

Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide*

Current conducts in the handling of differentiated thyroid carcinoma

Benedita Andrade Leal de Abreu¹, João Batista de Abreu², Bruna Macedo de Carvalho³, Fernanda Silva Lopes⁴

*Recebido do Hospital São Marcos e Centro Bionuclear de Diagnóstico. Teresina, PI,

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) são neoplasias de elevada incidência e bom prognóstico. Contudo, apresentam taxa de recidiva relativamente alta e controvérsias quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica. O objetivo deste estudo foi abordar as particularidades do tratamento cirúrgico e radioiodoterápico, bem como o recente uso do hormônio recombinante da tireoide humano (TSHrh) no diagnóstico, tratamento e seguimento do CDT.

CONTEÚDO: A maioria dos cânceres de tireoide são carcinomas bem diferenciados, cujo subtipo folicular e papilífero são os mais comuns. O tratamento dessas doenças consiste, em síntese, de cirurgia, seguida da ablação do tecido remanescente com radioiodoterapia (RIT) com Iodo-131 (I^{131}) e terapêutica substitutiva com levotiroxina de forma contínua. No seguimento e tratamento desses pacientes ganhou destaque atualmente o uso do TSHrh, principalmente por driblar efeitos nocivos da retirada da levotiroxina. Contudo, as estratégias diagnósticas e terapêuticas não estão completamente estabelecidas e buscam-se consensos nas sociedades nacionais e internacionais.

CONCLUSÃO: Atualmente a tireoidectomia total seguida de RIT está indicada para todos os pacientes com CDT. A RIT complementar, no entanto, é dispensada; somente para os tumores de muito baixo risco e completamente ressecados. No presen-

te momento o TSHrh mostra-se como opção segura a suspensão da levotiroxina.

Descritores: Carcinoma de tireoide, Hormônio estimulante da tireoide recombinante humano, Radioiodoterapia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The differentiated thyroid carcinoma (DTC) is a cancer with high incidence and good prognosis. However, it has relatively high recurrence rate and controversies regarding the diagnostic and therapeutic approaches. This paper deals with the particularities of surgical treatment and radioiodine therapy and the recent use of recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the diagnosis, treatment and follow-up of DTC.

CONTENTS: The most of thyroid cancers are well differentiated carcinomas, papillary and follicular subtypes are the most common. The treatment of these disorders is, in short, surgery followed by ablation of remnant tissue with radioiodine therapy (I^{131}) and replacement therapy with levothyroxine continuously. In the following and treatment of these patients gained prominence the current use of rhTSH, mainly to circumvent the harmful effects of levothyroxine withdrawal. However, the diagnostic and therapeutic strategies are not established in a concise and national and international societies seek for consensus.

CONCLUSION: Currently a total thyroidectomy followed by RIT is indicated for all patients with DTC. RIT complement, however, is not required for very low-risk tumors and completely resected. At present the rhTSH emerges as a safe option to levothyroxine withdrawal.

Keywords: Radioiodine therapy, Recombinant human thyroid-stimulating hormone, Thyroid carcinoma.

INTRODUÇÃO

A maioria dos cânceres de tireoide são carcinomas bem diferenciados, sendo o subtipo folicular e papilífero os mais comuns. Eles têm um bom prognóstico e alta taxa de sobrevida. Mesmo assim, os pacientes diagnosticados com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) e submetidos à tireoidectomia total ou quase total necessitam monitoração em longo prazo. Isso se justifica pela significativa taxa de recidiva que chega a alcançar 35% em 40 anos, ocorrendo com maior frequência nos primeiros 10 anos de pós-operatório¹⁻³.

