

# *Manifestações Clínicas e Diagnóstico de Metástases Distantes de Carcinoma Diferenciado de Tireóide Após a Terapia Inicial*

**artigo original**

## **RESUMO**

Avaliamos 58 pacientes com metástases distantes de carcinoma de tireóide diagnosticadas após a terapia inicial. Metástases linfonodais na apresentação inicial foram verificadas em 65%. Todas as metástases linfonodais, 90% das pulmonares e apenas 25% das metástases ósseas eram assintomáticas. Radiografia revelou metástases líticas em todos os casos com acometimento ósseo; foi normal em 39,6%, mostrou micrometástases em 34,5% e macrometástases em 25,8% nos pacientes com doença pulmonar. A tireoglobulina (Tg) em uso de tiroxina foi detectável (> 1ng/ml) em todos sem anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb), > 5ng/ml em 90% e > 10ng/ml em 80% e, após a suspensão da terapia, > 5ng/ml em 100% e > 10ng/ml em 94%. Nos pacientes com TgAb (13,8%), Tg foi indetectável em metade. Varredura diagnóstica com 5mCi de iodo 131 foi positiva em 83% e 77,6% dos pacientes com metástases ósseas e pulmonares, respectivamente e após dose ablativa, a sensibilidade foi de 100 e 93%. Dos pacientes com varredura diagnóstica negativa, 85% tinham metástases pulmonares visíveis na radiografia. Concluímos que a Tg é o método mais sensível, seguro e de menor custo no seguimento de câncer diferenciado de tireóide, e reforçamos a administração direta de uma dose ablativa de radioiodo com realização de varredura pós-dose quando a Tg estiver elevada. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:861-866)

**Descritores:** Diagnóstico de câncer tireoidiano; Metástases; Tireoglobulina

## **ABSTRACT**

### **Clinical Manifestations and Diagnosis of Distant Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma After Initial Therapy.**

We studied 58 patients with distant metastases of differentiated thyroid carcinoma diagnosed after initial therapy. Lymph node metastases were observed in 65% of the patients on initial presentation. All lymph node metastases, ninety percent of the lung metastases and only 25% of the bone metastases were asymptomatic. Radiography revealed lytic metastases in cases of bone involvement, was normal in 39.6% of the patients, and showed micrometastases in 34.5% and macrometastases in 25.8% of the patients with lung disease. Thyroglobulin (Tg) under thyroxine use was detectable in all patients without antibodies at a cut-off > 1ng/ml, in 90% at > 5ng/ml and in 80% at > 10ng/ml, and after thyroxine withdrawal in 100% at a cut-off > 5ng/ml and in 94% at > 10ng/ml. In the case of patients with antibodies (13.8%), Tg was undetectable in half of them. Diagnostic scanning was positive in 83 and 77.6% of the patients with bone and lung metastases, respectively. After ablative therapy, the sensitivity was 100 and 93%, respectively. Eighty-five percent of patients with a negative diagnostic scan had lung metastases visible on radiographs. The determination of serum Tg is the best method in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Elevated Tg levels suggest the presence of metastases,

*Pedro Wesley S. do Rosário  
Álvaro Luís Barroso  
Eduardo L. Padvão  
Leonardo Lamego Rezende  
Ludmilla David Cardoso  
Saulo Purisch*

*Departamento de Tireóide da  
Clínica de Endocrinologia e  
Metabologia; e Serviço de  
Medicina Nuclear da  
Santa Casa de  
Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 15/01/04  
Revisado em 22/06/04  
Aceito em 23/06/04*

indicating the need for ablative therapy with post-treatment scanning, which might reveal non-apparent metastases. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:861-866**)

**Keywords:** Thyroid cancer diagnosis; Metastases; Thyroglobulin

**A** PRESENÇA DE METÁSTASES DISTANTES em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide está associada a uma maior mortalidade (1,2). Lesões extracervicais representam até 30% das recidivas (1) e são, em sua maioria, pulmonares e menos comumente ósseas (1-3). Recomenda-se o tratamento cirúrgico sempre que possível (4,5), havendo, ainda, a possibilidade da terapia ablativa (3,6), radioterapia externa (3,6,7) e, no caso de carcinoma pouco diferenciado, até mesmo quimioterapia (8-10). Os casos que alcançam remissão com o tratamento apresentam uma sobrevida maior que aqueles não responsivos (3). Desta forma, considerando a frequência, a possibilidade de tratamento e o impacto deste na sobrevida, o diagnóstico precoce de metástases distantes torna-se importante no seguimento dos pacientes com carcinoma de tireóide (11).

