

Valor da Varredura Com Radioiodo em Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide de Moderado / Alto Risco Com Tireoglobulina (Sem Tiroxina) Indetectável Após o Tratamento Inicial

artigo original

*Pedro Wesley S. Rosário
Ludmilla David Cardoso
Tales Alvarenga Fagundes
Janice Sepúlveda Reis
Frederico F. Ribeiro Maia
Saulo Purisch*

Departamento de Tireóide, Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG.

*Recebido em 13/11/03
Revisado em 13/01/04 e 05/03/04
Aceito em 15/03/04*

RESUMO

Avaliamos 92 pacientes sem anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb) com nível de tireoglobulina (Tg) após suspensão de levotiroxina, indetectável (<1ng/ml) 6 a 12 meses após a terapia inicial, e que foram considerados de moderado / alto risco para recorrência pelos critérios: idade ≥ 45 anos; tumor maior que 1,5cm; metástases para linfonodos em 43 (46,7%), invasão extratireoideana local em 26 (28,2%) ou metástases distantes em 23 (25%). A varredura de controle foi negativa em 78,2% dos casos e apresentava captação apenas cervical nos demais. Os casos com captação em leito tireoideano, sem recorrência tumoral evidente, não receberam radioiodo e, após 1 ano, a Tg permaneceu indetectável em todos. Em 4/13 não houve captação na nova varredura. Em oposição, mesmo na ausência de captação e com níveis indetectáveis de Tg, 7 pacientes com recorrência diagnosticada pelo ultra-som (US) foram tratados cirurgicamente. US apresentou sensibilidade de 92,8% para doença loco-regional. Este estudo sugere que, mesmo pacientes de moderado / alto risco com TgAb e Tg (sem T₄) indetectáveis após a terapia inicial, não requerem varredura com radioiodo e os mesmos podem ser avaliados por US cervical. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/3:384-388**)

Descritores: Carcinoma de tireóide; Tireoglobulina; Varredura

ABSTRACT

Usefulness of Radioiodine Scanning in Patients with Moderate / High Risk Differentiated Thyroid Carcinoma in Whom Thyroglobulin after Thyroxin Withdrawal is Undetectable After Initial Treatment.

We selected 92 patients without antithyroglobulin antibodies (TgAb), in whom thyroglobulin (Tg) after L-thyroxin withdrawal was undetectable (<1ng/ml) 6-12 months after initial therapy and who were considered to be at moderate / high risk for recurrence by this criteria: age ≥ 45 years; tumor size >1.5cm; and lymph nodes metastases in 43 (46.7%), local invasion in 26 (28.2%) or distant metastases in 23 (25%). Control whole-body scanning was negative in 78.2% of the cases and showed cervical uptake in the others. Cases presenting thyroid bed uptake in the absence of tumor recurrence did not receive radioiodine and Tg remained undetectable one year after the initial evaluation in all. Cervical uptake was not observed in 4/13 cases on repeated scan. In contrast, even in the absence of uptake and with undetectable Tg, 7 patients with recurrence confirmed by ultrasound (US) received surgical treatment. US showed 92.8% sensitivity for the detection of local-regional disease. The present study suggests that even moderate / high-risk patients without TgAb and with undetectable Tg levels (off T₄) do not require radioiodine scanning after initial treatment and can be evaluated by cervical US. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/3:384-388**)

Keywords: Thyroid carcinoma; Thyroglobulin; Radioiodine scan

O TRATAMENTO INICIAL DO CARCINOMA diferenciado de tireóide consiste de tireoidectomia total seguida da ablação de remanescentes tireoideanos com iodo radioativo (1-4). O seguimento após a terapia inicial é feito tradicionalmente com tireoglobulina (Tg) sérica e varredura de corpo inteiro com radioiodo, com a primeira avaliação geralmente sendo feita após 6 meses a 1 ano. A Tg é um marcador altamente sensível de persistência ou recorrência tumoral, especialmente quando dosada durante hipotireoidismo (5-8) ou após estímulo com TSH recombinante (8). Outro fator importante contribuindo para sensibilidade da Tg é o imunoenensaio usado, que deve ser capaz de detectar baixas concentrações deste marcador. Além disso, a dosagem da Tg fica significativamente comprometida na presença de anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb) (9). Portanto, na ausência de TgAb dosada com TSH elevado e considerando valores de corte baixos, a Tg baixa ou indetectável poderia excluir persistência ou recorrência tumoral.

