

## Câncer Diferenciado de Tireoide: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Cirurgia de  
Cabeça e Pescoço  
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e  
Metabolismo  
Sociedade Brasileira de Patologia  
Sociedade Brasileira de Cancerologia  
Colégio Brasileiro de Radiologia*

---

**Elaboração Final:** 31 de janeiro de 2011

**Participantes:** Teixeira GV, Tincani AJ, Kulcsar MAV, Maia AL, Ward LS, Kimura ET, Negro AD, Friguglietti CUM, Cernea C, Hojaij FC, Montenegro F, Dias FL, Corrêa LAC, Tavares MR, Pedruzzi P, Araújo PPC, Santos RO, Maciel RMB, Camargo RY, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EMP, Marone M, Brandão RC, Soares Jr J, Andrada NC

---

---

*As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 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 DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

A base consultada foi o MEDLINE/Pubmed, por meio dos descritores:

*thyroid gland; thyroid nodules; thyroid neoplasm; thyroid/surgery; surgery(subheading), thyroidectomy; fine needle aspiration; neoplasm metastasis, neck dissection; lymph node excision; neoplasm recurrence, local; vocal cord paralysis; laryngeal nerve; laryngeal nerve/injuries; complications(subheading); perioperative care; hypocalcemia; adverse effects; postoperative complication; anaplastic carcinoma, undifferentiated carcinoma; thyroid lymphoma, thyroid sarcoma; carcinoma, squamous cell; hypocalcemia AND thyroidectomy; diagnosis, differential; disease-free survival; follow-up studies.*

## **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.

## **OBJETIVO:**

Mostrar as opções disponíveis na literatura e principalmente em nosso meio, para tratamento do câncer diferenciado de tireoide, com metodologia de medicina baseada em evidências, tendo sido escrita por profissionais experientes na área, englobando as especialidades de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Endocrinologia e Metabologia, Patologia, Radiologia, Cancerologia.

A mensagem mais importante é que a estratégia do tratamento do doente deve ser individualizada, levando-se em consideração características clínicas, epidemiológicas e demográficas, sempre que possível com equipe médica multidisciplinar, avaliando-se a disponibilidade regional e nacional de ofertar-se um tratamento adequado dentro deste ambiente.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

O câncer diferenciado da glândula tireoide tem-se projetado hoje como um dos principais tumores acometendo glândulas endócrinas e estruturas do segmento cervical. Historicamente temos observado uma variação em seu comportamento, exemplificado na literatura com um incremento em seu diagnóstico entre 1973 e 2002 de quase 2,4 vezes (IC (95% 2,2-2,6) com  $p < 0,001^1$ (B), com quase todo o aumento atribuível à mudança na incidência de câncer de tireoide papilífero, que aumentou de 2,7 até 7,7 por 100.000; um aumento de 2,9 vezes (IC95% 2,6-3,2), com  $p < 0,001^1$ (B), e o surgimento de uma nova categoria de apresentação clínica, qual seja, o microcarcinoma diagnosticado em incidentalomas (nódulos pequenos assintomáticos diagnosticados por exame de imagem). Este fenômeno revelou um aumento significativo no diagnóstico de neoplasias malignas nestes nódulos incidentais, em uma incidência de 17% comparada à então taxa de 3% ( $p=0,020$ )<sup>2</sup>(B) ou 4% de malignidade em nódulos palpáveis diagnosticados por punção<sup>3</sup>(B).

Esta mudança de apresentação clínica refletiu também nos protocolos de abordagem terapêutica destes tumores<sup>4</sup>(D). Na década de 1930 e 1940, 20% dos tumores malignos da glândula tireoide eram carcinomas anaplásicos, e 6% dos carcinomas papilíferos manifestavam metástases pulmonares na apresentação inicial do quadro. Neste período, até a década de 1950, muitos casos eram diagnosticados em fase avançada, com doença primária extensa e disseminada<sup>5</sup>(B). Posteriormente, observou-se na literatura estudos relatando uma incidência de metástase linfática regional elevada<sup>6</sup>(B), e uma taxa de multifocalidade também elevada<sup>7</sup>(B).

O panorama da apresentação do carcinoma diferenciado da glândula tireoide modificou-se, observando-se hoje uma incidência de tumores com menos de 1,0 cm na ordem de 49% dos casos<sup>1</sup>(B), redução da apresentação em formas avançadas, diagnóstico de doença multifocal em torno de 7,1% a 56,8% dos casos, redução da incidência de carcinoma folicular e indiferenciado, redução das metástases à distância, melhor compreensão da evolução da doença

e uma tendência de menor agressividade cirúrgica no tratamento dos tumores<sup>8(A)9(B)</sup>.

Especificamente na abordagem cirúrgica desta doença, pode-se optar por tratamentos menos invasivos<sup>10(D)</sup>, e as bases da linfadenectomia eletiva e terapêutica passaram a ser melhores compreendidas<sup>4(D)8(A)</sup>. Apesar disto, nota-se na prática clínica uma variação nos protocolos institucionais, que muitas vezes são baseados no perfil da população atendida, na experiência da equipe médica assistente e na capacidade de resolução da própria instituição.

## 1. QUAIS SÃO AS OPÇÕES DE CIRURGIA PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE?

A cirurgia é o principal e inicial tratamento para os carcinomas diferenciados de tireoide (papilífero, folicular e os de células de Hürtle), incluindo os metastáticos. Dentre as opções cirúrgicas, temos a tireoidectomia total e a parcial<sup>11(A)12-15(B)</sup>.

O objetivo da cirurgia é remover a doença primária na glândula tireoide e suas possíveis extensões, como a invasão extracapsular a tecidos vizinhos e para os principais sítios de drenagem regionais (linfonodos cervicais e mediastinais). O tipo de cirurgia a ser realizada pode apresentar controvérsias<sup>11(A)12(B)</sup>.

A classificação pré-operatória mais aceita é a TNM, sendo utilizada para estratificar os grupos de risco<sup>7,16(B)</sup>. Outras também são utilizadas e baseadas no sexo, idade do paciente, tamanho do tumor e seu grau de diferenciação, extensão da neoplasia e presença ou não de metástases à distância. As

classificações procuram prever o prognóstico da doença e ajudam na definição da extensão da cirurgia<sup>17-19(B)</sup>.

Baseados em estratificações, a tireoidectomia parcial pode ter sua indicação em casos de carcinoma papilífero de muito baixo risco (mulher jovem, com nódulo < 1,0 cm, sem extensão extratireoidiana)<sup>17-19(B)</sup>, porém o seguimento com tireoglobulina, pesquisa de metástases regional ou à distância com iodo radioativo pode ser prejudicado quando se realiza cirurgia menos que total para o tratamento do câncer diferenciado da tireoide<sup>13,15,20(B)21(D)</sup>.

A distinção citológica de neoplasia folicular benigna de maligna é problemática<sup>15(B)</sup>; punção aspirativa com agulha fina (PAAF) com diagnóstico de lesão folicular sem atipia tem 6,8% de risco de malignidade, enquanto que folicular com atipia aumenta para 44%<sup>13(B)</sup>. Há aumento de risco de malignidade se este achado for encontrado em homens (43% *versus* 13% em mulheres, com  $p= 0,007$ ), quando o tumor tiver mais que 4 cm (40% *versus* 13% com  $p= 0,03$ ) e quando é nódulo único (25% *versus* 6% com  $p= 0,02$ )<sup>15(B)</sup>.

### Recomendação

A tireoidectomia total é a cirurgia mais indicada para os todos os tipos de carcinomas diferenciados da tireoide<sup>14,18(B)</sup> e, em casos selecionados de suspeita clínica de carcinoma papilífero bem diferenciado de muito baixo risco\*, a tireoidectomia parcial pode ser indicada<sup>19(B)</sup>.

\*Critérios descritos na diretriz de Câncer Diferenciado da Tireoide: Diagnóstico.

