

Posicionamento da SBMN em relação às atuais diretrizes da Associação Americana de Tireóide para Manejo de Pacientes Adultos com Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado da Tireoide (ATA 2015)

Autores: Bárbara Juarez Amorim¹, Juliano Julio Cerci², Gustavo do Vale Gomes³, Marília Maroni⁴, Cláudio Tinoco Mesquita⁵, George Barbério Coura Filho⁶

1. Médica Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas-SP e Diretora da SBMN*

2. Diretor do Serviço de PET/CT da Quanta Diagnóstico e Terapia, Curitiba-PR e Vice-Presidente da SBMN*

3. Médico Nuclear do Grupo Nucleos, Brasília-DF e Diretor da Regional do DF da SBMN*

4. Médica Nuclear da Santa Casa de São Paulo e Hospital Samaritano, São Paulo-SP e Diretora da SBMN*

5. Professor da Universidade Federal Fluminense e Médico Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Antonio Pedro, Hospital Pró-Cardíaco, Americas Medical City, Rio de Janeiro-RJ e Presidente da SBMN*

6. Médico Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo-SP e Diretor da SBMN*

*SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear – gestão 2015-2016

Ano de Publicação: 2016

A Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) entende a importância do câncer diferenciado da tireoide (CDT) sendo a mais prevalente e incidente neoplasia de glândulas endócrinas. Dada sua natureza indolente é consequente que com o aumento do número de casos diagnosticados se aumente a necessidade de decisões para o melhor manejo destes pacientes. Também entende que dado o contexto histórico onde se iniciaram as terapias para o CDT tornam-se escassos os trabalhos capazes de fornecer a evidência científica necessária para a melhor prática médica no contexto de medicina baseada em evidências, mesmo porque métodos sacramentados no passado por evidências empíricas devem ser fornecidos aos pacientes, a fim de se evitar eticamente potenciais prejuízos.

Assim, a SBMN reconhece o valor e o empenho da Associação Americana de Tireoide (ATA) na elaboração de diretrizes que objetivam oferecer a melhor prática médica baseada em evidências para os pacientes com CDT. Não obstante, a SBMN vem por meio do presente documento se posicionar em relação ao documento final publicado na revista *Thyroid* em 2015¹ por entender que ainda existam importantes controvérsias no tema e que necessitam de cautela na adoção do *guideline*.

Encorajada pelo posicionamento da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI)² a SBMN também entende ser fundamental seu posicionamento com relação as críticas ao proposto pela ATA.

Inicialmente a SBMN ressalta que apesar de identificadas como recomendações fortes em alguns tópicos, como a evidência em literatura é classificada como moderada ou até mesmo baixa, **torna-se limitada a força da recomendação**. Afinal, se a evidência científica é restrita, a recomendação ganha sua força pelo consenso e debate entre especialistas baseadas em suas observações pessoais e na população de pacientes que recebem. Portanto, algumas recomendações podem se aplicar a algumas populações e não necessariamente a outras. A falta de ensaios clínicos prospectivos aleatorizados e preferencialmente duplo-cegos limita que as adoções generalizadas das recomendações surtam o efeito desejado e possibilitam que em casos individualizados possa inclusive haver prejuízo ao paciente.

Porém as observações da SBMN não se restringem ao panorama geral acima mencionado e também envolvem recomendações específicas da diretriz que gostaríamos de pormenorizar e principalmente particularizar nossas observações dentro da realidade brasileira, que consideramos distinta da provável realidade dos autores da diretriz advindos de países com maior desenvolvimento econômico e social.

No Brasil, país em desenvolvimento, acreditamos ser altamente recomendável uma análise que leve em consideração os pacientes que dependem do Sistema Único de Saúde (SUS). Setenta e cinco por cento (75%) da população brasileira depende exclusivamente do SUS, segundo dados do Conselho Federal de Medicina em 2015. Esses pacientes tem difícil acesso aos métodos diagnósticos e tratamentos, tendo comumente uma demora no diagnóstico do tumor, em seu tratamento e acompanhamento. Tudo isso deve ser levado em consideração pelo médico ao se optar por determinada conduta diagnóstica, de tratamento ou no acompanhamento.

Acreditamos que para essa população, é essencial a maior efetividade e resolutividade no primeiro tratamento. Com as dificuldades impostas pelo sistema ao se otimizar o tratamento inicial pode gerar impacto nos índices de cura, recidiva e até mesmo de mortalidade a longo prazo, inclusive teoricamente até maiores em relação aos números observados em literatura baseada em populações norte-americanas e europeias.