Consenso existe que a varredura com radioiodo depois da terapia inicial pode ser dispensada em pacientes de baixo risco com Tg estimulada indetectável e sem sinais clínicos de recorrência (10-13). O objetivo deste estudo foi avaliar se este conceito se aplica também em pacientes de moderado / alto risco.

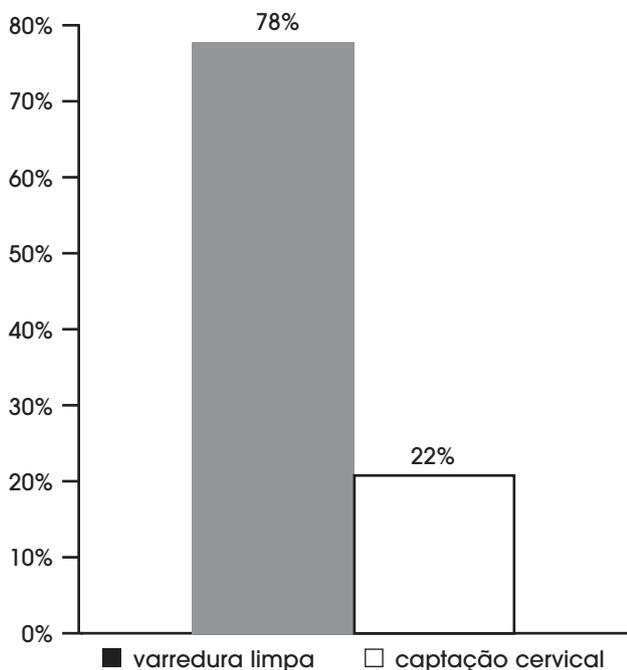


Figura 1. Resultado da varredura de corpo inteiro com radioiodo em pacientes com Tg em hipotireoidismo <1ng/ml, 6 meses a 1 ano após a terapia inicial.

PACIENTES E MÉTODOS

Nós avaliamos 92 pacientes (62 mulheres e 30 homens) com carcinoma diferenciado de tireóide (55 carcinoma papilífero e 37 folicular) com 45 anos ou mais de idade (variando de 45 a 81 anos, média \pm DP de $57 \pm 8,5$ anos) atendidos em nosso serviço até fevereiro de 2003, submetidos a tireoidectomia total, seguida de ablação com radioiodo (100 a 200mCi); com tumor primário com mais de 1,5cm de diâmetro e classificados inicialmente em estadiamento II (metástases para linfonodos) (n = 43), III (invasão extratireoideana local) (n = 26) ou IV (metástases distantes) (n = 23) e que, na avaliação de controle, 6 meses a 1 ano após a terapia inicial, não apresentavam sinais clínicos de recorrência. Selecionamos os que apresentavam Tg < 1ng/ml em hipotireoidismo (TSH > 30mUI/l), na ausência de anticorpos anti-tireoglobulina. Esses casos foram avaliados com varredura de corpo inteiro com radioiodo; e outros métodos de imagem (radiografia, ultra-som, tomografia e varredura com sestamibi) e confirmação com punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e/ou biópsia excisional em casos selecionados.

