

Câncer Diferenciado da Tireóide: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 30 de junho de 2006

Participantes: Ward LS, Maciel RMB, Biscolla RMP

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 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 DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão bibliográfica de artigos científicos do PubMed inseridos na base de dados até novembro de 2004 e recomendações das sociedades abaixo por meio de consulta ao site, realizada em novembro de 2004:

- *National Comprehensive Cancer Network*
http://www.nccn.org/physician_gls/PDF/thyroid.pdf
- *British Thyroid Association & Royal College of Physicians*
<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.hm>
- *American Association of Clinical Endocrinologists & American Association of Endocrine Surgeons*
http://www.aace.com/clin/guidelines/thyroid_carcinoma.pdf
- *American Thyroid Association*
<http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html>
- *American Joint Committee on Cancer* - <http://www.cancerstaging.org/>
- *International Union Against Cancer* - <http://www.uicc.org>

OBJETIVO:

Melhorar a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com câncer diferenciado da tireóide, sistematizando a conduta e o seguimento dos pacientes.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO 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.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

ABORDAGEM PRIMÁRIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE (CDT)

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Devido à baixa incidência do CDT e ao seu prognóstico geralmente muito bom, estudos prospectivos comparando diferentes modalidades terapêuticas não têm sido realizados, de forma que a conduta no CDT é baseada em estudos retrospectivos e continua controversa. O tratamento inicial do CDT considerado mais adequado, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica adjuvante com I^{131} , oferece ao paciente um prognóstico muito bom, com sobrevida longa, similar à da população que nunca teve câncer, em mais de 80% dos casos¹⁻¹⁰(D)^{11,12}(B). Após a cirurgia e a radioiodoterapia, os pacientes são tratados com doses supressivas de levotiroxina, visando reduzir os níveis séricos de TSH para minimizar o crescimento de qualquer tumor residual. Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) com I^{131} e medidas de tireoglobulina (Tg) sérica são usadas para monitorar os pacientes^{1-10, 13-15}(D)^{11,12}(B).

ABORDAGEM CIRÚRGICA

A indicação de tireoidectomia total no CDT se baseia na multicentricidade freqüente do CDT, que aparece em ambos os lobos tireoidianos em até 85% dos pacientes, no fato de que recorrências ocorrem em até 10% dos carcinomas papilíferos no lobo contralateral após tireoidectomia parcial, na eficiência do tratamento com I^{131} pós-cirúrgico e na eficiência da dosagem de tireoglobulina em prever recorrências^{1-10,13-16}(D)^{11,12,17}(B)¹⁸(A). Embora esta abordagem terapêutica proporcione uma sobrevida que atinge 93% a 98% e 85% a 92% dos carcinomas papilífero, e folicular, respectivamente, o índice de recorrências é relativamente elevado^{1-10,13-16,19}(D)^{11,12,17,20,21}(B)¹⁸(A). Indivíduos com carcinomas papilíferos (CP) apresentam recorrências em 15% a 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano para a primeira década após o tratamento^{16,19}(D)^{17,20,21}(B). Cerca de 85% destas recorrências envolvem os linfonodos cervicais, 32% ocorrem em leito cervical e 12% à distância^{16,19,22}(D)^{17,20,21,23,24}(B)²⁵(A). Os carcinomas foliculares (CF) apresentam metástases à distância mais freqüentemente (cerca de 17% dos casos) do que os CP^{16,19,22}(D)^{20,21,23,24}(B)²⁵(A).

