

Câncer Diferenciado da Tireóide: Fatores Prognósticos

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 30 de junho de 2006

Participantes: Ward LS, Maciel RMB

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

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

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

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.

OBJETIVOS:

1. Identificar pacientes com Câncer Diferenciado da Tireóide (CDT) que possam se beneficiar de diferentes condutas na abordagem primária e/ou no seguimento;
2. Melhorar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente com CDT.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

FATORES CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DE PROGNÓSTICO

Vários autores têm buscado identificar fatores de prognóstico que possam auxiliar a, essencialmente, dividir os pacientes com carcinomas diferenciados da tireóide em indivíduos de baixo-risco e de alto-risco, na tentativa de otimizar a abordagem cirúrgica e o seguimento destes pacientes¹⁻⁴(B)⁵⁻⁷(D)⁸(A). As tabelas 1 e 2 resumem os principais fatores preditivos de alto ou baixo risco. Com base nestes fatores de risco, principalmente a idade do paciente e as características anatomopatológicas do tumor, foi elaborada uma série de sistemas de estadiamento e classificações. Exemplos de tais classificações e de seu impacto na conduta cirúrgica incluem o AGES (*Age, Grade, Extracapsular spread, and Size*) e o AMES (*Age, Metastasis, Extracapsular tumor, and Size*), sistemas de estadiamento baseados, principalmente, na idade do paciente e nas características anatomopatológicas⁹⁻¹¹(B)⁶(D)⁸(A). Dados do programa de vigilância epidemiológica norte-americana (*Surveillance Epidemiology and End Results program – SEER*) e da base norte-americana de dados em câncer (*National Cancer Data Base – NCDB*) ilustram a importância da idade sobre os índices de sobrevivência, mostrando sobrevivências de 95% a 100% em cinco anos para pacientes abaixo dos 45 anos de idade, em estadios I-II^{11,12}(B). Pacientes com menos de 20 anos de idade têm 99% de sobrevivência em 10 anos, em contraste com os pacientes com mais de 70 anos, que possuem 86% e 70% de chance de estarem vivos, para os carcinomas papilíferos (CP) e carcinomas foliculares (CF), respectivamente^{13,14}(D). O NCDB mostra que a influência da idade é ainda mais importante para os pacientes de 60 a 69 anos de idade, com queda de sobrevivência para 65% e 57% em 10 anos para o CP e CF, respectivamente¹¹(B)¹⁴(D). Dados nacionais corroboram que a idade é fator preditivo importante de prognóstico¹⁵(D). Os homens têm metade da frequência de carcinomas diferenciados da tireóide que as mulheres, porém o dobro do risco de morrer por ele¹⁶(A)¹⁷(D).

Tabela 1

Variáveis que influenciam no risco de recorrência, metástase e morte por câncer diferenciado da tireóide

Fatores Preditivos de Risco Elevado

1. Paciente

- Idade < 15 anos ou > 45 anos
- Sexo masculino
- História familiar de câncer da tireóide

2. Tumor

- Tumor > 4 cm de diâmetro
- Doença bilateral
- Extensão extratireoidiana
- Invasão vascular
- Linfonodos cervicais ou mediastinais acometidos
- Alguns subtipos tumorais: Hurtle, células altas, colunar, esclerose difusa, variante insular
- Atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular (isto é, mal diferenciado histologicamente)
- Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases
- Metástases à distância

O impacto do acometimento ganglionar na evolução dos pacientes com CDT ainda é controverso na literatura. O fato de, sistematicamente, investigarmos e retirarmos todos os gânglios suspeitos de infiltração cancerosa, seguramente, afeta nossos resultados, que mostram que o envolvimento ganglionar não influenciou no prognóstico de nossos pacientes¹⁸(B). De fato, a dissecação compartimental central bilateral ou a dissecação radical lateral modificada do pescoço são recomendadas sempre que existe envolvimento nodal de pacientes de alto risco¹⁹(D).