O tratamento dessa doença consiste, em síntese: de cirurgia, seguida da ablação do tecido remanescente com tratamento iodote-

1. Médica Nuclear Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP); Professora Doutora Adjunta da Faculdade de Ciência Médicas da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Filiada à Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares; Sociedade Brasileira de Radiologia; *European Association of Nuclear Medicine and American Society of Nuclear Medicine*. Teresina, PI, Brasil

2. Médico Nuclear do Centro Bionuclear de Diagnóstico. Teresina, PI, Brasil

3. Graduanda de Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Teresina, PI, Brasil

4. Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, PI, Brasil

Apresentado em 01 de março de 2011

Aceito para publicação em 16 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Benedita Andrade Leal de Abreu

Rua Desembargador Pires de Castro, 489 – Sul

64001-390 Teresina, PI.

Fone: (86) 3222-5524

E-mail: beneditabreu@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

rápico (I^{131}) e terapêutica substitutiva com levotiroxina de forma contínua. Realiza-se, então, a monitoração em longo prazo utilizando a dosagem da tiroglobulina sérica e/ou pesquisa de corpo inteiro (PCI), com iodo radioativo (I^{131}). Estes procedimentos são realizados rotineiramente em estado de hipotireoidismo pela descontinuidade da tiroxina para elevação do TSH⁴⁻⁶.

Nem todas as estratégias diagnósticas e terapêuticas no CDT estão 100% estabelecidas, daí resultam os encontros e congressos multidisciplinares frequentes na tentativa da busca de soluções consensuais, que são também orientadas pelas sociedades especializadas nacionais e internacionais⁷⁻⁹.

O objetivo deste estudo foi abordar alguns aspectos do seguimento e tratamento do CDT, como o melhor tipo de cirurgia a ser realizada, a indicação de radioiodoterapia e o papel do TSH recombinante no tratamento e seguimento desses pacientes.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de nódulos tireoidianos palpáveis é de aproximadamente 5% nas mulheres e de 1% nos homens. Ao estudo com ultrassonografia essa prevalência vai a níveis de 19% a 67% em indivíduos selecionados aleatoriamente, sendo maior a incidência nas mulheres². A importância clínica de diagnosticar nódulos tireoidianos está na necessidade de excluir neoplasia maligna, que ocorre em 5% a 15% dos casos de nódulos, variando segundo a idade, sexo, história de exposição à radiação e história familiar^{9,10}.

Os cânceres tireoidianos são classificados em: carcinomas diferenciados (papilífero e folicular), não diferenciados (anaplásico) e medulares, sendo que os mais frequentes são os carcinomas papilíferos, seguidos pelos foliculares. Os CDT respondem por 90% de todas as neoplasias da tireoide^{2,10}.

Dentre as neoplasias de tireoide o prognóstico geralmente é bom para os pacientes com CDT tratados adequadamente. É válido ressaltar que os carcinomas anaplásicos (indiferenciados) da tireoide não apresentam tal comportamento evolutivo e exibem alta letalidade^{6,10,11}.

Estima-se uma sobrevida global de 95% para carcinomas papilíferos, de 77% em 10 anos para carcinomas foliculares, de 85% em 10 anos para os carcinomas medulares com linfonodos negativos e de apenas 40% para aqueles que apresentam invasão ganglionar^{6,10,11}. Alguns casos apresentam-se com doença agressiva, desafiando o conhecimento atual e ilustrando a complexidade do seu manuseio^{9,12,13}.

Coeli e col.¹¹, analisando os dados dos registros de Base Populacional na publicação "Câncer no Brasil"¹⁴, avaliaram que os dados apontam para uma diminuição da mortalidade por câncer de tireoide no Brasil ao longo dos últimos 20 anos em ambos os sexos. Os autores inferem que a causa dessa tendência de diminuição seria um possível aumento da sobrevida dos casos ao longo do período analisado.

Cada paciente com CDT deve ser avaliado quanto a sua classificação de risco. Esse conceito é de fundamental importância para o planejamento cirúrgico e para definir a melhor proposta no acompanhamento desse paciente. Vale enfatizar que a classificação de risco é um conceito dinâmico e deve ser revista após a cirurgia e a cada retorno do paciente⁹.