Tireoglobulina foi mensurada por imunoenensaio radiométrico (ELSA – hTG, CIS Bio International, France) com sensibilidade funcional de 0,8ng/ml, com valor de referência estabelecido pelo laboratório variando de 3 a 42ng/ml. Todos os pacientes apresentavam TSH > 30mUI/l no momento da dosagem da Tg. Anticorpos anti-tireoglobulina foram determinados por ensaio quimioluminescente (Chemiluminescent ICMA, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA) com limite de detecção de 1IU/ml e referência até 2IU/ml. Estes anticorpos estavam ausentes nos pacientes selecionados.

Varredura de corpo inteiro com iodo foi realizada com dose traçadora de 5mCi de iodo ¹³¹ após suspensão de T₄ por até 6 semanas e prescrição de dieta hipoiódica durante duas semanas antes do exame. Imagens anteriores e posteriores de corpo inteiro foram obtidas 72h após a administração do iodo. Varredura pós-dose foi realizada sete dias após a dose ablativa (100mCi a 200mCi) seguindo o mesmo procedimento anterior. Os resultados foram classificados como negativo, captação cervical (central, lateral ou oblíqua) e metástases distantes. Outros métodos de imagem usados para definir o status da doença foram o ultra-som cervical, radiografia e tomografia de tórax e mediastino sem contraste, e varredura com sestamibi.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

RESULTADOS

Apenas captação cervical com ou sem atividade mediastinal na varredura pós-dose ablativa foi vista em 75% dos casos e captação distante nos outros 25%.

Nenhum paciente apresentava alteração no exame da região cervical no momento da avaliação de controle, 6 meses a 1 ano após a terapia inicial. A varredura com radioiodo foi negativa em 78,2% dos pacientes com Tg em hipotireoidismo < 1ng/ml e captação cervical foi observada nos demais (21,8%) (figura 1). Nenhuma metástase distante foi detectada na varredura ou por outros métodos de imagem.

Persistência de doença local foi diagnosticada em 14 pacientes, sete com varredura positiva (captação cervical lateral) e os demais com varredura limpa e diagnosticados pelo ultra-som, que foi positivo em 13/14 casos com doença cervical (sensibilidade 92,8%) (figura 2). Os casos com linfonodos alterados

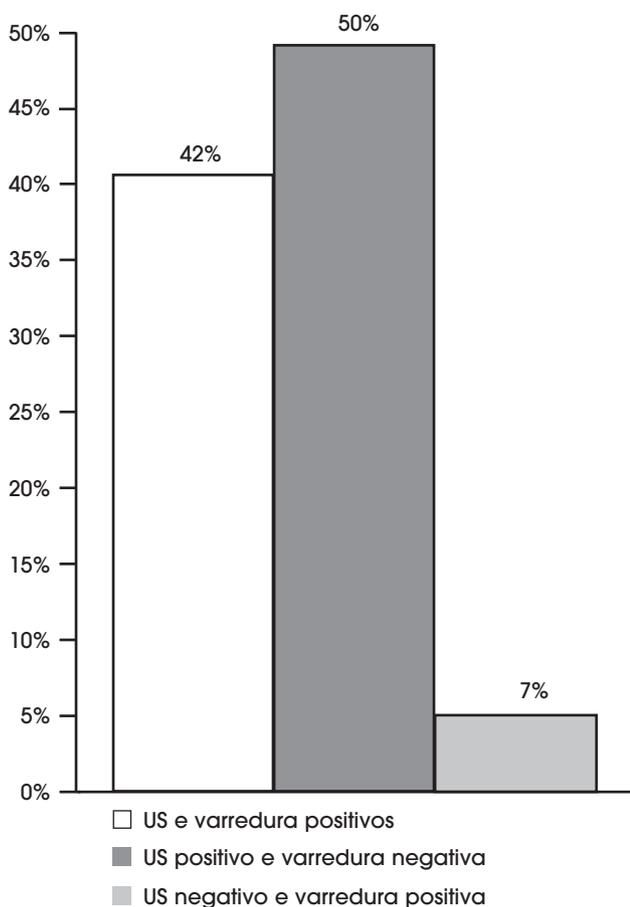


Figura 2. Resultado da varredura de corpo inteiro com radioiodo e US nos pacientes com Tg < 1ng/ml e doença loco-regional.