Um ponto destacado pela SBMN é em relação à recomendação 35B da diretriz da ATA 2015 que aborda a suficiência da lobectomia tireoidiana como terapia para os carcinomas maiores que 1 cm e menores que 4 cm, sem extensão extra-tireoidiana e sem metástases linfonodais. Quando se faz uma lobectomia em um paciente com carcinoma de tireoide, automaticamente a radioiodoterapia com iodo-131 (RIT) já está excluída. A própria diretriz refere posteriormente em sua recomendação 51A *“post-operative I-131 treatment should not routinely be given to any patient who is considered ATA low-risk”*. Esse grupo de pacientes de baixo risco engloba desde pacientes com microcarcinoma até pacientes com tumores de 4 cm. Porém, até o momento não há estudos randomizados prospectivos que indique precisamente que pacientes de baixo risco

podem ou não se beneficiar da RIT pós-operatória. Ao mesmo tempo existe na literatura evidências de vantagens da RIT.

Mazzaferri et al.³ mostraram uma enorme redução de mortalidade e recorrência nos pacientes que fizeram tireoidectomia total e RIT. Bilimoria et al.⁴ fizeram uma comparação entre a tireoidectomia total e a lobectomia, estudando 52.173 pacientes retrospectivamente. A lobectomia em tumores > 1 cm resultou em maior recorrência e maior mortalidade. Também lembramos que podem ser detectados novos focos de tumor no tecido tireoidiano remanescente e que o seguimento do paciente com os valores de tireoglobulina ficam prejudicados com a lobectomia. Sawka et al.⁵ fizeram uma revisão sistemática sobre a ablação com iodo. Apesar dos autores não conseguirem chegar a conclusão definitiva, eles mostraram que há alguma evidência que a ablação com RIT trás benefício em pacientes com carcinoma > 1cm.

No cenário do SUS onde pacientes podem ter acesso limitado a exames de acompanhamento ou a terapias complementares é no mínimo temeroso a adoção generalizada de terapias que potencialmente apresentem maiores dificuldades na interpretação clínica dos dados de acompanhamento ou que possam gerar maiores índices de recidivas. Além disso, ressaltamos que entendemos a RIT como um tratamento seguro e com baixos índices de complicações mais graves ou de maior morbidade.

Outro ponto abordado na diretriz é o uso de menores atividades de iodo-131 na RIT para ablações após a tireoidectomia total. Existe também na literatura evidências de que baixas doses de RIT para ablação tragam pior prognósticos aos pacientes. Fallahi et al.⁶ compararam atividades de ablação de 30 mCi versus 100 mCi. As atividades de 100 mCi foram mais efetivas, precisando de menos re-tratamentos e menores doses cumulativas. Mallaki et al.⁷ também compararam atividades de ablação de 30 mCi versus 100 mCi, incluindo pacientes com extensão tumoral TNM T1 a T3, e alguns de extensão linfonodal N1. Os autores concluem que as atividades de 30 mCi foram tão efetivas quanto as de 100 mCi. Entretanto, os pacientes que tomaram as atividades mais baixas precisaram também neste estudo mais frequentemente de uma segunda dose (9,5% versus 4,1% nos pacientes que tomaram doses altas - $p = 0,02$). Eles citam como exemplos, pacientes que estavam com a tireoglobulina em elevação e por isso, precisaram da segunda RIT. Os autores não comentam esse resultado e num contexto de menor desenvolvimento econômico e social ele é importante, pois re-tratamentos podem levar a maiores custos ou na limitação de acesso podem levar pacientes a maior progressão na longa espera e potencialmente a piores resultados quando re-tratados muito tardiamente.

Kukulska et al.⁸ compararam atividades de ablação de 30 mCi vs 60 vs 100 mCi, em pacientes classificados como de baixo risco (T1b-T3, N0). Os pacientes de 30 mCi precisaram também de mais re-tratamentos em relação às outras atividades (22% vs 13,3% vs 11,2%).