Tireoidectomia total versus tireoidectomia parcial

A tireoidectomia total é o procedimento preferido para pacientes de alto risco, com nódulos maiores do que 1 cm, com acometimento de ambos os lobos tireoidianos, com extensão tumoral além da cápsula tireoidiana, ou com evidência de acometimento ganglionar cervical ou à distância, acima dos 45 anos de idade, com história progressiva de exposição à radiação ionizante^{6-10,13(D)}^{11,12(B)}. Apesar da reconhecida importância da dosagem de Tg no seguimento do paciente operado^{6-10,13-15(D)}^{11,12(B)}, da multicentricidade do câncer tireoidiano^{6-10,13-15(D)}^{11,12,17(B)} e de vários estudos epidemiológicos que mostram baixa taxa de recidiva e maior sobrevida em pacientes submetidos a tireoidectomia total seguida de radioterapia com I¹³¹ para remanescentes tireoidianos^{6-10,13-16,19,22,26-28(D)}^{6,11,12,17,20,21,23,24,29,30(B)}^{18,25,31(A)}^{32(C)}, um grupo importante de oncologistas e cirurgiões advoga condutas menos agressivas para o CP, baseando-se no baixo risco de grande parte dos pacientes, particularmente naqueles que possuem microcarcinomas (tumores menores de 1 cm de diâmetro), intralobares e unifocais, ou carcinomas de tireóide acidentalmente encontrados em cirurgia de doenças tireoidianas benignas e menos de 45 anos de idade^{26-28(D)}^{6,29(B)}^{30(A)}^{31(C)}. Estes pacientes poderiam ser submetidos apenas a uma lobectomia com istmectomia e prescindir da radioterapia pós-cirúrgica. Grandes séries têm mostrado altas taxas de sobrevida em longo prazo, beirando os 90% a 99% de casos, nestes pacientes de baixo risco^{1-3,6-10,13,16,19,22(D)}^{11,12,20,21,23,24(B)}^{18,25(A)}. Cirurgias menos extensas/invasivas diminuem os riscos de hipoparatiroidismo e de lesão de nervo laríngeo recorrente, além de outras complicações da

tireoidectomia^{6-10,13,16,19,22(D)}^{11,12,20,21,23,24(B)}^{18,25(A)}, embora tais complicações sejam raras quando a cirurgia é efetuada por cirurgiões experientes. Mais ainda, não existem evidências de que a tireoidectomia total melhore a sobrevida de pacientes de baixo risco^{26-28(D)}^{6,20,29,32-35(B)}^{30(A)}^{31(C)}, havendo mesmo alguns estudos mostrando que tampouco afetaria pacientes de alto risco^{36(B)}. Estes pacientes talvez pudessem prescindir de tireoidectomia total e de radioterapia com I¹³¹ pós-operatória, a rotina de tratamento do CDT. Infelizmente, não existe ainda metodologia disponível para acompanhar estes pacientes na prática atual, já que as dosagens periódicas de Tg e a PCI com I¹³¹, que são fundamentais para o sucesso terapêutico no CDT, ao possibilitarem detecção de restos tumorais ou de recidiva (local ou à distância), não são possíveis de serem realizadas eficientemente quando existe parênquima tireoidiano remanescente. Desta forma, enquanto novos ensaios de Tg mais sensíveis ou outros marcadores de seguimento não se desenvolvem, continuamos indicando a tireoidectomia total para a maior parte de nossos pacientes.

Radioiodoterapia adjuvante pós-cirúrgica

Após a tireoidectomia inicial, usa-se I¹³¹ para eliminar resíduos microscópicos em leito tireoidiano e/ou lesões metastáticas, diminuindo recorrências e mortalidade, especialmente em pacientes de alto risco^{6-10,13,37(D)}^{38-41(B)}. A radioiodoterapia adjuvante aumenta a especificidade da PCI subsequente em detectar lesões recorrentes ou metastáticas que, de outra forma, não apareceriam, pois o I¹³¹ ou I¹²¹ seria captado pelo ávido tecido tireoidiano normal remanescente no leito cirúrgico. Também se procura melhorar a efetividade da dosagem de Tg que, igualmente, poderia continuar sendo produzida por células

normais remanescentes. A efetividade da ablação com I^{131} depende do volume de tecido tireoidiano normal presente. Quando este é grande, múltiplas doses de I^{131} podem ser necessárias⁴¹(B)³⁷(D). O encontro de grandes massas locoregionais ou grande volume tireoidiano remanescente com captação de radioiodo acima de 5% a 10% obriga a se considerar nova cirurgia. O custo e o risco da ablação actínica torna seu uso controverso em pacientes de baixo risco, jovens com tumores menores de 1-1,5 cm⁴⁰(B)⁴²(D). Uma maneira simples de obter do paciente tireoidectomizado suficiente captação de iodo é mantê-lo sem levotiroxina. Como a levotiroxina tem meia-vida de cerca de sete dias, após 3 a 4 semanas da cirurgia, a maior parte dos pacientes deverá ter níveis de TSH acima de 25-30 mU/L, suficientes para a PCI⁴³(B). O paciente deve ser instruído para evitar ingerir alimentos ricos em iodo por ao menos duas semanas antes do procedimento. A PCI com I^{131} ou I^{121} identifica a quantidade de tecido remanescente e permite, juntamente com os dados clínicos e anatomopatológicos, calcular a dose ablativa necessária de I^{131} . Alternativamente, pode-se usar uma dose fixa empírica de I^{131} 6-10,13(D). A realização de PCI após a dose terapêutica de I^{131} é fundamental, buscando aproveitar a maior sensibilidade em detectar metástases relacionadas à maior dose administrada⁴⁴(B)⁴⁵(D). A coleta de tireoglobulina sérica, no paciente em hipotireoidismo, previamente à realização da PCI ou da dose terapêutica com I^{131} , é muito importante, já que os níveis de tireoglobulina estão diretamente relacionados à quantidade de remanescente tireoidianos e presença de metástases⁴⁶(D)^{47,48}(B).