## 2. QUAL É O TRATAMENTO CIRÚRGICO INDICADO NO PACIENTE PORTADOR DE MICROCARCINOMA PAPILÍFERO?

Segundo a OMS, o microcarcinoma da tireoide é uma neoplasia que mede igual ou menos de 1,0 cm em seu maior diâmetro<sup>22</sup>(B), e corresponde a 49% dos casos de câncer de tireoide<sup>1</sup>(B). O que isto difere em relação aos tumores maiores que um centímetro é bastante discutido na literatura e, muitas vezes, o tratamento cirúrgico de escolha não difere entre um e outro<sup>22</sup>(B).

Apesar de ser descrita baixa mortalidade relacionada a este tipo de tumor, e ter excelente prognóstico<sup>23</sup>(B), o microcarcinoma pode apresentar invasão extracapsular entre 2% a 62,1% dos casos e metástase em linfonodos em até 64% dos doentes<sup>8</sup>(A). Estes fatores podem determinar o surgimento de recidivas locorregionais<sup>24</sup>(B) e metástases à distância<sup>25</sup>(B). Outro fator importante associado a estes microcarcinomas é a presença de doença multifocal em torno de 7,1% a 56,8% dos casos<sup>8</sup>(A).

O tratamento cirúrgico para estes tumores pode ser a tireoidectomia parcial (lobectomia e istmectomia) nos pacientes considerados como sendo de baixo risco<sup>4</sup>(D), até a tireoidectomia total<sup>8</sup>(A). Em função da multifocalidade destes tumores, do risco de doença metastática linfonodal, e do benefício da terapia complementar com iodo radioativo com redução da recidiva em linfonodos<sup>26</sup>(B), a tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico preconizado. Na presença de linfonodos cervicais metastáticos, deve-se associar a linfadenectomia do compartimento central ou lateral<sup>8</sup>(A)<sup>26,27</sup>(B).

## Recomendação

Nos portadores de microcarcinoma papilífero da tireoide a tireoidectomia parcial pode ser indicada nos pacientes de baixo risco<sup>4</sup>(D). A tireoidectomia total associada ou não à linfadenectomia é muitas vezes indicada em função da multifocalidade, risco de doença metastática linfonodal, e do benefício da terapia complementar com iodo radioativo<sup>8</sup>(A).

## 3. HÁ INDICAÇÃO CIRÚRGICA PARA NÓDULO DE TIREOIDE CUJA PUNÇÃO ASPIRATIVA RESULTA EM SUSPEITA DE LESÃO FOLICULAR?

Nos resultados dos exames por punção aspirativa de nódulos de tireoide, observamos que aproximadamente 60% das punções são classificadas como benignas (variação de 53%-90%), 4% são malignas (variação de 1%-10%), 17% representam amostra insuficiente (variação de 15%-20%) e aproximadamente 20% são classificadas como lesões foliculares (variação 7%-36%)<sup>28,29</sup>(B).

As punções aspirativas de tireoide com suspeita de lesão folicular podem ser classificadas em: (a) benignas, (b) lesão (atipia) folicular de significância indeterminada, (c) neoplasia folicular/suspeita para neoplasia folicular, (d) suspeita de malignidade, (e) maligna e (f) não-diagnóstica<sup>30</sup>(D). Há risco de malignidade para lesões foliculares de significância indeterminada de 5%-10%, e para neoplasia folicular de 20%-30%<sup>31,32</sup>(B).

A categoria chamada de neoplasia folicular no exame histopatológico pode corresponder a nódulo hiperplásico, adenoma folicular, carcinoma folicular, e variante folicular do carcinoma papilífero<sup>33</sup>(B). O diagnóstico de

malignidade nestas lesões está relacionado ao achado histopatológico de invasão capsular e vascular<sup>30</sup>(D), características definidas somente no resultado anatomopatológico, levando a maioria dos profissionais a indicar cirurgia para um diagnóstico definitivo.

Inúmeras tentativas para determinar o risco de neoplasia maligna nestas lesões foliculares foram tentadas, com o intuito de se determinar quais doentes se beneficiariam da cirurgia. Podemos citar a pesquisa de HBME-1 e galectin-3, mas com resultados limitados. Encontra-se para HBME-1 sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, respectivamente, de 78,67%, 84,13%, 85,51%, 76,81%; enquanto que para a galectina-3 82,67%, 80,95%, 83,78% e 79,69%, respectivamente. Mesmo quando são estudados conjuntamente, estes dois marcadores moleculares têm resultados de 94,74%, 75,81%, 82,76% e 92,16%, respectivamente, o que aumenta somente em 10% a sensibilidade da PAAF<sup>34</sup>(A). A cintilografia também possui valor limitado, já que 90% dos nódulos são hipocaptantes, e destes, apenas 10% a 15% são malignos, tendo sensibilidade baixa em nódulos menores de 1 cm<sup>35</sup>(B). O mesmo pode-se dizer referente aos estudos imunohistoquímicos, cujo valor é controverso e limitado<sup>36</sup>(B).

Nos casos de resultado com lesão/atipia folicular, cujo risco de malignidade é de 5% a 10%, com baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo para o exame, a conduta é controversa. Sugere-se a realização de exames de imagem e nova punção guiada por ultrassom em 3 a 6 meses, sendo que a presença de

características de benignidade evitaria a indicação de cirurgia. O surgimento de alterações ultrassonográficas ou a persistência e/ou piora do padrão citológico de lesão/atipia folicular reforçariam a indicação de cirurgia<sup>37</sup>(B).

O diagnóstico citológico de neoplasia folicular, que determina na maioria das vezes o diagnóstico de adenoma, possui um risco de malignidade de 20%-30%<sup>32</sup>(B). Nos casos de diagnóstico citológico denominado de “suspeitos”, devem-se ser referenciado para o tratamento cirúrgico, que consiste de lobectomia de tireoide ou tireoidectomia total. Alguns cirurgiões utilizam o exame de congelação transoperatório para determinar a realização de cirurgia adicional quando a lobectomia de tireoide é realizada, mas não existe nenhum dado na literatura que suporte esta prática<sup>30</sup>(D).

## Recomendação

Nos casos em que as punções aspirativas de tireoide demonstram suspeita de lesão folicular não têm indicação cirúrgica as classificadas como (a) benignas. As lesões do tipo (b) lesão (atipia) folicular de significância indeterminada, e (f) não-diagnóstica<sup>30</sup>(D) têm indicação cirúrgica controversa. Há possibilidade de refazer nova punção em 3-6 meses, desta vez guiada por ultrassom, para nova avaliação do caso<sup>37</sup>(B) ou já indicar cirurgia diretamente<sup>30</sup>(D).

Pacientes portadores de nódulos de tireoide cujas punções aspirativas demonstram (c) neoplasia folicular/suspeita para neoplasia folicular, (d) suspeita de malignidade, (e) maligna tem indicação cirúrgica, pois já existe a suspeita de malignidade<sup>31.32</sup>(B).

#### 4. O ESVAZIAMENTO CERVICAL SELETIVO DO NÍVEL VI DE DRENAGEM LINFÁTICA PODE SER ELETIVO OU TERAPÊUTICO NO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE?

A incidência de metástase linfática regional no carcinoma papilífero de tireoide no compartimento central varia entre 21% e 60%<sup>38-40</sup>(B). A metástase linfática proveniente de carcinoma diferenciado de tireoide habitualmente segue o fluxo de drenagem linfática da glândula, acometendo inicialmente os linfonodos do compartimento central ipsilateral, a seguir o compartimento lateral ipsilateral, depois o compartimento lateral contralateral e, finalmente, o compartimento mediastinal<sup>41</sup>(B). A metástase linfonodal no compartimento lateral do pescoço, sem comprometimento do compartimento central, ocorre numa frequência de 12% a 19%<sup>42-44</sup>(B).