A tireoglobulina sérica é o exame de maior sensibilidade para metástases distantes (1-3,12,13), mas é limitado na presença de anticorpos anti-tireoglobulina (TgAc), que pode causar resultados falsamente diminuídos (14,15) e, nos raros casos em que não se eleva (16,17), conseqüente a menor diferenciação do tumor. Para alcançarmos maior sensibilidade, é necessário que a dosagem seja feita em hipotireoidismo (12,18) associado a considerável morbidade (12,19) ou após estímulo com TSH recombinante (12,13).

A varredura de corpo inteiro com baixas doses de iodo <sup>131</sup>I (2 a 5mCi) pode localizar as metástases em pacientes com Tg elevada ou mesmo diagnosticar os raros casos de metástases distantes com Tg baixa, mas que preservam a capacidade de captação (16,17). Além disso, permite o cálculo da dose necessária para alcançarmos a ablação completa (20,21). No entanto, a sensibilidade é limitada pela baixa dose traçadora (22) e por metástases não iodocaptantes (23). Isso, somado ao fato da recomendação de tratamento ablativo em pacientes com Tg elevada (> 10ng/ml após suspensão de tiroxina ou > 5ng/ml após TSH recombinante), mesmo com varredura negativa (4,24-26), tem posto em questionamento o valor deste exame em pacientes com Tg aumentada, indicando-se a terapia ablativa independente da varredura diagnóstica com a realização apenas da varredura pós-dose (4,24-26), mais sensível que aquela com baixas doses (22,23) e

preditora de resposta ao radioiodo (3,27,28).

Outros radiotraçadores como Sestamibi e Fluor-deoxiglicose (FDG) apresentam vantagens sobre o iodo: não necessitam de preparo com dieta hipoiódica, dispensam a necessidade de hipotireoidismo, fornecem imagens tecnicamente superiores e em menos tempo, são mais sensíveis (FDG-PET). Apesar dos promissores resultados, especialmente com o FDG, estes agentes ainda não são considerados, consensualmente, de primeira linha e têm sua indicação primária nos pacientes com Tg elevada e varredura com radioiodo negativa (29).

Métodos de imagem como radiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética geralmente são empregados para confirmação de lesões aparentes na varredura ou nos casos com Tg elevada e varredura negativa, isso por que pacientes com varredura limpa e Tg negativa, quase invariavelmente apresentarão métodos de imagem negativos para metástases distantes, não justificando sua indicação como rotina (2,18,29,31). Metástases ósseas geralmente são aparentes na radiografia simples como lesões osteolíticas (3,6,7,32), e as pulmonares podem ser vistas em 50% a 60% dos casos (3,31), sendo a tomografia (31), especialmente a helicoidal (33), a mais sensível.

O objetivo deste estudo foi avaliar as manifestações clínicas e a sensibilidade dos métodos diagnósticos mais usados (Tg, varredura com iodo e radiografia) em 58 pacientes com metástases distantes (pulmonares e ósseas) de carcinoma diferenciado de tireóide após a terapia inicial, na tentativa de racionalizarmos a abordagem para este fim.

## MATERIAL E MÉTODOS

Avaliamos retrospectivamente todos os pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide atendidos na Santa Casa de Belo Horizonte (Serviço de Endocrinologia e Medicina Nuclear) até dezembro de 2003. Selecionamos aqueles com metástases distantes (pulmonares ou ósseas) após a terapia inicial (tireoidectomia total seguida de ablação) e verificamos os sintomas, o exame físico, a tireoglobulina (Tg) antes e após a suspensão da tiroxina, a varredura de corpo inteiro com iodo <sup>131</sup>I pré e pós-terapia ablativa (novo tratamento) e a radiografia. O intervalo entre a terapia inicial e a avaliação do paciente por este estudo variou de 6 a 72 meses, média de 2,3 anos. Foram 58 pacientes, 43 mulheres e 15 homens, com idade de 9 a 78 anos (média de 40,6 anos), carcinoma papilífero em 40, folicular em 12 e Hürthle em 06.

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

Os pacientes foram preparados para dosagem da Tg e varredura com a suspensão de tiroxina por até 5 semanas (até agosto de 2003, recebiam triiodotironina nas 2 primeiras semanas) e com dieta hipoiódica nas 2 semanas anteriores à varredura com iodo. A opção por este preparo baseou-se no maior custo do TSH recombinante e pelo fato de todos já terem sido preparados da mesma forma anteriormente sem complicações graves, mas indiscutivelmente reconhecemos as vantagens e efetividade do TSH recombinante na geração da Tg e para realização da varredura com iodo (12,34).