Verburg et al.⁹ estudaram 1.298 pacientes, com seguimento de 10 a 15 anos, retrospectivamente. Eles compararam atividades de ablação inferiores a 54 mCi (grupo I), versus atividades intermediárias de 54 a 81 mCi (grupo II) versus atividades mais altas superiores a 81 mCi (grupo III). Para os pacientes de baixo risco, com menos de 45 anos, o grupo de baixa atividade precisou de mais re-tratamentos para alcançar a remissão, resultando em atividades cumulativas de RIT maiores. Além disso, no grupo de pacientes com mais de 45 anos, a mortalidade específica para câncer de tireoide foi maior no grupo I em relação aos grupos II e III (16,1% vs 7,2%). Para os pacientes de alto risco e mais de 45 anos o índice de recorrência no grupo I foi maior que os demais grupos (44,4% vs 13,2% grupo II e 9,5% grupo III). Uma revisão sistemática realizada por Hackshaw et al.¹⁰ também comparando atividades de 100 mCi e 30 mCi, mostrou que as doses de 100 foram mais efetivas que 30 mCi.

É possível que futuros estudos de longo acompanhamento dos pacientes mostrem até um pior prognóstico para esses pacientes que não recebem qualquer RIT. Dessa maneira nós ressaltamos cuidado que deve se ter em alterar uma prática de longo tempo e que tem tido sucesso, antes que haja evidência suficiente em literatura médica indicando se é seguro omitir a RIT de ablação ou adjuvância em pacientes com tumores maiores que os microcarcinomas. Ainda sobre o microcarcinoma papilífero, apesar de diversos estudos mostrarem seu bom prognóstico, a sua evolução pode não ser tão boa a depender de alguns fatores como a presença de metástase linfonodal ao diagnóstico, que não é.

Chow et al.¹¹ estudaram 203 pacientes com microcarcinoma papilífero. Apesar do excelente prognóstico, a mortalidade em longo prazo foi de 1%, a recorrência linfonodal de 5% e as metástase de 2,5%. A RIT reduziu o índice de recorrência linfonodal sendo que esta foi mais elevada nos pacientes com multifocalidade tumoral e metástase linfonodal ao diagnóstico. A recorrência linfonodal caiu de 7,1% nos pacientes que não receberam RIT para 0% nos que receberam RIT. Os autores concluem que os pacientes com microcarcinoma devem receber o mesmo tratamento clássico de tireoidectomia total e RIT. Pelizzo et al.¹² estudaram 149 pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide. Houve recorrência do tumor nos casos de lobectomia no tecido tireoidiano remanescente (2%).

Levando-se em consideração estas informações, além de todas as dificuldades para a população brasileira dependente de SUS que já foram expostas acima, possíveis menores índices de recorrência linfonodal para os pacientes que recebem RIT, a necessidade de um acompanhamento mais frequente e mais dependente de exames como ultrassonografia quando pacientes não são submetidos a RIT, a maior dificuldade no seguimento da tireoglobulina nos pacientes que não fizeram tireoidectomia total e RIT, cujos valores nesses casos ainda não estão bem estabelecidos, além da impossibilidade de saber antecipadamente a cirurgia se um paciente tem os sinais de maior índice de recorrência, a SBMN preconiza cautela na adoção de tratamentos mais conservadores pois sua base científica ainda é questionável.

Além de todo o exposto acima, é importante lembrar que um importante fator que irá influenciar na evolução de cada caso é a cirurgia e a experiência do cirurgião que realizará o procedimento inicial, bem como a familiaridade do médico que irá acompanhar evolutivamente o paciente com CDT. Certamente, se o paciente recebeu uma cirurgia de boa qualidade em que não foi deixado remanescente tireoidiano significativo o impacto da RIT esperado é menor. A decisão terapêutica também deve levar em consideração estes aspectos que são limitadamente estudados na literatura científica.

Outro ponto que a SBMN ressalta é a recomendação do uso do TSH recombinante humano (TSHrh) somente nos pacientes de baixo risco. Apesar de limitada evidência de uso em pacientes de risco intermediário e alto, principalmente quando o paciente apresentar contra-indicação clínica a suspensão hormonal tireoidiana, o uso do TSHrh pode ser considerado.^{13,14,15} A decisão pelo uso do TSHrh deve ser sempre pautada pela análise crítica entre o balanço entre seus benefícios clínicos e seu custo econômico, porém entendemos que não deva ser proibitiva.