A presença de metástase linfática de CDT no nível VI, na faixa etária acima de 45 anos, determina a progressão do estadiamento clínico pela AJCC (2002) de estadio I para estadio III<sup>45</sup>(B). Apesar de não influenciar na sobrevida global, pois há sobrevivência em 10 anos de 99% dos casos (IC 95% 97-100%), a presença de metástases linfáticas regionais (em número > 10 e metástases com extensão extracapsular > 3) determina um aumento no risco de persistência e recorrência da doença<sup>42</sup>(B). Sua ocorrência pode ser influenciada pelo tamanho do tumor primário, invasão capsular e multifocalidade<sup>27</sup>(B)<sup>46</sup>(A). Análise univariada de sobrevida livre de doença é menor nos pacientes que apresentam metástases cervicais, com  $p < 0,001$  e esta diferença foi mantida na análise multivariada, com  $p = 0,001$  e risco relativo de 6,27<sup>46</sup>(A).

O compartimento central do pescoço inclui o nível VI de drenagem linfática (linfonodos pré-cricoideo, pré e para-traqueais), mas na literatura habitualmente é citado como incluindo o nível VII (mediastinal superior)<sup>27</sup>(B).

A abordagem cirúrgica do pescoço com a ressecção dos linfonodos do compartimento central (níveis VI e VII) pode ser realizada no momento da cirurgia da tireoidectomia, sendo então denominada eletiva (caso não haja suspeita de doença clinicamente evidente e/ou detectada à ultrassonografia), ou terapêutica (caso haja doença acometendo os linfonodos diagnosticada por esta metodologia)<sup>27</sup>(B). Quando há evidência de metástases linfáticas no compartimento central durante o acompanhamento pós-operatório, o esvaziamento de compartimento central passa a ter finalidade terapêutica<sup>47</sup>(A).

A presença de suspeita de metástase linfática no compartimento central determinada no pré-operatório é melhor tratada pelo esvaziamento cervical seletivo nível VI bilateral<sup>4,48</sup>(D).

Na presença de metástase linfática regional cervical lateral diagnosticada pré-operatoriamente, e sem evidência clínica de doença linfonodal no compartimento central, a abordagem eletiva com esvaziamento seletivo nível VI está indicado, em conjunto com a tireoidectomia e esvaziamento cervical lateral<sup>43,44</sup>(B).

Pacientes portadores de carcinoma papilífero diagnosticado previamente por punção ou durante a cirurgia por exame de congelação, e carcinoma de Hürthle, sem evidência de metástase linfonodal, devem ser

considerados a serem submetidos a esvaziamento cervical seletivo eletivo nível VI<sup>4,48</sup>(D). O esvaziamento cervical seletivo de compartimento central sistemático reduz a recorrência de carcinoma papilar de tireoide, aumenta a sobrevida específica da doença e reduz o nível de tireoglobulina sérica<sup>47</sup>(A). Mesmo com um aumento da incidência de morbidade total (50% *versus* 12,3% dos casos de tireoidectomia sem esvaziamento central, com  $p < 0,001$ ), complicações temporárias como disфония e hipocalcemia, com incidência de 30,5% *versus* 9,6%, com  $p = 0,001$ <sup>44</sup>(B), permanece com incidência de complicações definitiva baixa quando realizada por profissional experiente<sup>49</sup>(B), suplantando o risco de lesões definitivas observadas em reoperações do compartimento central para carcinoma papilífero de tireoide recorrente<sup>47</sup>(A).

## Recomendação

Nos portadores de CDT, a presença de metástase linfática regional determina um aumento no risco de persistência e recorrência da doença<sup>42</sup>(B).

Caso haja suspeita ou presença de metástase no compartimento central determinada no pré-operatório ou diagnosticada em exame de congelação durante a cirurgia, o melhor tratamento é o esvaziamento cervical seletivo nível VI bilateral e nível VII<sup>4,48</sup>(D). Este procedimento, chamado de esvaziamento terapêutico, poderá aumentar a incidência de complicações temporárias, como disфония e hipocalcemia<sup>44,49</sup>(B).

Caso haja suspeita ou presença de metástase linfática regional cervical lateral

sem evidência clínica de doença linfonodal no compartimento central, o esvaziamento seletivo nível VI deve ser mantido, em conjunto com a tireoidectomia e esvaziamento cervical lateral<sup>43,44</sup>(B).

Nos portadores de CDT sem evidência de metástase linfonodal, devem ser considerados a realizar o chamado esvaziamento eletivo com esvaziamento cervical seletivo do nível VI<sup>4,48</sup>(D), pois este esvaziamento sistemático reduz a recorrência do tumor e aumenta a sobrevida<sup>47</sup>(A).

## 5. QUAL É A INDICAÇÃO DE ESVAZIAMENTO CERVICAL LATERAL NO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE, E QUAIS AS OPÇÕES DE ESVAZIAMENTO?

Os linfonodos cervicais laterais podem estar acometidos no carcinoma diferenciado de tireoide em uma frequência que varia de 9% a 67%<sup>41,44,50</sup>(B) dos casos, ipsilateral ao tumor primário. Quando contralateral, pode estar presente em até 30% dos casos, estando relacionado à presença prévia de metástase ipsilateral, e em tumores multifocais<sup>51</sup>(B). Na distribuição locorregional de metástase linfática, os linfonodos dos níveis III e IV ipsilateral seriam os mais acometidos, seguidos do nível II, e raramente os linfonodos dos níveis V e I seriam acometidos, estando a presença de metástase linfonodal presente nestes linfonodos, vinculada ao acometimento dos primeiros níveis descritos<sup>6,27,51</sup>(B). A presença de metástase linfática cervical determina uma redução na taxa de sobrevida global e no tempo livre de doença, sendo que, quando o compartimento lateral do pescoço é acometido, o risco de recidiva aumenta em até seis vezes, principalmente no pescoço<sup>46</sup>(A).



O esvaziamento cervical lateral está indicado na presença de metástase cervical linfonodal lateral (níveis I a V), comprovada clinicamente pela palpação ou ainda por método de imagem preferencialmente ultrassonografia ou por citopatologia (PAAF), diagnosticada tanto no pré-operatório associado à cirurgia da glândula tireoide, como no controle clínico oncológico após a tireoidectomia<sup>4(D)</sup><sup>47(A)</sup>. Apesar de no Japão o esvaziamento cervical lateral ser indicado de maneira eletiva em função da alta incidência de metástases linfáticas regionais<sup>6(B)</sup>, na América do Norte, Europa, e Brasil o mesmo é indicado de forma terapêutica<sup>4,48(D)</sup><sup>27(B)</sup>.

As opções de cirurgia incluem a nodulectomia (também conhecida como *“lumpectomy”*, *“berry picking”* ou *“cherry picking”*), esvaziamento cervical seletivo, radical modificado, radical, radical ampliado e pesquisa de linfonodo sentinela<sup>50,52,53(B)</sup>. Em função da maior concentração de linfonodos metastáticos acometendo os níveis II a IV cervicais ipsilateral, o tipo de esvaziamento cervical mais utilizado é o seletivo lateral níveis II a IV, com preservação do nervo acessório, veia jugular interna e músculo esternocleidomastoídeo, devendo os níveis I e V ipsilaterais, serem incluídos, na presença de doença metastática comprovada acometendo estes níveis<sup>50,51,53,54(B)</sup>. A nodulectomia ou *“berry picking”* pode ter indicação somente na recidiva cervical em nível linfático previamente submetido a tratamento cirúrgico<sup>51(B)</sup>, não devendo ser indicada como primeira abordagem cirúrgica<sup>55(B)</sup>. As indicações de esvaziamento cervical radical e radical ampliado estariam vinculadas à presença de doença linfonodal avançada com invasão de estruturas não linfáticas e extravasamento extracapsular do linfonodo acometido<sup>6,51(B)</sup>.