TIREOIDECTOMIA E RADIOIODOTERAPIA

De uma maneira geral, pode-se dizer que a tireoidectomia total ou quase total é o tratamento recomendado para todos os tipos de carcinomas diferenciados da tireoide. Entretanto, a *American Thyroid Association*⁸, assim como a *European Thyroid Cancer Task Force*⁷, admite lobectomia para pacientes com tumores papilíferos menores que 1 cm, únicos e isolados, sem acometimento linfonodal, considerados pacientes de muito baixo risco^{9,10}.

Santra e col.¹⁵ compararam a lobectomia seguida de ablação do lobo remanescente com tireoidectomia total seguida de RIT. Verificou-se que após a segunda dose de I^{131} as taxas de sucesso foram semelhantes e que em 5 anos não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida livre de doença e mortalidade entre ambos os grupos. Os autores foram taxativos em concluir que a ablação lobar por radioiodoterapia é um método seguro, efetivo e de menor custo comparada a tireoidectomia total seguida de radioiodoterapia.

O Consenso Brasileiro, no entanto, recomenda a tireoidectomia total como a melhor opção para todos os pacientes, independentemente do tamanho inicial do tumor. O Consenso entende que, atualmente, nenhum fator clínico, cirúrgico, anatomopatológico, laboratorial ou molecular é capaz de prever com segurança que o comportamento terá o tumor. Além disso, tireoidectomia total no momento do diagnóstico elimina a necessidade de eventual reintervenção cirúrgica (para totalização) e possibilita o seguimento do paciente através da dosagem sérica da tiroglobulina (Tg)⁷.

Embora o principal objetivo da ablação com radioiodo seja destruir o tecido tireoidiano normal, muitos trabalhos documentam a capacidade da radioiodoterapia em diminuir as recorrências pela possibilidade de destruir depósitos microscópicos de câncer da tireoide. As recidivas locais de câncer também são mais baixas após a RIT¹⁶.

Discute-se a indicação da RIT quando se trata pacientes de baixo risco, por terem dados divergentes na literatura, variando de nenhum impacto nas recidivas até redução na mortalidade¹⁶. Segundo o Consenso Brasileiro, a RIT está indicada em todos os pacientes submetidos à tireoidectomia total, exceto nos casos de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa), nível de recomendação B⁹. Todavia, metanálise recente mostrou benefício da RIT na redução de recidivas em pacientes de baixo risco¹⁷. Existem também controvérsias com respeito à dose ótima de I^{131} a ser administrada e o cálculo dessas doses¹³.

CONTROLE EVOLUTIVO E NÍVEIS DE TIREOGLOBULINA (Tg)

Após a tireoidectomia total para tratamento do CDT é comum a presença de tecido residual concentrante de radioiodo no leito tireoidiano. Essa captação tecidual remanescente produz Tg, reduzindo a sensibilidade da pesquisa de corpo inteiro (PCI) e as dosagens séricas da Tg para detectar o carcinoma recidivante^{5,6}.

Tamília e col.¹⁸ levantaram os níveis séricos de tiroglobulina como marcadores da agressividade tumoral e preditores da necessidade de iodoterapia adicional para pacientes com carcinoma papilífero da tireoide. A maioria dos pacientes (78%) que

participou do estudo experimentou uma ablação bem sucedida com 30 mCi de I^{131} de baixa-atividade. Porém o risco de falha da iodoterapia aumentou para pacientes com níveis elevados de Tg, de pelo menos 6 g [MU] / l, estipulados previamente a ablação. O Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda para o seguimento do CDT a dosagem da Tg/TgAb (Tireoglobulina/Anticorpo Anti-Tireoglobulina), a PCI pós-RIT e ultrassom cervical, marcadores valiosos para detecção de doença metastática ou residual. Para aumentar a sensibilidade da Tg torna-se necessário elevar os níveis séricos do TSH, o que pode ser feito com a interrupção da levotiroxina ou com uso do TSH exógeno recombinante humano (TSHrh), mais recente e preferencial. Para CDT de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa) pode-se mesmo valer-se do acompanhamento apenas com Tg/TgAb e ultrassom cervical¹.