Terapia Supressiva com Levotiroxina

Pacientes tireoidectomizados necessitam de tratamento com hormônios tireoidianos para toda vida, para evitar hipotireoidismo e para minimizar o efeito do TSH em induzir crescimento tumoral. A sobrevida livre de doença de pacientes com CDT aumenta de 2 a 3 vezes quando em uso de terapia supressiva, especialmente nos pacientes de alto risco^{49,50}(B). Entretanto, a terapia de supressão tem morbidade em potencial, já que influi no metabolismo ósseo e cardiovascular, podendo diminuir a qualidade de vida do paciente⁵¹⁻⁵³(B)⁵⁴(D). Assim, deve-se pesar o grau de supressão em cada paciente, sendo que a dosagem de T4 livre deve ser mantida no limite superior, minimizando-se assim os efeitos indesejáveis da supressão excessiva. Em alguns casos, mulheres após a menopausa e pacientes de baixo risco podem ser mantidos com níveis de TSH próximos do limiar inferior da normalidade, entre 0,1 e 0,5 mU/L, sem supressão total (sem manter os níveis de TSH indetectáveis)^{7-10,13}(D). Já pacientes de alto risco devem ter seus níveis de TSH mantidos abaixo de 0,01 mU/L^{7-10,13}(D).

ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

Recomenda-se realizar uma nova PCI de 6 a 12 meses após a ablação tireoidiana inicial. Se esta PCI for negativa, o paciente tem 90% de chance de uma sobrevida livre de doença por 10 anos, enquanto que duas PCI consecutivas negativas têm valor preditivo de 95%⁵⁵(B). Novas PCIs após os primeiros 6 a 12 meses são recomendadas apenas quando se suspeita de recorrência^{7-10,13}(D). A dosagem de tireoglobulina sérica, em cada momento da realização da PCI, é fundamental, sendo que valores indetectáveis de tireoglobulina em hipotireoidismo acrescem um valor de ótimo prognóstico para o paciente⁴⁶(D)^{47,48}(B).

Ultra-som do leito cervical e dos compartimentos linfonodais do pescoço é muito útil na localização de eventuais metástases e recorrências, devendo ser incluído na rotina de pacientes com CP, pacientes com invasão extratireoidiana ou locoregional do tumor e naqueles com linfonodos palpáveis^{7-10,13}(D)^{55,56}(B). Outros exames de imagem podem ser eventualmente indicados, mas nenhum é tão útil quanto o ultra-som na rotina de seguimento do paciente com CDT⁸(D)⁵⁵⁻⁵⁸(B).

A dosagem da Tg circulante, proteína produzida exclusivamente pela célula folicular tireoidiana, detecta doença residual, recorrente ou metastática, com boa acurácia^{6-10,13-15}(D). A Tg deve ser indetectável após tireoidectomia seguida de ablação actínica adjuvante, de forma que sua elevação indica presença de tecido tireoidiano funcionante. A sensibilidade da dosagem de Tg por imunoenaios atinge 95% no CDT com retirada de levotiroxina ou administração de TSH humano recombinante (TSHh), mas é muito menor em tumores desdiferenciados ou pouco diferenciados e tem sua interpretação falseada nos indivíduos que possuem anticorpos anti-tireoglobulina circulantes^{6-10,13-16,19}(D)^{18,59}(A)⁵⁵⁻⁵⁸(B)^{60,61}(C). A dosagem de Tg na ausência de levotiroxina correlaciona-se bem com a PCI, de modo que dosagem de Tg indetectável com PCI negativa sugerem remissão completa da doença, enquanto que níveis detectáveis ou elevados de Tg são geralmente associados a PCI com metástases locais ou à distância^{61,62}(C). A sensibilidade da Tg é maior do que a da PCI, na detecção de recorrências e metástases quando se retira a levotiroxina ou se administra TSHh⁶²(C)⁶³(D). Deste modo, pode-se prescindir da PCI para

seguimento em pacientes de baixo risco que possuem níveis de Tg indetectáveis à estimulação com TSHh⁶⁴(B). Entretanto, cerca de 15% a 25% dos pacientes com CDT apresentam anticorpos anti-Tg que interferem com o ensaio da Tg sérica^{14,15}(D)⁶⁰(C). O uso de métodos como a detecção e a quantificação do RNAm para Tg circulante para seguir estes pacientes ainda é controverso, não tendo sido demonstrada sua utilidade prática⁶⁵(B).