Na presença de doença metastática linfonodal comprovada pré-operatoriamente, a investigação do compartimento lateral contralateral deve ser realizada, haja vista o risco aumentado de metástase contralateral nestas situações<sup>51(B)</sup>, devendo ser considerada neste caso a indicação de esvaziamento cervical radical modificado (incluindo os cinco níveis de drenagem cervical), caso seja comprovada metástase nos dois compartimentos laterais do pescoço<sup>56(B)</sup>.

### Recomendação

O esvaziamento cervical lateral está indicado quando existe metástase cervical em linfonodos lateral entre os níveis I a V, comprovada clinicamente ou por qualquer método de imagem ou ainda por citopatologia<sup>4(D)</sup><sup>47(A)</sup>. No nosso meio, o mesmo é indicado de forma terapêutica<sup>27(B)</sup>. Devido ao maior número de linfonodos metastáticos acometer os níveis cervicais ipsilateral de II a IV<sup>50,54(B)</sup>, o tipo mais utilizado é o seletivo lateral destes níveis, com preservação do nervo acessório, veia jugular interna e músculo esternocleidomastoídeo. Os níveis I e V ipsilaterais somente são incluídos se houver presença de doença metastática comprovada<sup>51,53(B)</sup>.

## 6. QUAL É A CONDUTA NO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE DIAGNOSTICADO EM EXAME ANATOMOPATOLÓGICO APÓS TIREOIDECTOMIA PARCIAL?

A complementação com totalização da tireoidectomia é sugerida quando temos diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide comprovado em exame anatomopatológico após tireoidectomia parcial (lobectomia), já que mesmo nos casos sem

nódulos contralaterais evidenciáveis à ultrassonografia e palpação, encontramos multicentricidade no exame anatomopatológico; além do fato de a tireoidectomia total permitir a realização de PCI e rastreamento de possíveis metástases<sup>57-60</sup>(B). A taxa de CDT bilateral é elevada e independente da classificação de paciente de baixo risco ou alto risco; na evolução de lobectomia, observa-se 44% de reaparecimento de novo foco tumoral já com metástase ipsilateral e 8% de desenvolvimento de metástase linfonodal, mesmo sem novo tumor no resto da glândula<sup>58</sup>(B). O encontro no exame anatomopatológico de multicentricidade no lado ipsilateral prediz presença de câncer contralateral com risco relativo de 6,03 (IC 95% 2,23-16,35)<sup>60</sup>(B).

A multicentricidade pode variar de 20% a 80%, e independe do tamanho do nódulo, sendo que encontramos com maior frequência no lado contralateral quando a doença é multifocal no lado ressecado<sup>57,60,61</sup>(B). Devemos lembrar que a multicentricidade não corresponde à disseminação intratireoidea da doença, mas tem origem em clones celulares independentes e estão presentes quando estudamos diferenças com RET/PTC<sup>62</sup>(B) e com BRAF<sup>63</sup>(C). Portanto, mesmo em microcarcinomas temos risco elevado de multicentricidade contralateral<sup>57,59</sup>(B).

As complicações pós-operatórias de complementação após lobectomia são semelhantes à tireoidectomia total, com morbidade aceitável<sup>64,65</sup>(B). A taxa de paralisia permanente do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo permanente foi de 3,5% e 4,2%, respectivamente, para complementação da

tireoidectomia, em relação a 3,3% e 4,3% para casos de tireoidectomia total, sem diferenças significativas entre os dois procedimentos<sup>64</sup>(B). Em nosso meio, pacientes reoperados por diagnóstico pós-operatório de CDT apresentaram hipoparatiroidismo transitório de 12,7% e permanente de 1,61%; lesão transitória do nervo laríngeo recorrente em 1,88% e permanente de 0,35%; além de hematoma que necessitou de intervenção cirúrgica em 0,26%<sup>65</sup>(B). O melhor momento para a abordagem cirúrgica é muito controverso. Este pode ser logo após o diagnóstico definitivo (até duas semanas de pós-operatório) ou quando passado o período de cicatrização inicial (primeiros três meses de pós-operatório).

No caso de pacientes submetidos a procedimento bilateral, como a tireoidectomia parcial bilateral, com diagnóstico pós-operatório de carcinoma diferenciado de tireoide, haverá necessidade de nova dissecação das paratireoides e nervos recorrentes, elevando o risco de complicações da reoperação<sup>65</sup>(B). Nestes casos, a conduta depende da experiência da equipe cirúrgica responsável, bem como do estadiamento, tendo como alternativa a utilização da iodoterapia ablativa caso o resto tireoideano seja pequeno.

## Recomendação

A complementação com totalização da tireoidectomia é necessária quando o diagnóstico de CDT é feito por meio do exame anatomopatológico após tireoidectomia parcial, devido à presença de multicentricidade no carcinoma papilífero, mesmo nos casos de microcarcinomas<sup>57</sup>(B). Além do fato de a tireoidectomia total permitir melhor seguimento dos doentes com realização de PCI e rastreamento de possíveis metástases<sup>57</sup>(B). As

complicações pós-operatórias na complementação após lobectomia são semelhantes à tireoidectomia total<sup>64</sup>(B); porém há elevado risco de complicações em reoperações pós tireoidectomia parcial bilateral e dependendo do estadiamento da doença, bem como da quantidade de remanescentes tireoidianos, pode-se utilizar a iodoterapia ablativa como método alternativo<sup>65</sup>(B). Em situações selecionadas de carcinoma papilífero com muito baixo risco, após decisão conjunta com o doente, pode-se optar pela manutenção da tireoidectomia parcial, conforme estabelecido na pergunta 12 desta diretriz.

## 7. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES PARA MONITORIZAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DO NERVO LARÍNGEO RECORRENTE?

A monitorização intraoperatória do nervo laríngeo recorrente (NLR) é uma nova tecnologia que objetiva prevenir as lesões parciais e totais do NLR, as quais determinam, respectivamente, imobilidade temporária ou definitiva das pregas vocais.

Nas tireoidectomias, esse tipo de complicação varia de 0% a 7,1%, nas formas temporárias, e de 0% a 11%, nas definitivas<sup>66</sup>(B). Esse índice eleva-se nos casos de re-operações para até 20%, como nas recidivas linfonodais do compartimento central<sup>67</sup>(B). A paralisia unilateral do nervo laríngeo recorrente leva à rouquidão, enquanto que a paralisia bilateral leva à dispneia, com risco de obstrução da glote<sup>68</sup>(B).

De longa data sabe-se ser fundamental a visualização e dissecação do NLR<sup>69</sup>(B)<sup>70</sup>(D). Recentemente demonstrou-se que a avaliação das pregas vocais é importante na avaliação pré e pós-

operatória das tireoidectomias para prevenção dos casos de disfonia<sup>67</sup>(B).

A monitorização do NLR durante a tireoidectomia tem por finalidade avaliar a integridade deste nervo por meio do estudo da contração da prega vocal (PV). Essa metodologia pode ser classificada em sem ou com eletromiografia da PV.

### A. Sem eletromiografia-

1. Palpação da musculatura cricotireoidea<sup>71</sup>(B);
2. Visualização da movimentação da prega vocal com endoscopia<sup>68</sup>(B);

### B. Com eletromiografia- Registro da contração da prega vocal por eletromiografia.

1. Eletrodo intramuscular na PV<sup>72</sup>(B);
2. Eletrodo de contato na parede da cânula de intubação endotraqueal<sup>73</sup>(B).

A visualização da movimentação da prega vocal por palpação da musculatura cricotireoidea tem sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para paralisia vocal transitória de 69,3%, 99,7%, 92,1% e 98,5%, respectivamente, e para paralisia vocal permanente de 85,7%, 97,3%, 23,7% e 99,8%, respectivamente. Este teste tem valor preditivo positivo muito baixo para definir lesão definitiva do NLR<sup>71</sup>(B). A visualização da movimentação da prega vocal com endoscopia dificultou a entubação em 5% dos casos, apresentou pneumotórax com resolução espontânea em 2% dos pacientes e teve perda da visualização durante o procedimento em 0,03% dos casos<sup>68</sup>(B).