A obtenção de níveis elevados de TSH também é necessária no preparo para RIT e antes da realização das PCI ou outros exames de localização como a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Rotineiramente isso é feito pela suspensão da levotiroxina por 3 a 4 semanas, o que resulta em sintomas de hipotireoidismo. Esta condição leva a piora da qualidade de vida, afastamento das atividades, agravamento das doenças associadas e possibilidade de crescimento tumoral; devido à exposição prolongada ao TSH elevado que favorece a proliferação celular^{1,13,16,19}.

USO DOTSH RECOMBINANTE (TSHrh)

Uma abordagem alternativa, que começou a ser utilizada há aproximadamente uma década é a administração do TSHrh. A sua utilização dispensa assim a descontinuidade do hormônio tireoidiano, o que poupa o paciente dos efeitos indesejáveis do hipotireoidismo^{3,20}. O protocolo de administração recomendado consiste na aplicação de doses intramusculares de 0,9 mg de TSHrh a cada 24h por dois dias consecutivos. No dia seguinte após a última injeção administra-se a dose oral de I^{131} . Numa etapa seguinte colhem-se as imagens da PCI, quatro a sete dias após a administração do Iodo. Para a dosagem de Tg/TgAb, a coleta de sangue é realizada 3 dias após a última injeção de TSHrh^{3,6,9,13}. Vários estudos avaliaram a eficácia e a segurança do TSHrh: antes da realização da PCI, no seguimento com dosagem dos níveis de Tg sérica e no preparo dos pacientes com CDT para o tratamento ablativo de remanescentes do leito cervical ou terapia das metástases^{20,21}. Os efeitos colaterais mais comuns após a administração de TSHrh foram náusea, cefaleia e bócio. Os casos de alergia foram raros^{3,6,9,13,22}.

Embora estudos iniciais tenham mostrado uma vantagem do hipotireoidismo em relação ao TSHrh na realização da PCI com I^{131} , os estudos de Haugen mostraram concordância da PCI com TSHrh em 80% dos casos. Em 16% dos casos a varredura foi melhor com a suspensão da levotiroxina e em 5% dos casos a PCI foi melhor com o TSHrh^{20,23}.

A eficácia do TSHrh como estimulante da Tg em pacientes com remanescentes normais ou metástases de CDT foi avaliada em uma série de pesquisas. Robbins e col.¹³ revelaram que a sensibilidade da Tg nos pacientes estimulados com TSHrh foi de 86%, enquanto no grupo preparado com suspensão de levotiroxina a

sensibilidade da Tg foi 79%. Mazzaferri e Massoll¹² em revisão de oito estudos envolvendo 784 pacientes considerados de baixo risco mostraram que a Tg estimulada com TSHrh apresentou sensibilidade de 91% e valor preditivo positivo de 99%.

Rosário e Xavier²⁴ avaliaram a eficácia do TSHrh na ablação de remanescentes da tireoide em comparação com a retirada da levotiroxina em 102 pacientes com CDT de baixo risco. Foram considerados de baixo risco os indivíduos submetidos à tireoidectomia total, com tumor menor que 4 cm, sem invasão extracapsular, sem metástases linfonodais e com TgAb negativo. Concluiu-se que o I^{131} de baixa atividade após TSHrh é efetivo para ablação de remanescentes da tireoide nesses pacientes. Robbins e col.²³ num estudo retrospectivo mostraram que o grupo de pacientes preparados com hipotireoidismo teve sucesso de ablação em 80,9%, utilizando uma dose média de 129 mCi, enquanto no grupo de pacientes estimulados com TSHrh o sucesso foi de 84,4% com dose de 110 mCi. Wang, Roman e Sosa²² enfatizaram a superioridade do TSHrh na qualidade de vida dos pacientes.

