyluk O, Selcukbiricik F, Erbil Y, Bozbora A, Kapran Y, Ozbey N. Prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 2008;31:1032-7.

30. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. Ann Surg Oncol 2007;14:730-8.

31. Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. Ann Surg Oncol 2008;15:1518-22.

32. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2892-9.

33. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. Endocr J 2009;56:177-92.

34. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:145-8.

35. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarozyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg antibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5556-75.

36. Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. J Surg Oncol 2002;79:62-9.

37. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 1998;138:249-52.

38. Sawka AM, Thephamongkhol 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;89:3668-76.

39. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnson DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:714-20.

40. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. Endocr J 1999;46:209-16.

41. Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. Arch Surg 2004;139:390-4.

42. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. Cancer 1998;83:2638-48.

43. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid 2006;16:1229-42.

44. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq 131I in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991;32:252-4.

45. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. Nucl Med Commun 2004;25:1077-81.

46. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients.J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1666-73.

47. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:765-73.

48. Remy H, Borget I, Leboulleux S, Guilabert N, Lavielle F, Garsi J, et al. 131I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. J Nucl Med 2008;49:1445-50.

49. Rosário PW, Fagundes TA, Maia FF, Franco AC, Figueiredo MB, Purisch S. Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Ultrasound Med 2004;23:915-20.

50. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. Arch Surg 2006;141:489-94.

51. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3590-4.

52. Biscolla RP, Ikejiri ES, Mamone MC, Nakabashi CC, Andrade VP, Kasamatsu TS, et al. Diagnosis of metastases in patients with papillary thyroid cancer by the measurement of thyroglobulin in fine needle aspirate. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:419-25.

53. 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.

54. David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E, et al. Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2005;15:267-73.

55. Pacini F, Agate I, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lipp P, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic 131I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4092-7.

56. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metástases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:960-7.

57. Zuijdwijk MD, Vogel WV, Corstens FH, Oyen WJ. Utility of fluorodeoxyglucose-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun 2008;29:636-41.

58. Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, Jiménez Alonso J, Villar JM, López de la Torre M, et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg Oncol 2009;16:2006-13.

59. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. J Nucl Med 2006;47:1260-6.

60. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1121-7.

61. Gutiérrez Cardo AL, Rodríguez Rodríguez JR, Borrego Dorado I, Navarro González E, Tirado Hospital JL, Vázquez Albertino R. Patients treated for differentiated thyroid cancer with negative 131I whole-body scans and elevated

thyroglobulin levels: a possible course. Rev Esp Med Nucl 2007;26:138-45.

62. Stojadinovic A, Shoup M, Nissan A, Ghossein RA, Shah JP, Brennan MF, et al. Recurrent differentiated thyroid carcinoma: biological implications of age, method of detection, and site and extent of recurrence. Ann Surg Oncol 2002;9:789-98.

63. Kobayashi T, Goto R, Ito K, Mitsumori K. Prostate cancer screening strategies with re-screening interval determined by individual baseline prostate-specific antigen values are cost-effective. Eur J Surg Oncol 2007;33:783-9.

64. Ankerst DP, Thompson IM. Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen for prostate cancer detection with high rates of biopsy verification. Arch Ital Urol Androl 2006;78:125-9.

65. Rosário P, Borges M, Reis J, Alves MF. Effect of suppressive therapy with levothyroxine on the reduction of serum thyroglobulin after total thyroidectomy. Thyroid 2006;16:199-200.

66. 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.

67. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, et al. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on L-thyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 2009 Jul 28. [Epub ahead of print]

68. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:76-81.

69. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 1987;28:1888-91.

70. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. J Nucl Med 1988;29:1790-4.

71. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1488-92.

72. Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, et al. Comparison of 18FDG-PET with

131iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. Thyroid 1997;7:327-35.

73. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptakein well-differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:91-5.

74. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1310-6.

75. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. Nucl Med Commu 2009;30:639-50.

76. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:28-38.

77. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. Thyroid 2006;16:1121-30.

78. http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/normas.asp?grupo=3

79. Sapienza MT, Willegaignon J, Ono CR, Watanabe T, Guimarães MI, Gutterres RF, et al. Radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer: radiologic impact of out-patient treatment with 100 to 150 mCi Iodine-131 activities. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53:318-25.

80. Grigsby PW, Siegel BA, Baker S, Eichling JO. Radiation exposure from outpatient radioactive iodine (131I) therapy for thyroid carcinoma. JAMA 2000;283:2272-4.

81. Pant GS, Sharma SK, Bal CS, Kumar R, Rath GK. Radiation dose to family members of hyperthyroidism and thyroid cancer patients treated with 131I. Radiat Prot Dosimetry 2006;118:22-7.

82. Barrington SF, Kettle AG, O'Doherty MJ, Wells CP, Somer EJ, Coakley AJ. Radiation dose rates from patients receiving iodine-131 therapy for carcinoma of the thyroid. Eur J Nucl Med 1996;23:123-30.

83. de Carvalho JW, Sapienza M, Ono C, Watanabe T, Guimarães MI, Gutterres R, et al. Could the treatment of differentiated thyroid carcinoma with 3.7 and 5.55 GBq of (131I)NaI, on an outpatient basis, be safe? Nucl Med Commun 2009;30:533-41.

84. Pujol P, Dures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin

supression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4318-23.

85. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 1998;8:737-44.

86. Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, et al. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4549-53.

87. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;338:297-306.

88. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1568-73.

89. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Am Coll Surg 2003;197:191-7.

90. Schlumberger M, Pacini F. Local and Regional Recurrences. In: Thyroid Tumors. 2nd ed. 2003.

91. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64:617-24.

92. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. Q J Nucl Med Mol Imaging 2004;48:12-9.

93. Fernández CA, Puig-Domingo M, Lomeña F, Estorch M, Camacho Martí V, Bittini AL, et al. Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. J Endocrinol Invest 2009;32:228-33.

94. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 2004;27:334-9.

95. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. J Surg Oncol 2003;82:10-8.

96. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997;7:273-6.

97. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to

treatment with high-dose radioactive iodine. Thyroid 2001;11:1169-75.

98. Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2001;1:103-15.

99. Do MY, Rhee Y, Kim DJ, Kim CS, Nam KH, Ahn CW, et al. Clinical features of bone metastases resulting from thyroid cancer: a review of 28 patients over a 20-year period. Endocr J 2005;52:701-7.

100. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. Cancer 2007;110:1451-6.

101. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, et al. Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. Chir Ital 2004;56:501-8.

102. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1568-73.

103. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3184-9.

104. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. Br J Cancer 2001;84:1586.

105. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3637-42.

106. Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, Georgiou E, Patakiouta F, et al. Cerebellar metastasis as first metastasis from papillary thyroid carcinoma. Endocr J 2005;52:653-7.

107. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer 2003;98:356-62.