

Ablação de remanescentes tireoidianos com 30 mCi de ^{131}I em pacientes com câncer de tireoide preparados com TSH recombinante humano

Ablation of thyroid remnant with 30 mCi ^{131}I in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH

Pedro Wesley Rosário¹

¹Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

Um aumento significativo na incidência do câncer papilífero de tireoide (CPT) tem ocorrido nas últimas décadas. Isso é explicado, em grande parte, pela crescente realização de métodos de imagem como a ultrassonografia (US), capaz de identificar nódulos e consequentemente tumores pequenos, não palpáveis.

O CPT apresenta algumas particularidades que têm implicações na definição da terapia inicial. Grande parte dos casos é diagnosticada em adultos jovens ou adultos, em plena capacidade laborativa. A maioria dos pacientes é considerada de baixo risco para recidiva e mortalidade, com excelente prognóstico mesmo quando tratados apenas com cirurgia, desde que esta tenha promovido uma ressecção tumoral aparentemente completa (1,2). Esses aspectos são ainda mais notáveis na atualidade, quando o diagnóstico é comumente feito em indivíduos aparentemente saudáveis, com nódulos pequenos, não palpáveis, que foram descobertos apenas na US. Finalmente, a terapia adjuvante com ^{131}I , embora amplamente empregada em nosso meio, até hoje não mostrou, de forma consistente, melhorar o prognóstico dos pacientes em que as informações clínicas e histológicas predizem melhor evolução (1,2). Essa incerteza quanto ao benefício da ablação pós-cirúrgica com ^{131}I exige que o clínico, optando por realizá-la, esteja atento aos eventuais efeitos indesejados desse procedimento.

Uma forma tradicional de realização da ablação com ^{131}I consiste em privar o paciente da reposição de levotiroxina (L-T4) por algumas semanas, o que promove um significativo aumento do TSH endógeno, necessário para otimizar a captação de ^{131}I pelo tecido remanescente, mas que também resulta em um hipotireoidismo intenso, com repercussões clínicas de várias naturezas, ocasionalmente, com notável gravidade (3). Em seguida, administra-se uma alta atividade de ^{131}I , como 100 mCi, o que expõe tecidos extratireoidianos a uma radiação que pode causar danos transitórios como sialoadenite, infertilidade, mielossupressão (4) e, eventualmente, até aumentar o risco de neoplasia secundária em longo prazo (5). Em nosso país, a administração de uma alta atividade de ^{131}I exige que o paciente seja internado e permaneça em isolamento, geralmente por cerca de dois dias.

Para minimizar esses problemas, duas medidas têm sido adotadas. Primeiro, a administração do TSH recombinante humano (rhTSH) em substituição à privação da L-T4 como forma de obter níveis elevados de TSH sem causar hipotireoidismo. Segundo, a administração de uma baixa atividade de ^{131}I , 30 mCi em vez de 100 mCi, o que reduz sensivelmente a radiação à qual o paciente é exposto e naturalmente os riscos de radiotoxicidade (5), e pode ser dada ambulatorialmente. Ressalta-se, ainda, que

Correspondência para:
Pedro Wesley Rosário
Instituto de Ensino e Pesquisa,
Santa Casa de Belo Horizonte
Rua Domingos Vieira, 590
30150-240 – Belo Horizonte, MG,
Brasil
pedrorosario@globocom

Recebido em 3/Maio/2012
Aceito em 14/Jun/2012

o tempo em que o paciente permanece afastado de suas atividades é notadamente reduzido com essas medidas. A eficácia da ablação com ^{131}I usando rhTSH e 30 mCi já tinha sido reportada por alguns autores (6-8), mas dois grandes estudos multicêntricos randomizados foram agora publicados (9,10), confirmando a efetividade dessa conduta, com alto nível de evidência.

Os estudos foram publicados no *New England Journal of Medicine* e incluíram pacientes com câncer diferenciado de tireoide submetidos à tireoidectomia total e divididos em quatro grupos de acordo o preparo para obtenção do TSH elevado (privação da L-T4 ou rhTSH) e atividade de ^{131}I (30 mCi ou 100 mCi) (9,10). Informações adicionais desses estudos são apresentadas na tabela 1.

Nos dois estudos, a taxa de sucesso foi semelhante nos quatro grupos, variando de 90% a 94% no estudo ESTIMABL (10) e de 84,3% a 90,2% no estudo HiLo (9). Neste último, mesmo nos subgrupos de pacientes com metástases linfonodais (N1) ou tumores maiores ou minimamente invasivos (T3), a ablação realizada com 30 mCi de ^{131}I após rhTSH alcançou a mesma taxa de sucesso da obtida com 100 mCi após privação da L-T4 (9).