A visualização da movimentação da prega vocal com eletromiografia por meio do eletrodo intramuscular na prega vocal reduziu a incidência pós-operatória de paralisia temporária e permanente da corda vocal em pacientes operados de bócios benignos; com paralisia temporária de 1,4% contra 2,1% e paralisia permanente de 0,4% contra 0,8% dos casos com controle visualização exclusivo. Esses índices foram significativamente menores, com  $p < 0,05^{72}$  (B).

A visualização da movimentação da prega vocal com eletromiografia por meio do eletrodo de contato na parede da cânula de intubação endotraqueal não reduziu a incidência pós-operatória de paralisia temporária ou permanente da corda vocal, pois a pequena redução da taxa de risco somente para paralisia temporária não teve diferença estatisticamente significativa<sup>73</sup> (B).

Todas as técnicas de monitorização do NLR durante tireoidectomias após câncer de tireoide demonstraram não ter diferença estatística<sup>68,71,73</sup> (B), quando da comparação com e sem o uso destas, definindo assim que o padrão ouro para as tireoidectomias é a visualização do NLR<sup>74</sup> (B) durante a cirurgia e avaliação da mobilidade das cordas vocais pela laringoscopia pré e pós-operatória<sup>66</sup> (A) <sup>68,74,75</sup> (B).

Apesar disto, a monitorização, quando disponível, pode ser utilizada como um adjunto da cirurgia da tireoide, principalmente nas reoperações do compartimento central do pescoço e nos casos de paralisia prévia da PV contralateral<sup>67,75</sup> (B).

## Recomendação

Sempre há indicação de visualização e dissecação do nervo recorrente<sup>69</sup> (B). O padrão

ouro para esta avaliação durante tireoidectomias para correção de câncer de tireoide é a visualização do mesmo e sua comparação por meio de laringoscopia pré e pós-operatória<sup>74</sup> (B).

Quando disponível, a monitorização intraoperatória do nervo laríngeo recorrente poderá ser utilizada, principalmente nas reoperações do compartimento central do pescoço e nos casos de paralisia prévia da PV contralateral<sup>67</sup> (B).

## 8. QUAL É A CONDUTA CIRÚRGICA NA RECIDIVA LINFÁTICA REGIONAL DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE?

A recidiva linfática regional do carcinoma diferenciado de tireoide ocorre quando há aparecimento de um ou mais linfonodos comprometidos por neoplasia, podendo estar situados desde as cadeias laterais até o nível VI cervical. Geralmente, esta recidiva ocorre nos linfonodos dos níveis II, III, IV e V, sendo o nível I acometido muito raramente. Confirmado o diagnóstico da recidiva linfonodal, por meio da PAAF seguida de exame citopatológico e de dosagem de tireoglobulina deste aspirado, é importante determinar se os níveis linfonodais acometidos se encontram em uma região anatômica previamente operada ou não. A situação mais frequente é o aparecimento de uma recidiva linfonodal num paciente em que a operação prévia tenha envolvido apenas o compartimento central. Nesta eventualidade, impõe-se o tratamento cirúrgico, pois a maioria das metástases ocorre nos níveis cervicais III e IV<sup>51</sup> (B).

O tratamento preferencial das recidivas linfonodais regionais do câncer diferenciado de tireoide é cirúrgico<sup>4</sup>(D)<sup>47</sup>(A).

A extensão da ressecção linfonodal deve incluir todas as cadeias linfonodais acometidas. Os melhores resultados são obtidos com o esvaziamento cervical que pode ser seletivo ou radical modificado (usualmente, poupando-se o nível I, ou seja, as cadeias submandibular e submentoniana, que raramente albergam metástases de câncer de tireoide). Devem ser evitadas, a todo custo, as nodulectomias ou o “*node-picking*”, pois estes procedimentos estão associados com significativamente piora no controle oncológico<sup>50,54,76-78</sup>(B).

Há métodos que auxiliam a localização intraoperatória de linfonodos acometidos, especialmente quando o esvaziamento cervical lateral envolver cadeias linfonodais previamente manipuladas. O uso de doses altas de <sup>131</sup>I um ou dois dias antes da reoperação, com o auxílio de um “probe” pode facilitar a detecção da doença recidivada, mormente no compartimento central<sup>79</sup>(B).

É aconselhável a utilização de tratamentos adjuvantes pós-operatórios, como a radioiodoterapia<sup>4</sup>(D)<sup>47</sup>(A). A melhor terapêutica da recidiva linfonodal no compartimento lateral do pescoço é a detecção de eventuais metástases nas cadeias cervicais laterais, no momento da avaliação inicial do paciente. Assim, é fundamental não apenas a sua palpação meticulosa como também incluí-las na avaliação ultrassonográfica inicial, visto que as lesões metastáticas laterais, ao contrário daquelas situadas no compartimento central, são facilmente identificáveis à ultrassonografia<sup>80</sup>(B).

### Recomendação

A extensão do esvaziamento linfonodal na recidiva linfática regional de carcinoma diferenciado de tireoide deve incluir todas as cadeias linfonodais acometidas e os melhores resultados são obtidos com o esvaziamento cervical seletivo ou radical modificado dos níveis II a V<sup>76</sup>(B).

### 9. QUE TIPO DE CIRURGIA ESTÁ INDICADO NO TRATAMENTO DO CARCINOMA INDIFERENCIADO DE TIREOIDE?

A cirurgia indicada no tratamento do carcinoma indiferenciado da tireoide é a tireoidectomia total, desde que o carcinoma esteja restrito à glândula<sup>81</sup>(B). Na presença de invasão de estruturas vizinhas, a ressecção deve contemplar também as estruturas invadidas, porém deve-se considerar: a ressecabilidade do tumor primário, a qualidade de vida, metástases à distância e estado do paciente antes de se propor ressecções amplas, como as envolvendo esôfago e laringe. A ressecção destas estruturas geralmente leva a uma diminuição da qualidade de vida, sem ganho de sobrevida<sup>81-84</sup>(B).

Quando a ressecção completa do tumor com tireoidectomia total não for possível por invasão de estruturas nobres (esôfago, laringe, carótidas), a ressecção parcial do tumor (> 90%) facilita a eficácia de tratamentos concomitantes, como a radioterapia e a quimioterapia<sup>81-85</sup>(B). Análise multivariada de Cox demonstrou que a citorredução máxima associada à quimioterapia adjuvante são preditores de sobrevida, com razão de risco de 0,23 (IC 95% 0,07-0,79)<sup>85</sup>(B).

A traqueostomia está indicada nos pacientes com tumores extensos irresssecáveis, tumores

submetidos à ressecção incompleta e/ou que corram o risco de evoluir para dispneia por obstrução<sup>85</sup>(B).

O esvaziamento cervical está indicado na presença de metástases, segundo os mesmos conceitos de ressecabilidade acima descritos<sup>85</sup>(B).

## Recomendação

A cirurgia indicada no tratamento do carcinoma indiferenciado da tireoide é a tireoidectomia total<sup>81</sup>(B), que se associa a ressecção de estruturas vizinhas acometidas, sempre levando em consideração a qualidade de vida do paciente, haja vista que se trata de neoplasia com baixíssima sobrevida<sup>84-86</sup>(B).

A traqueostomia está indicada nos pacientes com tumores extensos irrecutíveis, ressecção incompleta e/ou nos casos de evolução para dispneia por obstrução<sup>84</sup>(B).

## 10. QUAL É A ABORDAGEM CIRÚRGICA NAS NEOPLASIAS RARAS DA TIREOIDE?

### METÁSTASES

Metástases tireoideanas são extremamente raras, sendo o tumor primário mais frequente o carcinoma renal de células claras<sup>86</sup>(B) <sup>87,88</sup>(C). Outros tumores são: carcinoma de pulmão, mama, laringe, tumor carcinoide, entre outros<sup>86</sup>(B). Em pacientes com antecedentes de neoplasias como as citadas anteriormente e presença de nódulo tireoideano com punção aspirativa mostrando células claras ou fusiformes, deve-se levantar a hipótese de metástase. Se a doença metastática está confinada à tireoide, a tireoidectomia total pode

ser curativa, embora o prognóstico comumente seja pobre <sup>87,88</sup>(C).