Nos pacientes com lesões metastáticas não identificáveis após doses terapêuticas está indicada a tomografia por emissão de pósitrons (PET-FDG)¹⁸. O emprego do TSHrh aumenta a sensibilidade do PET na detecção destas alterações por estimular a célula tumoral a participar do metabolismo da glicose, tornando o I^{131} mais avidamente captado por esses tumores indiferenciados^{6,20,25}. O uso de TSHrh no tratamento de invasão locoregional ou metástases à distância não está oficialmente aprovado, porém existem evidências clínicas de boa resposta da RIT pós estímulo com TSHrh. No entanto, o Consenso Brasileiro recomenda a indicação de TSHrh, com essa finalidade, em pacientes que não atingem níveis adequados de elevação do TSH endógeno, como em portadores de hipopituitarismo, em pacientes idosos ou quando há risco de crescimento tumoral com compressão de estruturas nobres devido à exposição prolongada ao estímulo⁹.

Outras aplicações para o TSHrh seriam evitar o agravamento de importantes comorbidades pré-existentes como doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica e doenças cerebrais isquêmicas. Nos pacientes em que existe baixa tolerância ao hipotireoidismo e naqueles cujo atraso no tratamento pode influenciar de modo significativo o prognóstico, o TSHrh surge como primeira escolha⁹.

CONCLUSÃO

O CDT é uma doença multidisciplinar, onde médicos clínicos, endocrinologistas, patologistas, cirurgiões e médicos nucleares estão envolvidos e o consenso é uma busca constante. A tireoidectomia total é atualmente recomendada como a melhor opção para todos os pacientes com CDT, independentemente do tamanho inicial do tumor. A RIT está indicada em todos os pacientes submetidos a tireoidectomia total, exceto nos casos de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa). O TSHrh tem sido cada vez mais utilizado na abordagem diagnóstica e no seguimento do câncer de tireoide, bem como no preparo para terapia com I^{131} seja para ablação de remanescentes ou na presença de tecidos metastáticos. Contribui assim para melhorar a efetividade da terapia, tornando-se uma alternativa confiável para a retirada da levotiroxina e evitando-se a morbidade do hipotireoidismo.

REFERÊNCIAS

1. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):867-93.
2. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
3. Rosário PW, Fagundes TA, Purisch S, et al. TSH Recombinant TSH in ablative therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(3):350-8.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109-42.
5. Resende M, Corbo R, Vaisman M. Indicações para o uso do TSH recombinante humano. *Rev Soc Bras Clin Med* 2008;6(1):34-9.
6. Graf H, Paz-Filho G. Recombinant human TSH use in differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):806-12.
7. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
9. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):867-93.
10. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1428-32.
11. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, et al. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(4):503-9.
12. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9(4):227-47.
13. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11(9):865-9.
14. Brasil. Ministério da Saúde/SAS/INCA. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2003. p. 3.
15. Santra A, Bal S, Mahargan S, et al. Long-term outcome of lobar ablation versus completion thyroidectomy in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2011;32(1):52-8.
16. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-631.
17. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3668-76.
18. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2011;32(3):212-20.
19. Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses. *Thyroid* 2008;18(5):509-16.
20. Moog F, Linke R, Manthey N, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41(12):1989-95.
21. 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(13):888-96.
22. Wang TS, Roman SA, Sosa JA. Differentiated thyroid cancer: an update. *Curr Opin Oncol* 2011;23(1):7-12.
23. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. A retrospective review of effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002;43(11):1482-8.
24. Rosario PW, Xavier AC. Recombinant human thyroid stimulating hormone in thyroid remnant ablation with 1.1 GBq 131Iodine in low-risk patients. *Am J Clin Oncol* 2011; [Epub ahead of print]
25. Petrich T, Börner AR, Otto D, et al. Influence of rsTSH on 18F] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(5):641-7.