Além da eficácia da ablação, outros resultados merecem destaque. No momento da administração do ^{131}I , pacientes expostos à suspensão de L-T4 tinham mais sintomas de hipotireoidismo e maior comprometimen-

to da qualidade de vida que aqueles preparados com rhTSH (9,10). No estudo HiLo (9), efeitos adversos agudos do radioiodo (dor cervical, náusea, gastrite, cistite, sialoadenite, alteração do paladar, xerostomia, entre outros) foram menos frequentes no grupo preparado com rhTSH e que recebeu 30 mCi comparado àqueles tratados com 100 mCi. E, no estudo ESTIMABL (10), sintomas lacrimais agudos ocorreram em 10% dos pacientes que receberam 30 mCi após rhTSH *versus* 24% daqueles tratados com 100 mCi em hipotireoidismo.

Nenhum dos dois estudos foi realizado pela *Genzyme Corporation*, fabricante do rhTSH, e sim por centros e institutos europeus de pesquisa em câncer independentes (11).

Esses estudos randomizados, multicêntricos, com grande número de pacientes, e resultados convergentes demonstram que, em pacientes adultos; submetidos à tireoidectomia total, em que a ressecção tumoral foi completa e não há metástases distantes aparentes; e a histologia não surpreendeu um tumor pouco diferenciado ou de subtipo agressivo, nem mostrou invasão extratireoidiana grosseira ou acometimento linfonodal numeroso ou extenso; a ablação realizada com baixa atividade de ^{131}I (30 mCi) e após rhTSH é tão eficaz quanto a executada com 100 mCi e após privação da L-T4. Considerando suas vantagens, a saber, dispensar o hipotireoidismo, exposição extratireoidiana à menor radiação e realização ambulatorial, é razoável propor

Tabela 1. Informações sobre os estudos HiLo (9) e ESTIMABL (10)

| | HiLo | ESTIMABL |
|---|--|---|
| País | Reino Unido | França |
| Critérios de exclusão | Idade < 16 ou > 80 anos Tumor pouco diferenciado Subtipo histológico agressivo Invasão extratireoidiana extensa (T4) Ressecção incompleta Metástases distantes (M1) | Idade < 18 anos Tumor pouco diferenciado Subtipo histológico agressivo Qualquer invasão extratireoidiana (T3 ou T4) Ressecção incompleta Metástases distantes (M1) Tamanho > 4 cm |
| Critério adicional de inclusão | | Tumor ≤ 1 cm (T1a), com acometimento linfonodal (N1) ou não avaliado (Nx); ou entre 1 e 2 cm (T1b), independente de metástases linfonodais; ou entre 2 e 4 cm (T2), sem linfonodos acometidos (N0) |
| Número de pacientes incluídos | 438 | 752 |
| Avaliação de controle | 6 a 9 meses após a ablação | 8 meses após a ablação |
| Sucesso da ablação | PCI negativa e/ou Tg estimulada < 2 ng/mL | US cervical negativa com Tg estimulada ≤ 1 ng/mL (pacientes sem TgAc) ou PCI negativa (pacientes com TgAc) |
| Número de pacientes que completaram a avaliação | 421 | 658 |

PCI: pesquisa de corpo inteiro; US: ultrassonografia; TgAc: anticorpos antitireoglobulina; Tg: tireoglobulina.

que este seja o método de escolha para ablação com ^{131}I nos pacientes com aquelas características, sobretudo se lembrarmos que tal procedimento (radioiodo) carece de evidência de que beneficie pacientes de baixo risco, sendo desejável medidas que reduzam eventuais riscos.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2007;13(5):521-33.
2. Rosário PW, Borges MA, Valadão MM, Vasconcelos FP, Rezende LL, Padrão EL, et al. Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2 cm? *Thyroid.* 2007;17(12):1225-8.
3. Rosário PW, Fagundes TA, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Barroso AL. Assessing hypothyroidism in the preparation of patients with thyroid cancer: cardiovascular risk, renal function, drug metabolism, persistence of elevated thyroid-stimulating hormone, and absence from work. *Endocrinologist.* 2006;16(1):25-9.
4. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ^{131}I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1776-82.
5. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1638-44.
6. Rosário PW, Xavier AC. Recombinant human thyroid stimulating hormone in thyroid remnant ablation with 1.1 GBq ^{131}I iodine in low-risk patients. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(2):101-4.
7. Barbaro D, Grosso M, Boni G, Lapi P, Pasquini C, Orsini P, et al. Recombinant human TSH and ablation of post-surgical thyroid remnants in differentiated thyroid cancer: the effect of pre-treatment with furosemide and furosemide plus lithium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):242-9.
8. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(2):173-9.
9. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674-85.
10. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663-73.
11. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326(7400):1167-70.