### LINFOMA

O tipo mais frequente é o linfoma não Hodgkin, variante de células B. O segundo mais frequente é o linfoma MALT (*Mucosa-associated T-Lymphoma*)<sup>89</sup>(C). Os linfomas de tireoide geralmente acometem mulheres, com idade média de 64 anos, e com quadro clínico de massa tireoidiana, estando associados à tireoidite de Hashimoto prévia<sup>90</sup>(C). O tratamento geralmente inclui cirurgia, seguida de radioterapia, quimioterapia, ou a combinação das duas (42% dos casos). A sobrevida em cinco anos é de 79%<sup>90</sup>(C). Estatisticamente, estadios maior do que IE, linfoma de células B difuso, rápido crescimento do tumor, apoptose abundante, presença de invasão vascular, alto índice mitótico e infiltração de partes moles peritireoidianas estão significativamente associados com morte pela doença<sup>90</sup>(C).

### TUMOR DE CASTLE

O Carcinoma da Tireoide com Diferenciação Semelhante ao Timo (Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation of Thyroid - CASTLE) é neoplasia rara cuja origem está nos remanescentes das bolsas branquiais (terceira e quarta), que sofrem diferenciação tímica e subsequente transformação maligna<sup>91</sup>(C). O exame histopatológico mostra células tumorais poligonais e fusiformes, com citoplasma eosinofílico abundante, de bordos bem definidos, com núcleos redondos ou ovais, com

cromatina dispersa e nucléolos proeminentes. Testes imunohistoquímicos mostraram elevada sensibilidade e especificidade para CD5<sup>92</sup>(C), o que diferencia o CASTLE de outras neoplasias tireoideanas malignas. O tratamento do CASTLE envolve tireoidectomia total associada à radioterapia, por sua radiosensibilidade e potencial de recidiva locorregional<sup>91,93</sup>(C).

### CARCINOMA EPIDERMÓIDE

Extremamente raro. A maioria consiste de diferenciação epitelial do carcinoma papilífero ou ainda invasão direta de carcinoma de laringe. O tratamento é controverso, embora associação de cirurgia e radioterapia possa ser empregada<sup>94</sup>(C).

### Recomendação

Nas neoplasias raras da tireoide, a cirurgia, quando indicada, deve ser a tireoidectomia total com ou sem tratamento adjunto dependendo do tipo e extensão da doença<sup>87-94</sup>(C).

## 11. COMO AVALIAR A HIPOCALCEMIA NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM CDT?

As paratireoides, juntamente com seus vasos, são manipuladas durante as tireoidectomias, acarretando, em alguns pacientes submetidos à tireoidectomia total, a hipocalcemia secundária ao hipoparatiroidismo. A tireoidectomia parcial, por não violar a integridade de todas as paratireoides, tem risco mínimo de hipocalcemia sintomática<sup>95</sup>(B). Em nosso meio, avaliando resultados de um hospital com programa de residência médica, encontramos 27,5% de hipocalcemia transitória e 5,1% de hipocalcemia permanente após tireoidectomia total por câncer de tireoide<sup>95</sup>(B).

Com causa multifatorial, como déficit de suprimento sanguíneo e ou lesão direta, ressecção inadvertida de uma ou mais paratireoides, a hipocalcemia decorrente do hipoparatiroidismo (mais de 90% das vezes transitório) ocorre em até metade dos pacientes submetidos à ressecção completa da tireoide<sup>95-97</sup>(B).

A hipocalcemia é a complicação mais frequente após cirurgia da tireoide. Sua incidência é variável entre 1,2% a 40%. Porém, o hipoparatiroidismo permanente ocorre em menos de 3% dos pacientes<sup>98</sup>(D).

Os principais sintomas da hipocalcemia são, inicialmente, mal estar, parestesia perioral e de extremidades, que podem evoluir para câimbras e eventualmente tetania caso não sejam observados os sintomas iniciais e administrado suplementação de cálcio. Dependendo da queda do cálcio, o paciente pode desenvolver arritmia e até parada cardíaca. Clinicamente podem ser observados os sinais de Chvostek e Trousseau. Apesar do quadro clínico exuberante, a hipocalcemia, clínica ou laboratorial, geralmente não se desenvolve nas primeiras 24 horas de pós-operatório<sup>97</sup>(B). Aparentemente, a presença dos sintomas de hipocalcemia não está relacionada diretamente ao nível de cálcio sérico, mas sim à velocidade na queda da calcemia. Por isso, não é raro na prática clínica observarmos pacientes com sintomas de hipocalcemia e com cálcio sérico normal, e ainda pacientes com cálcio sérico baixo assintomático<sup>96,97</sup>(B).

Assim, a monitorização pós-operatória do cálcio sérico, além das indesejáveis punções venosas repetidas e do possível retardo da alta hospitalar<sup>99,100</sup>(B), pode trazer o inconveniente de paciente com amostra de cálcio sérico normal

na vigência de hipocalcemia sintomática, bem como paciente com cálcio sérico abaixo do normal assintomático e, mais importante, que não necessitaria de tratamento com reposição de cálcio e vitamina D<sup>100</sup>(B).

Desse modo, o tratamento com suplementação rotineira de cálcio e vitamina D para todos pacientes submetidos à tireoidectomia total encontra respaldo em ensaios clínicos randomizados<sup>101,102</sup>(A) que concluíram que o tratamento rotineiro previne a hipocalcemia sintomática, permitindo alta hospitalar precoce e segura. Porém, temos que ressaltar que não há padronização quanto à quantidade e período de suplementação, e que a reposição exclusiva com cálcio também foi eficaz, porém melhor com a oferta concomitante de vitamina D. Quando, além da tireoidectomia total, o esvaziamento do compartimento central é realizado, tal procedimento aumenta de modo significativo a taxa de hipocalcemia, e o tratamento com suplementação rotineira de cálcio e vitamina D ganha mais relevância<sup>103</sup>(B).

Outra maneira de se abordar a hipocalcemia no pós-operatório de tireoidectomia total é a de se tentar prever qual grupo de pacientes desenvolverá hipocalcemia sintomática, e assim oferecer tratamento com suplementação de cálcio e vitamina D exclusivamente para este grupo, evitando-se os gastos e possíveis efeitos adversos da suplementação de cálcio, como irritação gástrica, diarreia, náusea, vômitos e obstipação<sup>101</sup>(A)<sup>99,103</sup>(B).

Inicialmente a dosagem precoce do cálcio foi estudada com o intuito de se prever a hipocalcemia sintomática, porém, frente aos argumentos já anteriormente mencionados,

outros mecanismos foram estudados com tal objetivo. A dosagem perioperatória do PTH tem mostrado resultados promissores na determinação de pacientes mais suscetíveis a desenvolver hipocalcemia no pós-operatório de tireoidectomia total<sup>104-108</sup>(B). A utilização do PTH como preditor de sintomas de hipocalcemia pode proporcionar uma substancial melhora na qualidade do tratamento dos pacientes submetidos à tireoidectomia total, evitando-se o desconforto da coleta seriada de exames, o maior tempo de internação hospitalar e submetendo aos eventuais efeitos colaterais da suplementação de cálcio apenas os pacientes que realmente se beneficiam do aumento do aporte desse íon<sup>106</sup>(B).

Ainda existem controvérsias sobre qual o momento em que se deva medir o PTH. Uma única dosagem deste, realizada 10 minutos até algumas horas após a tireoidectomia, pode fornecer resultados com a mesma acurácia em prever a hipocalcemia, e pode ser utilizada para introduzir precocemente o tratamento com suplementação de cálcio e vitamina D, permitindo alta hospitalar precoce.