### Dosagem da tireoglobulina sérica

Tg foi determinada por ensaio imunorradiométrico (ELSA-hTG, CIS bio internacional, France) com sensibilidade funcional de 1ng/ml, precisão intra-ensaio de 6,6, 3,3 e 2,4% para valores de 4,9, 100,8 e 263,7ng/ml, respectivamente, e precisão inter-ensaio (intervalo de 2 meses) de 8, 6,9 e 5,1% para valores de 4,9, 223,2 e 312,9ng/ml, respectivamente. Seguindo a recomendação da NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) (15), estabelecemos o valor de referência em nossa população normal eutireoidiana que foi de 3-42ng/ml. TgAc foram medidos usando um ensaio quimiluminescente (*Chemiluminescent ICMA, Nichols Institute Diagnostic, San Juan Capistrano, CA*), com limite de detecção de 1IU/mL, precisão intra- e inter-ensaio de 8,7 e 5,9% para valores de 2 a 40IU/mL (valores fornecidos pelo fabricante) e valor de referência até 2IU/ml.

### Métodos de imagem

Varredura de corpo inteiro foi realizada com traçador de 5mCi de iodo 131 após suspensão de tiroxina por até 5 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 radioiodo. Varredura pós-dose foi realizada sete dias após a dose ablativa (150 ou 200mCi) seguindo o mesmo protocolo anterior. Outros métodos de imagens ocasionalmente usados para definir o status da doença foram a tomografia de tórax e mediastino sem contraste, cintilografia óssea e varredura com sestamibi. A opção pelo sestamibi e não pelo FDG (Fluorodeoxiglicose) para os casos com varredura negativa levou em consideração a maior disponibilidade e menor custo do primeiro, mas ambos são de valor nesta situação (29).

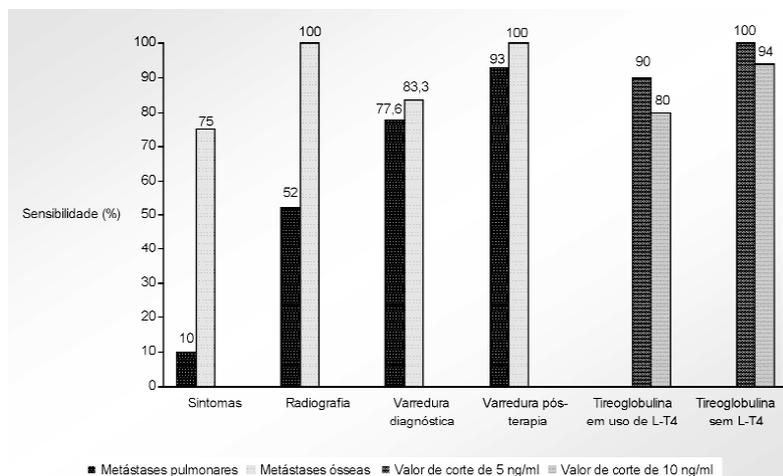
## RESULTADOS (figura 1)

Todos os 58 pacientes apresentavam metástases pulmonares e 12 deles também tinham acometimento ósseo.

Retrospectivamente, pelo menos um fator de risco conhecido para metástases distantes, idade > 40 anos, tumor > 4cm, metástases linfonodais na apresentação (1), estava presente em 90% dos pacientes, sendo este último o mais freqüente (65,5% dos casos).

Noventa por cento dos pacientes com metástases pulmonares eram assintomáticos, e os demais apresentavam dispnéia aos esforços sem outra causa aparente como manifestação clínica. Em oposição, a dor óssea estava presente em 75% dos pacientes com metástases neste sítio e fratura patológica ocorreu em 25% deles.

A tireoglobulina em uso de tiroxina (TSH < 0,1mUI/l) foi detectável (> 1ng/ml) em todos os casos sem TgAc (50 pacientes), > 5ng/ml em 90% dos



**Figura 1.** Freqüência de sintomas e sensibilidade dos exames (tireoglobulina, radiografia e varredura com iodo-131) em pacientes com metástases distantes de carcinoma diferenciado de tireóide.

casos e > 10ng/ml em 80%. Após a suspensão da tiroxina, o TSH elevou-se para > 25mUI/l em 88% dos pacientes, mas permaneceu < 10mUI/l em 5 casos (8,6%), a despeito da retirada de T4 por 6 semanas. Para afastarmos a supressão prolongada como causa da não elevação do TSH e atribuímos à funcionalidade das metástases, dosamos o T4 livre, que foi normal nestes pacientes. A Tg, então, foi > 5ng/ml em todos e > 10ng/ml em 94%. Todos os casos com acometimento ósseo tinham Tg > 10ng/ml mesmo em uso de tiroxina. Nos pacientes com TgAc (8 casos, i.e. 13,8%), a Tg foi indetectável em metade deles.