no US cervical foram submetidos à PAAF e biópsia excisional se PAAF inespecífica; e aqueles com remanescentes visíveis no US foram reoperados. Foram 12 casos confirmados histologicamente de metástases para linfonodos cervicais e 2 de doença no leito tireoideano. Mesmo na ausência de captação na varredura e com Tg indetectável, 7 pacientes com doença diagnosticada por US foram tratados com cirurgia.

Os 13 pacientes que apresentaram captação cervical em leito tireoideano na varredura e que não tinham evidências de doença pelo US não receberam tratamento. Após 1 ano, todos permaneciam com Tg indetectável e, surpreendentemente, 4/13 tinham nova varredura limpa (figura 3) e continuavam sem doença aparente.

DISCUSSÃO

Excluindo a interferência de TgAb (9), usando um ensaio de alta sensibilidade (5,7) e realizando a dosagem com TSH elevado (5-8), uma Tg indetectável torna improvável a presença de doença. Isso levou à recente recomendação de que métodos adicionais sejam dispensados se após estímulo com TSH recombinante ou em hipotireoidismo a Tg for negativa em pacientes de baixo risco após a terapia inicial (12). Em pacientes de

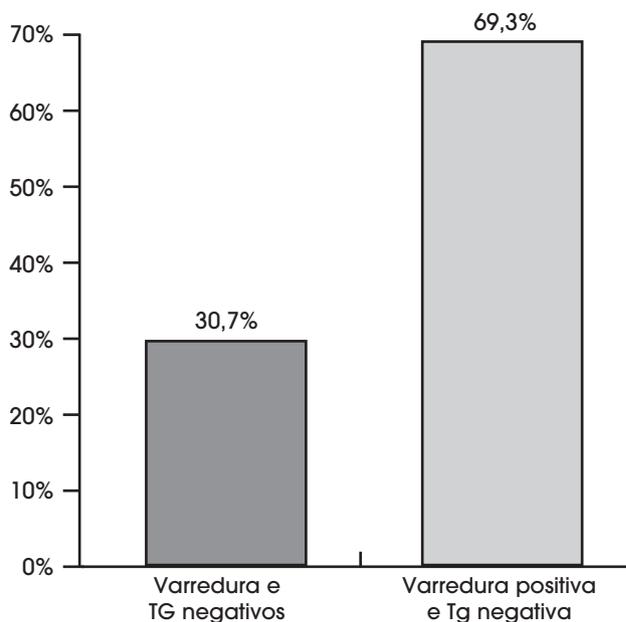


Figura 3. Resultado da Tg e varredura de corpo inteiro com radioiodo 1 ano após a avaliação inicial nos pacientes com Tg < 1ng/ml e captação cervical sem doença evidente e não tratados com radioiodo.

moderado ou alto risco, nosso estudo demonstrou que 14 de 92 casos (15,2%) com Tg estimulada < 1ng/ml apresentavam recidiva cervical. Robbins e cols. (13) também mostraram que a Tg estimulada com TSH recombinante com corte de 2ng/ml falhou em detectar metástases em pacientes de não baixo risco (cerca de 15% dos casos com Tg < 2ng/ml tinham doença evidente). Outras publicações também confirmam a limitação da Tg isoladamente no diagnóstico de recidiva, sobretudo recorrência cervical. Frasoldati e cols. (14) encontraram 43,2% dos casos de recidiva no pescoço com Tg estimulada < 2ng/ml e a frequência de pacientes com recorrência ou persistência tumoral não identificados pela Tg sérica em outros estudos foram de 17% (15), 15% (16), 14% com TSH recombinante e 21% com hipotireoidismo em um mesmo estudo (17), sendo metástases linfonodais ou muito pequenas fatores associados a uma Tg indetectável (7,15). Como a varredura diagnóstica tem menor sensibilidade para metástase cervical (8,14,16,18-22), não nos parece interessante sua recomendação nos pacientes com Tg estimulada < 1ng/ml. Neste estudo, apenas 50% dos casos com doença persistente e Tg negativa apresentaram varredura positiva. Em oposição, o US tem grande sensibilidade na identificação de metástases cervicais (14,16,18,22), e, em nossa série, os casos com Tg e varredura negativos foram detectados por este método, mais acessível, sem riscos, de menor custo e que não exige preparo como a varredura com radioiodo. Por isso, US cervical nos casos com Tg < 1ng/ml nos parece ideal ao invés da Tg isoladamente ou combinada à varredura (14,16,18,22).