## Recomendação

Na avaliação pós-operatória de hipocalcemia, clinicamente podem ser observados os sintomas de parestesias e câimbras e os sinais de Chvostek e Trousseau, associados à dosagem de cálcio sérico, que poderá estar normal<sup>97</sup>(B). A avaliação pós-operatória imediata do PTH tem mostrado resultados promissores para definir quais pacientes são suscetíveis a desenvolver hipocalcemia pós tireoidectomia total<sup>104</sup>(B), evitando-se assim a coleta seriada de exames e maior tempo de internação hospitalar<sup>107</sup>(B). Nos locais aonde não é possível a realização do PTH



perioperatória ou pós-operatória imediata, podemos optar por suplementação rotineira de cálcio e vitamina D para todos pacientes submetidos à tireoidectomia total<sup>101,102</sup>(A), apesar dos gastos gerados e possíveis efeitos adversos pela suplementação de cálcio, como irritação gástrica, diarreia, náusea, vômitos e obstipação<sup>99,103</sup>(B) em populações que não necessitariam deste tratamento, pois há incidência variável de 1,2 até 40%<sup>98</sup>(D).

## 12. COMO DEVE SER O SEGUIMENTO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA PARCIAL (LOBECTOMIA COM ISTMUSECTOMIA) PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE?

Os carcinomas diferenciados da tireoide (CDT), nas suas variantes papilífera e folicular, constituem um grupo de neoplasias malignas cujo comportamento biológico esta associado a altos índices de cura e evolução lenta, necessitando acompanhamento por longos períodos de tempo<sup>16-19</sup>(B).

Tumores classificados como de baixo risco, conforme as classificações que procuram prever o prognóstico e recomendar a extensão do procedimento cirúrgico (AMES, MACIS e GAMES), e/ou tumores classificados como estágio I-II, de acordo com a classificação TNM, particularmente os microcarcinomas papilíferos (tumores menores ou iguais a um cm de diâmetro) podem ser candidatas a tireoidectomia parcial (lobectomia e istmusectomia) para o tratamento do seu tumor primário<sup>16-19</sup>(B)<sup>109</sup>(D).

Nesse grupo selecionado de pacientes de baixo ou muito baixo risco que foi submetido à cirurgia parcial, o acompanhamento deverá incluir

supressão do TSH (0.5 µU/mL) além de exame clínico especializado (com ênfase ao exame da região cervical), ultrassom de região cervical e dosagem de Tireoglobulina, T3, T4 e TSH em regime semestral nos primeiros três anos após cirurgia. Nesse cenário, mesmo levando-se em conta as limitações do acompanhamento com a dosagem de tireoglobulina, uma curva sérica ascendente pode chamar atenção para recidiva da doença. Após o terceiro ano da cirurgia, e sem evidência de doença ativa, o acompanhamento passa a ter frequência anual com os mesmos exames citados anteriormente<sup>16-19</sup>(B)<sup>109</sup>(D).

### Recomendação

O acompanhamento do paciente submetido à cirurgia parcial para tratamento de câncer papilífero de tireoide é feito com supressão do TSH (0,5 µU/mL), exame clínico com ênfase a região cervical, ultrassom de região cervical e dosagem de tireoglobulina (mesmo levando-se em conta as limitações do acompanhamento com a dosagem de Tg), T3, T4 e TSH em regime semestral nos primeiros três anos após a cirurgia. Após o terceiro ano da cirurgia, e sem evidências de doença em atividade, o acompanhamento passa a ter frequência anual<sup>16-19</sup>(B).

## 13. QUANDO USAR O IODO RADIOATIVO EM DOENÇA METASTÁTICA LOCALREGIONAL?

O tratamento cirúrgico inicial do carcinoma diferenciado da tireoide é o fator mais importante para redução do risco de recidiva e disseminação metastática, sendo o tratamento com iodo radioativo considerado adjuvante, na maioria dos pacientes. Os objetivos do uso do iodo radioativo são para diminuição da recidiva, aumento da sobrevida livre de doença e aumento da sobrevida global<sup>4,20</sup>(D)<sup>110</sup>(B).

O iodo radioativo possibilita ainda a eliminação de focos neoplásicos microscópicos, a detecção de recidiva local pela cintilografia com  $I^{131}$  (uma vez eliminados os restos de tecido tireoidiano, qualquer nova fixação representa recidiva), a captação de iodo radioativo por focos metastáticos e o aumento da especificidade da tireoglobulina no seguimento destes doentes<sup>4,111</sup>(D).

O tratamento com iodo radioativo após tireoidectomia total está indicado nos pacientes em estadio III e IV quando existe presença de metástases linfonodais e doença extratireoidiana. Na maioria dos pacientes em estadio II, e em casos selecionados de pacientes em estadio I, o critério para a utilização do iodo seria a presença de doença multifocal, invasão extratireoidiana ou vascular, e graus histológicos mais agressivos<sup>4</sup>(D).

O tratamento do paciente com metástase locoregional deve ser agressivo<sup>111</sup>(D) sendo o de primeira escolha, a cirurgia, incluindo as linfadenectomias e ressecção de doença de partes moles, com finalidade de ressecção da doença e/ou redução do tecido a ser tratado posteriormente com o iodo radioativo. O tratamento com iodo radiativo é mais efetivo na ausência de tecido tireoidiano ou de doença maciça local. Nas lesões irresssecáveis onde existe captação local de  $I^{131}$ , o iodo radioativo pode ser utilizado<sup>111</sup>(D).

A escolha do tratamento depende da evidência de doença no exame clínico, laboratorial ou de imagem. Na presença de doença ao exame clínico e de imagem o tratamento é cirúrgico. Na presença de doença, não detectada clinicamente ou por exames de

imagem, e evidente apenas à cintilografia de corpo inteiro (PCI), deve-se considerar o tratamento com iodo radioativo. A presença de tireoglobulina estimulada elevada representa provável doença remanescente de tecido tireoidiano normal ou recidiva<sup>112</sup>(B).

A escolha da dose de iodo radioativo usualmente utiliza o método empírico, com dose padronizada de acordo com o estadiamento, como exemplo doses de 150 a 200 mCi na presença de doença com invasão de partes moles e de 150 a 175 mCi na presença de metástases linfonodais. Outra forma menos comumente utilizada atualmente é a escolha da dose de iodo radioativo baseada na cintilografia de corpo inteiro, realizado após a tireoidectomia, conhecida por dosimetria individualizada<sup>113</sup>(B).

## Recomendação

O iodo radioativo em doença metastática locoregional é considerado adjuvante, possibilitando ainda a eliminação de focos neoplásicos microscópicos. O tratamento do paciente com metástase locoregional deve ser agressivo<sup>111</sup>(D) sendo o de primeira escolha, a cirurgia, incluindo as linfadenectomias e ressecção de doença de partes moles, com finalidade de ressecção da doença e/ou redução do tecido a ser tratado posteriormente com o iodo radioativo. O tratamento com iodo radiativo é mais efetivo na ausência de tecido tireoidiano ou de doença maciça local. Nas lesões irresssecáveis onde existe captação local de  $I^{131}$ , o iodo radioativo pode ser utilizado<sup>111</sup>(D). Na presença de doença evidente apenas à cintilografia de corpo inteiro (PCI), deve-se considerar o tratamento com iodo radioativo<sup>112</sup>(B).