Radiografias realizadas nos pacientes com metástases ósseas aparentes na varredura pós-dose revelaram metástases osteolíticas em todos com sinais de fratura em 4 deles. A radiografia de tórax, realizada rotineiramente, foi normal em 39,6%, mostrou micrometástases (até 1cm) em 34,5% e macrometástases (> 1cm) em 25,8% dos pacientes com acometimento pulmonar.

Varredura com 5mCi de iodo 131 foi positiva em 83% dos pacientes com metástases ósseas e revelou 78% dos 23 sítios afetados nos 12 pacientes. O acometimento pulmonar foi revelado pela varredura diagnóstica em 77,6% dos casos (91,3% se Rx normal, 85% se Rx com micrometástases e 46% se Rx com macrometástases). Os casos com varredura diagnóstica negativa apresentavam radiografia de tórax alterada em 85%. A varredura após altas doses de iodo 131 (150 ou 200mCi) incrementou a sensibilidade para 100% para lesões ósseas e 93% para doença pulmonar.

## DISCUSSÃO

Considerando apenas os fatores de risco independentes para metástases distantes segundo Mazzaferri e Kloos (1), verificamos que pelo menos um estava presente em 90% dos casos, e podemos inferir que, na ausência destes, metástases distantes são pouco prováveis. Como vimos, metástases pulmonares são, em sua maioria, assintomáticas e, portanto, devemos considerar esta possibilidade mesmo naqueles sem suspeita pelo exame clínico. Já as metástases ósseas geralmente provocam sintomas e, por isso, uma investigação de rotina em pacientes sem suspeita clínica não é necessária. Esta observação concorda com os dados apresentados por Schlumberger e cols. (3) numa grande série de metástases pulmonares e ósseas.

Como propedêutica, a Tg na ausência de TgAc foi detectável mesmo em uso de tiroxina em todos os casos de metástases distantes, com outros relatos na

literatura de 100% de sensibilidade deste marcador nestas circunstâncias (2,3,18). Mais consensual é que, após a suspensão da terapia ou estímulo com TSH recombinante, uma Tg < 5ng/ml ou < 2ng/ml, respectivamente, virtualmente exclui esta possibilidade (1,3,4,12,13,18). Desta forma, pacientes com tireoglobulina estimulada abaixo destes valores dispensam radiografia de tórax (2,18,31) e métodos de investigação para metástases distantes. Para pacientes com valores maiores, uma propedêutica é necessária.

Radiografia de tórax deve ser realizada de rotina se Tg positiva, pelo baixo custo, não invasividade, fácil acesso e pelas informações que pode fornecer: diagnóstica 50 a 60% das metástases pulmonares (3,18,31), neste estudo 60%, como preditor independente de reposta ao tratamento com radioiodo (2,3,6) e identificando lesões não aparentes na varredura (3), como também mostramos neste estudo. A tomografia, apesar de mais sensível (31,33), tem um custo mais elevado e sua associação com o resultado da terapia ablativa não está bem estabelecido. Para muitos autores, a varredura ficaria restrita aos pacientes com Tg off T4 detectável < 10ng/ml, já que para valores superiores, recomenda-se a administração direta de uma dose ablativa (100mCi) com realização de varredura pós-dose apenas, considerando a maior sensibilidade deste exame (4,24-26), e somente se esta fosse negativa, estaria indicado a realização de varredura como outros traçadores como FDG, sestamibi e métodos de imagem mais sensíveis como tomografia computadorizada e ressonância magnética (4,13,27). Mesmo naqueles com Tg detectável < 10ng/ml, estes traçadores são atrativos por dispensarem o incômodo do hipotireoidismo, a dieta hipoiódica, permitirem imagens tecnicamente superiores e em bem menos tempo, não provocarem *stunning*, mas são de alto custo (FDG), não permitem realização de dosimetria, são menos sensíveis para metástases pulmonares que o iodo 131 (Sestamibi) e ainda não são considerados, consensualmente, agentes de primeira linha (29).