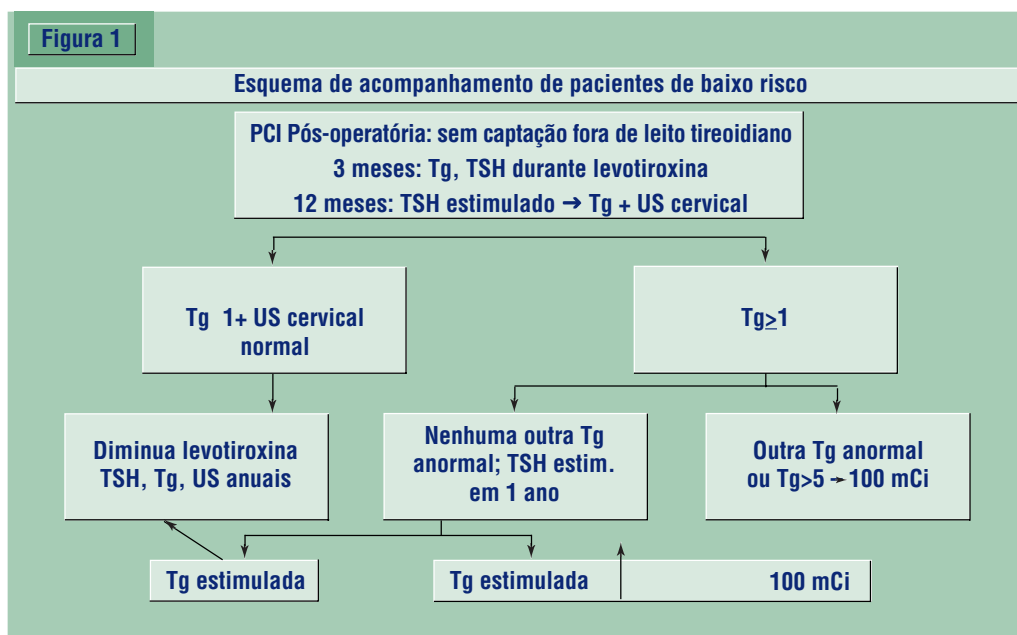
Em resumo, a dosagem de Tg sérica é o melhor parâmetro de acompanhamento existente na atualidade para o CDT. Seu uso é melhor quando se realiza tireoidectomia total seguida de tratamento radioterápico adjuvante e quando a Tg é medida após a retirada da levotiroxina⁶⁶(A).

O TSHh pode ser utilizado tanto para a realização de dosagem de Tg quanto de PCI. Possui a vantagem de produzir rápida e efetiva elevação de TSH, sem expor o paciente à sintomatologia decorrente da deprivação de levotiroxina por 3 a 4 semanas⁶⁷(D). Pode ser uma interessante alternativa à deprivação hormonal para dosagem da Tg em pacientes de baixo risco⁶⁸(B) (Figura 1).

EVOLUÇÃO

Como a maior parte dos casos é precocemente diagnosticada e confirmada, graças a citologia facilmente obtida por uma simples punção aspirativa com agulha fina, a mortalidade pelo câncer diferenciado da tireóide é relativamente baixa, menor do que 5% em longo prazo, o que dificulta a interpretação da influência de vários dados e, em particular, das diferentes

Figura 1



modalidades terapêuticas na sobrevida^{1-3,22}(D)^{21,23,24,32}(B)²⁵(A). O curso da doença também é benigno em comparação a outros tipos de cânceres. O tempo médio para diagnóstico de recorrência costuma ser em torno de 4,6 a 5 anos e o tempo médio para diagnóstico de metástases à distância de cerca de 7,6 anos após o diagnóstico^{21,38}(B). A sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do carcinoma diferenciado da tireóide é de 6 a 10 anos^{21,69}(B). Mesmo pacientes que já têm diagnóstico de metástases, e em particular as crianças, apresentam sobrevida longa em 13% a 100% dos casos²⁵(A)^{39, 70}(B).