Também é papel da SBMN ressaltar em relação às alternativas terapêuticas para os pacientes refratários ao radioiodo que não é citada no guideline ATA 2015 a possibilidade de tratamento com análogos da somatostatina radiomarcados. Há décadas, diversos pesquisadores têm demonstrado a expressão de receptores da somatostatina em lesões de CDT. Estes achados são corroborados por dezenas de estudos “in vivo”, onde imagens cintilográficas ou de PET/CT evidenciam captação de análogos da somatostatina marcados com emissores gama ou pósitron, respectivamente, em lesões de CDT. Cerca de dois terços dos pacientes apresentam captação dos radiofármacos utilizados, mas apenas um terço, aproximadamente, demonstra um grau de captação moderado ou acentuado.^{16,17,18,19}

Encorajados por esses achados, grupos distintos, começaram a publicar o resultado de séries de pacientes com CDT refratário ao radioiodo, tratados com análogos da somatostatina marcados com emissores beta (mais comumente ⁹⁰Y e ¹⁷⁷Lu). Essa modalidade conseguiu caracterizar casos de remissão parcial e estabilização da doença em pacientes que apresentavam progressão, com efeitos colaterais muito menos relevantes que os apresentados por pacientes tratados com inibidores da tirosino-Kinase, por exemplo.

Desta forma, é crítica e posiciona-se que a realização de um exame de medicina nuclear com o intuito de avaliar a presença “in vivo” de receptores da somatostatina e o uso terapêutico destes agentes quando confirmada a sua captação deve ser considerada como ferramenta no tratamento de pacientes com tão poucas alternativas para o controle de sua mais grave doença.

Por fim, a SBMN coloca que não é contrária ao movimento de se preservar os pacientes utilizando estratégias mais conservadoras que visem sucesso de redução de mortalidade com a menor morbidade possível. A SBMN reconhece o valor da proposição feita pela ATA em sua diretriz mais recente de 2015, principalmente pela

discussão levantada no manejo de importante doença. Contudo, a SBMN não pode recomendar ao momento a adoção plena desta diretriz visto que ainda existem importantes pontos controversos e não abordados, principalmente nos cenários de populações que possam diferir das populações mais comumente estudadas em literatura científica internacional, e recomenda aos profissionais que optarem por seu uso, que o mesmo seja feito com a cautela e particularização desejável para que não haja prejuízo ao paciente.

Referências Bibliográficas

1. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133;
2. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(6):1001-5;
3. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Mazzaferri et al. *Am J Med* 1994; 97:418-428;
4. Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer. Bilimoria et al. *Ann Surg* 2007; 246:375-381;
5. An Updated Systematic Review and Commentary Examining the Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation in Well-Differentiated Thyroid Cancer. Sawka et al. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:457-480;
6. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. Fallahi et al. *Nucl Med Commun* 2012; 33(3):275-82;
7. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. Mallaki et al. *N Engl J Med* 2012 366:1674-85;
8. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100mCi. Kukulska et al. *Thyroid Research* 2010; 3:9;
9. Long-Term Survival in Differentiated Thyroid Cancer Is Worse After Low-Activity Initial Post-Surgical ¹³¹I Therapy in Both High- and Low-Risk Patients. Verburg et al. *Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4487-96;

10. Review: 131I Activity for Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. Hackshaw et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:28-38;
11. Papillary Microcarcinoma of the Thyroid—Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis and Multifocality. Chow et al. *Cancer* 2003; 98: 31-40;
12. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. Pelizzo et al. *Nucl Med Commun* 2004; 25(6):547-52;
13. Radioiodine thyroid remnant ablation after recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. Pitoia F et al. *J Thyroid Res* 2012; 2012:481568. doi: 10.1155/2012/481568. Epub 2012 Dec 6;
14. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Nodal Metastatic Disease. Wolfson RM et al. *J Oncol*. 2016;2016:6496750. doi: 10.1155/2016/6496750. Epub 2016 Feb 9;
15. Potential use of recombinant human thyrotropin in the treatment of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer. Klubo-Gwiedzinska J et al. *Endocr Pract*. 2013 Jan-Feb;19(1):139-48. doi: 10.4158/EP12244.RA;
16. Differentiated thyroid cancer: a new perspective with radiolabeled somatostatin analogues for imaging and treatment of patients. Versari A et al. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):715-26. doi: 10.1089/thy.2013.0225. Epub 2013 Nov 14;
17. Peptide receptor radionuclide therapy of differentiated thyroid cancer: efficacy and toxicity. Czepczyński R et al. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Apr;63(2):147-54. doi: 10.1007/s00005-014-0318-6. Epub 2014 Nov 18;
18. Defining a rational step-care algorithm for managing thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin and negative on radioiodine scintigraphy (TENIS): considerations and challenges towards developing an appropriate roadmap. Basu S et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42:1167–1171;
19. Somatostatin Receptor Imaging in NonY131I-Avid Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma for Determining the Feasibility of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lu-DOTATATE. Jois B et al. *Clin Nucl Med* 2014;39: 505-510.