Como observamos, toda a condução dos pacientes baseou-se inicialmente na Tg. Quando este parâmetro fica comprometido, na presença da interferência de TgAc (14,15), que ocorreram em quase 15% dos nossos casos, valores falsamente diminuídos por ensaios imunométricos podem ocorrer mesmo na presença de metástases evidentes (14,15). Para estes, o desafio está em usarmos métodos de imagem de menor custo sem comprometermos muito a sensibilidade. Pacientes com baixa probabilidade de metástases distantes devem ser investigados com menos exames como radiografia de tórax e varredura com iodo apenas,

enquanto aqueles de maior risco, métodos mais sensíveis além destes, apesar de mais caros, são necessários, como TC (31,33). RNAm-Tg também pode ser de valor nesta situação, mas ainda não é de uso rotineiro (35). A própria persistência dos TgAc indica que a doença permanece e a queda dos títulos e até desaparecimento dos TgAc apontam para a remissão (14,15).

Concluimos que a Tg é o método mais sensível, seguro e de menor custo no seguimento de câncer diferenciado de tireóide. Baseado nos resultados desse estudo, reforçamos a administração direta de uma dose ablativa de radioiodo com realização de varredura pós-dose quando a Tg estiver elevada e com ecografia não evidenciando linfonodos cervicais.

## REFERÊNCIAS

- Mazzaferri EL, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid Cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1447-63.
- Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-306.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1996;37:598-605.
- Mazzaferri EL. **NCCN thyroid carcinoma practice guidelines**. 1997;13(suppl. 11A):391-442.
- AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma**. 1997 (updated 2001 May-Jun).
- Tubiana M, Lacour J, Monnier JP, Bergiron C, Gerald-Marchant R, Roujeau J, et al. External radiotherapy and radiiodine in the treatment of 359 thyroid cancers. **Br J Radiol** 1975;48:894-907.
- Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. **Cancer** 1985;55:2062-71.
- Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. **Cancer** 1985;56:2155-60.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. **Cancer Treat Rep** 1986;70:405-7.
- Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institute Gustave-Roussy. **Tumori** 1990;76:480-3.
- Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. **J Endocrinol Invest** 1999;22(Suppl 11):3-7.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Landenson 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.
- 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.
- 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.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. **National Academy of Clinical Biochemistry - Professional Association**. 2002. <http://www.nacb.org>
- 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.
- Klutmann S, Jenicke L, Geiss-Tonshoff M, Bohuslavizki KH, Mester J, Clausen M. Prevalence of iodine- and thyroglobulin-negative findings in differentiated thyroid cancer. A retrospective analysis of patients treated from 1951 to 1998 in university hospital. **Nuklearmedizin** 2001;40:143-7.
- Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Endocrinol** 1998;138:249-52.
- Guimarães V, DeGroot LJ. Moderate hypothyroidism in preparation for whole body <sup>131</sup>I scintiscans and thyroglobulin testing. **Thyroid** 1996;6:69-73.
- Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. **N Engl J Med** 1983;309:937-41.
- Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. **J Nucl Med** 2003;44:451-6.
- Waxman A, Ramanna L, Chapman N, et al. The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation: concise communication. **J Nucl Med** 1981;22:861-5.
- Lind P. <sup>131</sup>I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. **Q J Nucl Med** 1999;43:188-94.
- Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. <sup>131</sup>I therapy for elevated thyroglobulin levels. **Thyroid** 1997;7:273-6.
- Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulins with radioiodine. A magic bullet or a shot in the dark? **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1485-7.
- 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.

27. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (<sup>131</sup>I) whole body scan: comparison of patients treated with high (<sup>131</sup>I) activities versus untreated patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4092-7.
28. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative <sup>131</sup>I whole-body scan: comparative study. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;58:421-7.
29. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:469-92.
30. Powell ME, Moskovic EC, Harmer CL. Surveillance after treatment for well-differentiated thyroid cancer: audit for chest radiography. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 1994;6:151-3.
31. Lorenzen J, Beese M, Mester J, Brumma K, Beyer W, Clausen M. Chest X-ray: routine indication in the follow-up of differentiated thyroid cancer? **Nuklearmedizin** 1998;37:208-12.
32. Marcocci C, Pacini F, Elisei R, Schipani E, Ceccarelli C, Miccoli P, et al. Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. **Surgery** 1989;106:960-6.
33. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Follow-up of differentiated thyroid cancer: what is the value of FDG and sestamibi in the diagnostic algorithm? **Nuklearmedizin** 1998;37:12-7.
34. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:619-25.
35. Grammatopoulos D, Elliott Y, Smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW, et al. Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer. **Mol Pathol** 2003;56:162-6.

**Endereço para correspondência:**

Pedro Wesley S. do Rosário  
Centro de Estudos e Pesquisa  
Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)  
Av. Francisco Sales 1111, 5º andar, ala "D"  
30150-221 Belo Horizonte, MG  
Fax: (31) 3213-0836  
E-mail: pedrorosario@globo.com