Em verdade, existem duas grandes razões para o bom prognóstico do câncer diferenciado da tireóide, em geral: a doença tem um curso relativamente indolente e as células tumorais tendem a manter sua capacidade de captar iodo, o que possibilita a terapêutica mesmo de metástases à distância. Infelizmente, nem todos os casos de CDT e são diagnosticados precocemente. Um percentual não desprezível, de 7% a 20%, dos pacientes evolui com metástases e recorrências precoces, não responde ao tratamento radioterápico e acaba contribuindo para as cerca de 1400 mortes anuais por câncer de tireóide previstas nos EUA^{1-3,6-10,13,16,19,22}(D)^{20,21,23,24,32}(B)¹⁸(A).

REFERÊNCIAS

1. National Cancer Data, CDC- Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em URL: <http://www.cdc.gov/cancer/natlancerdata.htm>
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003. Disponível em URL: <http://www.cancer.org/docroot/>
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafour A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
4. Schlumberger MJ, Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:601-13.
5. Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:73-90.
6. 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.
7. National Comprehensive Cancer Network, publicado em 2003, Clinical Practice Guidelines, vol 1. Disponível em URL: http://www.nccn.org/physician_gls/PDF/thyroid.pdf
8. British Thyroid Association & Royal College of Physicians guidelines for the management of thyroid cancer in adults, publicado em 03.2002. Disponível em URL: <http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.hm>
9. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
10. American Thyroid Association. Disponível em URL: http://www.thyroid.org/professionals/publications/documents/GuidelinesThyNodThyCan_1996.pdf
11. 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.
12. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
13. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996; 156:2165-72.

14. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:429-67.
15. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24:29-47.
16. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447-63.
17. Kawaura M, Pathak I, Gullane PJ, Mancor K, Irish J, Brown D, et al. Multicentricity in papillary thyroid carcinoma: analysis of predictive factors. *J Otolaryngol* 2001; 30:102-5.
18. 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.
19. Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 Suppl):3-7.
20. 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 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050-8.
21. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
22. Kinder BK. Well differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003;15:71-7.
23. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1063-75.
24. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Melacrinis FF, Di Nicola A, Ventroni G, et al. Death from differentiated thyroid carcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:507-14.
25. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:501-8.
26. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:633-44.
27. Shaha AR. Thyroid carcinoma: implications of prognostic factors. *Cancer* 1998;83:401-4.
28. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000;7:229-39.

29. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
30. Hadjieva T. Scoring patients' risk in differentiated thyroid cancer. *Onkologie* 2001;24:561-8.
31. Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:171-96.
32. Chow SM, Law SC, Au SK, Mang O, Yau S, Yuen KT, et al. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:329-36.
33. Schroder DM, Chambors A, France CJ. Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986;58:2320-8.
34. 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.
35. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg* 1993; 166:331-5.
36. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998;227:912-21.
37. Cohen EG, Tuttle RM, Kraus DH. Postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:129-57.
38. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002; 95:488-98.
39. Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS Jr, Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1131-8.
40. Sawka AM, Thephamongkhon 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.
41. Logue JP, Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ. Radioiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome. *Br J Radiol* 1994;67:1127-31.
42. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-

- up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
43. Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of patients with thyroid cancer for ¹³¹I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med* 2004; 45:567-70.
44. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:629-34.
45. Reynolds JC. Percent ¹³¹I uptake and post-therapy ¹³¹I scans: their role in the management of thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7:281-4.
46. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY, Morita E, Clark OH. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 1999;126:13-9.
47. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-¹³¹ scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1490-8.
48. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (¹³¹I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45:988-94.
49. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
50. 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.
51. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990; 113:265-9.
52. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:455-70.
53. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701-5.
54. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12:505-10.

55. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer* 1999; 85:945-51.
56. Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:446-51.
57. 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.
58. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000;128:1067-74.
59. 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.
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. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981;71:806-14.
62. 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.
63. 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.
64. Wartofsky L; rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:583-90.
65. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:33-9.
66. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM,

- Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:61-74.
67. Ladenson PW, Ewertz ME, Dickey RA. Practical application of recombinant thyrotropin testing in clinical practice. *Endocr Pract* 2001;7:195-201.
68. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and ¹³¹I 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.
69. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-66.
70. 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 metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.