Quanto aos casos com Tg negativa e varredura com captação em leito tireoideano sem doença aparente por outros métodos de imagem, a boa evolução, mesmo sem tratamento, já havia sido demonstrada para casos de baixo risco por Cailleux (10) e Pacini (11). Apesar do curto seguimento de um ano, nenhum paciente evoluiu para recorrência evidente, permanecendo todos com Tg indetectável. Quatro de 13 negataram a varredura, o que não conseguimos explicar claramente, mas um efeito tardio da terapia ablativa ou tratamento supressivo crônico e mesmo o efeito terapêutico da dose de 5mCi (23) podem ter contribuído para limpar a varredura.

Considerando os seguintes pontos: ausência de metástases distantes em pacientes com Tg estimulada indetectável; boa evolução de pacientes com captação em leito tireoideano na varredura sem doença evidente por outros métodos; que o tratamento está indicado mesmo para os casos com varredura limpa com doença evidente; e que o US é mais sensível que a varredura

para doença cervical, nós sugerimos que pacientes com Tg estimulada indetectável, mesmo não baixo risco, podem ser dispensados da varredura. Mas devem ser obrigatoriamente investigados por outros métodos de imagem, como US cervical, considerando que um número não desprezível destes pacientes apresentam doença loco-regional. Mais estudos envolvendo pacientes de alto risco e com tempo acompanhamento mais longo são necessários para estabelecermos esta recomendação como consensual.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-306.
3. 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.
4. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. Well-differentiated thyroid carcinoma and the results of various modalities of treatment. A retrospective review of 1599 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:714-20.
5. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. **Thyroid** 1999;9:435-41.
6. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:98-105.
7. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Endocrinol** 1998;138:249-52.
8. 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.
9. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. 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.
10. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:175-8.

11. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131 I-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1499-501.
12. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1433-41.
13. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by self, to monitor for residual thyroid carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3242-7.
14. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 2003;97:90-6.
15. Muller-Gartner HW, Schneider C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer. **Cancer** 1988;61:976-81.
16. 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.
17. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal is comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:619-25.
18. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iacconi P, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. **Thyroid** 1995;5:25-8.
19. Sriprapaporn J, Toopmongkol C, Satayaban B, Chantamoon N. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **Ann Acad Med Singapore** 2002;31:195-8.
20. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ono Y, Takahashi K, Nakano S, Satoh K, et al. Comparison of 99m Tc-tetrofosmin with 201 Tl and 131 I in the detection of differentiated thyroid cancer metastases. **Nucl Med Commun** 2000; 21:917-23.
21. Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1999;38:352-6.
22. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131 I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. **Eur J Endocrinol** 2003;148:19-24.
23. Bajen MT, Mane S, Munoz A, Garcia JR. Effect of a diagnostic dose of 131 I on post surgical thyroid remnants. **J Nucl Med** 2000;41:2038-42.

Endereço para correspondência:

Pedro Wesley Souza do Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa da Clínica
de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av. Francisco Sales 1111, 5° andar, Ala D
30150-221 Belo Horizonte, MG
e.mail: cepcem.bhz@terra.com.br