## REFERÊNCIAS

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
2. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005;24:629-34.
3. Yang GC, Liebeskind D, Messina AV. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. *Thyroid* 2001;11:581-9.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
5. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 1976;184:541-53.
6. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26:1053-60.
7. Russell WO, Ibanez ML, Clark RL, White EC. Thyroid Carcinoma. Classification, Intraglandular Dissemination, and Clinicopathological Study Based Upon Whole Organ Sections of 80 Glands. *Cancer* 1963;16:1425-60.
8. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-73.
9. Cohn KH, Backdahl M, Forsslund G, Auer G, Zetterberg A, Lundell G, et al. Biologic considerations and operative strategy in papillary thyroid carcinoma: arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 1984;96:957-71.
10. Miccoli P, Ambrosini CE, Berti P. Video-assisted surgery: what is its role in the treatment of thyroid carcinoma? *Minerva Endocrinol* 2009;34:71-80.
11. 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.
12. Bookwalter JA, Thomas CG, Jr. Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *Ann Surg* 1972;176:565-78.
13. Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular

- neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002;235:656-62.
14. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-85.
  15. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8:377-83.
  16. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Thyroid carcinoma as an example. Cancer* 1997;79:2414-23.
  17. 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;114:1050-7.
  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. Haha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131-6.
  20. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002;12:989-96.
  21. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
  22. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid* 2009;19:473-7.
  23. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-46.
  24. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-9.
  25. Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB. Biologic basis for the treatment of microscopic,

- occult well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2001;130:1050-4.
26. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
27. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399-407.
28. Blansfield JA, Sack MJ, Kukora JS. Recent experience with preoperative fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in a community hospital. *Arch Surg* 2002;137:818-21.
29. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.
30. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
31. Wu HH, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn Cytopathol* 2006;34:93-6.
32. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-15.
33. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD, Raza AS, Cobb CJ, Tsao-Wei DD, et al. Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer* 2000;90:335-41.
34. Franco C, Martinez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009;17:211-5.
35. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69:537-40.
36. Bryson PC, Shores CG, Hart C, Thorne L, Patel MR, Richey L, et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:581-6.
37. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-16.
38. Lim YC, Choi EC, Yoon YH, Kim EH, Koo BS. Central lymph node metastases in

- unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Br J Surg* 2009;96:253-7.
39. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M, Odasso C, Robecchi A. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:693-8.
40. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138:1095-100.
41. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-8.
42. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5723-9.
43. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.
44. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007;245:604-10.
45. Lang BH, Chow SM, Lo CY, Law SC, Lam KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers. *Ann Surg*. 2007;246:114-21.
46. Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:825-8.
47. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007;31:895-904.
48. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. 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.
49. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:650-4.
50. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:110-3.

51. Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB, Triponez F, Reiff ES, Kebebew E, et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer-is level I, II and V dissection always necessary? *World J Surg* 2006;30:833-40.
52. Arch-Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa-Dominguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2001;130:907-13.
53. Palazzo FF, Gosnell J, Savio R, Reeve TS, Sidhu SB, Sywak MS, et al. Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: changes in practice over four decades. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:340-4.
54. Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:857-60.
55. Musacchio MJ, Kim AW, Vjungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with “berry picking” than neck dissection in thyroid cancer. *Am Surg*. 2003;69:191-6.
56. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Koike E, et al. Is a bilateral modified radical neck dissection beneficial for patients with papillary thyroid cancer? *Surg Today* 2002;32:1027-30.
57. Friguglietti CU, Kulcsar MA. Thyroid microcarcinoma: experience and management in private clinic. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:774-82.
58. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
59. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Contralateral papillary thyroid cancer: does size matter? *Am J Surg* 2009;197:342-7.
60. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:145-8.
61. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992;16:711-6.
62. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4116-22.
63. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3511-6.
64. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. Comparison of completion thyroidectomy and

- primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:747-9.
65. Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope* 2003;113:1820-6.
66. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008;32:1358-66.
67. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1214-6.
68. Eltzhig HK, Posner M, Moore FD Jr. The use of readily available equipment in a simple method for intraoperative monitoring of recurrent laryngeal nerve function during thyroid surgery: initial experience with more than 300 cases. *Arch Surg* 2002;137:452-6.
69. Riddell VH. Injury to recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy; a comparison between the results of identification and non-identification in 1022 nerves exposed to risk. *Lancet* 1956;271:638-41.
70. Lahey FH, Hoover WB. Injuries to the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Operations: Their Management and Avoidance. *Ann Surg* 1938;108:545-62.
71. Tomoda C, Hirokawa Y, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, et al. Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation test for predicting vocal cord palsy after thyroid surgery. *World J Surg* 2006;30:1230-3.
72. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Machens A, Dralle H. Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am J Surg* 2002;183:673-8.
73. Shindo M, Chheda NN. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:481-5.
74. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310-22.
75. Chan WF, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 2006;140:866-72.
76. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 2008;118:2161-5.
77. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsias T, Paulou K, Samaras A, et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1275-81.



78. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004;114:403-6.
79. Salvatori M, Ardito G, Pelizzo MR, Mariani G, Gross M, Al-Nahhas A, et al. Treatment of local and regional recurrences of differentiated thyroid cancer by radio-guided surgery with iodine-131. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2006;9:119-24.
80. Biscolla RP. Cervical lymph nodes metastases in patients with differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:813-7.
81. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2001;25:617-22.
82. Chen J, Tward JD, Shrieve DC, Hitchcock YJ. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. *Am J Clin Oncol* 2008;31:460-4.
83. Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118:1195-8.
84. Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:245-8.
85. Brignardello E, Gallo M, Baldi I, Palestini N, Piovesan A, Grossi E, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 2007;156:425-30.
86. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. *World J Surg* 1999;23:177-80.
87. Duggal NM, Horattas MC. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland. *Endocr Pract* 2008;14:1040-6.
88. Rizzo M, Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Sindoni A, Altavilla G, et al. Thyroid metastasis of clear cell renal carcinoma: Report of a case. *Diagn Cytopathol*, 2009 ;37(10):759-62.
89. Bula G, Waler J, Niemiec A, Trompeta J, Steplewska K, Gawrychowski J. Unusual malignant thyroid tumours—a clinical study of 20 cases. *Acta Chir Belg*. 2008;108:702-7.
90. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-39.
91. Miyauchi A, Kuma K, Matsuzuka F, Matsubayashi S, Kobayashi A, Tamai H, et al. Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1985;9:128-35.

92. Dorfman DM, Shahsafaei A, Miyauchi A. Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) exhibits CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathology* 1998;32:104-9.
93. Rodrigues TA, Quintela AG, Luz RM, Lopez D. [Thyroid carcinoma with thymus-like differentiation (CASTLE): case report and review of the literature]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:550-5.
94. Rausch T, Benhattar J, Sutter M, Andrejevic-Blant S. Thyroid carcinoma with papillary and squamous features: Report of a case with histogenetic considerations. *Pathol Res Pract* 2009 Jun 1.
95. Filho JG, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2004;25:225-30.
96. Fahmy FF, Gillett D, Lolen Y, Shotton JC. Management of serum calcium levels in post-thyroidectomy patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:735-9.
97. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.
98. Dionigi G, Bacuzzi A, Bertocchi V, Carrafiello G, Boni L, Rovera F, et al. Prospectives and surgical usefulness of perioperative parathyroid hormone assay in thyroid surgery. *Expert Rev Med Devices* 2008;5:699-704.
99. Bentrem DJ, Rademaker A, Angelos P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. *Am Surg* 2001;67:249-51.
100. Husein M, Hier MP, Al-Abdulahadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:289-93.
101. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery* 2002;132:1109-12.
102. Kurukahvecioglu O, Karamercan A, Akin M, Tèzel E, Ege B, Taneri F, et al. Potential benefit of oral calcium/vitamin D administration for prevention of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Endocr Regul.* 2007;41:35-9.
103. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* 2009;115:251-8.
104. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility

- of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:584-6.
105. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 2006;140:1016-23.
106. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, Black MJ. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck* 2005;27:1-7.
107. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, et al. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:386-90.
108. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138:632-5.
109. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.I. 2009.; [cited]; Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
110. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
111. Rodrigues F, Limbert E, Marques AP, Santos AP, Lopes C, Rodrigues E, et al. Treatment and follow up protocol in differentiated thyroid carcinomas of follicular origin. *Acta Med Port* 2005;18:2-16.
112. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110:1451-6.
113. Verkooijen RB, Verburg FA, van Isselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:301-7.