Linfonodos cervicais, locais mais frequentes de metástases do CP, são encontrados em 50% a 80% dos casos, sobretudo no compartimento central (paratraqueal)^{20,21}(B). No entanto, é prática comum a nossos cirurgiões retirar linfonodos suspeitos de acometimento, mesmo em pacientes de moderado ou baixo risco. O impacto que tal remoção tem no tempo livre de doença e na sobrevida destes pacientes é controverso^{5,7}(D)²²⁻²⁴(B). Grandes séries mostram que o acometimento nodal, especialmente quando bilateral e envolvendo o mediastino, é um fator independente de recorrência, e a dissecação sistemática de

Tabela 2

Variáveis que influenciam no risco de recorrência, metástase e morte por câncer diferenciado da tireóide

Fatores Preditivos de Risco Moderado ou Baixo

1. Paciente

- Idade entre 15 e 45 anos
- Sexo feminino
- Sem história familiar de câncer da tireóide

2. Tumor

- Tumor < 2 cm de diâmetro
- Doença unilateral
- Sem extensão extratireoidiana
- Sem invasão vascular
- Sem linfonodos cervicais ou mediastinais acometidos
- Carcinoma papilífero encapsulado, microcarcinoma papilífero, carcinoma papilífero cístico
- Sem atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular (isto é, bem diferenciado histologicamente)
- Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases

linfonodos melhora significativamente os índices de recorrência e sobrevida em pacientes com tumores T1-T3, embora tal conclusão possa não ser aplicável a pacientes de moderado ou baixo risco, nem haja consenso quanto a sua utilidade em termos de diminuição de mortalidade^{5,7}(D)²²⁻²⁴(B). Por outro lado, a literatura é unânime em relação ao mau prognóstico de pacientes com metástases à distância, que aparecem em 5% a 23% das grandes séries^{1,2,4,9-11,12,22,25-34}(B)^{5-7,15,17,35-46}(D)^{8,16,47}(A).

Metástases pulmonares causando insuficiência respiratória, hemorragia maciça e

obstrução das vias aéreas pelo crescimento tumoral, juntamente com colapso circulatório decorrente de compressão de veia cava por metástases mediastinais ou esternais, são as causas imediatas de morte mais freqüentemente relatadas no CDT²⁷(B)⁴⁸(C). É importante salientar que a mortalidade relacionada às metástases sofre influência da idade mais avançada, da presença de sintomas decorrentes das metástases, de sua localização e do seu tratamento com radioiodo^{1,11,22,25-27,49}(B)^{16,47}(A)^{37,43,44}(D). Mesmo os pacientes com metástases ao diagnóstico ou que desenvolvem metástases após a cirurgia têm uma sobrevida relativamente

longa, em torno de quatro anos, com cerca de um quarto dos pacientes vivos em 10 anos^{49,50}(B). Isto é particularmente mais evidente em crianças e adultos jovens⁵¹(B).

Na verdade, é difícil avaliar o impacto de todos os fatores clínicos e patológicos que, reconhecidamente, influem na sobrevida livre de doença (como sexo, tamanho e extensão do tumor, tipo histológico) por causa do diagnóstico precoce e excelente sobrevida da maior parte dos pacientes com CDT. Muitos sistemas de estadiamento são derivados de análises multivariadas que não consideram o efeito da terapia, algumas delas nem sequer considerando o índice de recorrência. Para complicar mais ainda a interpretação dos dados, existe o fato de que, embora tenham excelente prognóstico, crianças e pacientes jovens apresentam elevada frequência de recorrências¹⁷(D). Comparando os vários sistemas de estadiamento e prognóstico atualmente propostos, concordamos⁵²(D) que nenhum deles mostra qualquer vantagem sobre o clássico sistema TNM proposto pelo *American Joint Committee on Cancer*⁵³(D) e pela *International Union Against Cancer*⁵⁴(D). Por outro lado, o uso destes fatores clínicos e patológicos permite definir pacientes de risco baixo, de risco elevado e um grupo de pacientes de risco intermediário (jovens com menos de 45 anos de idade, mas com tumores de elevado risco). Usando tais critérios, serviços conseguem diferenciar um grupo onde a mortalidade é de apenas 1%, em contraste com o grupo de pacientes de alto risco, onde a mortalidade é de 33%⁵⁵(B).

Se ainda não podemos ter segurança no uso destes indicadores clínicos para poupar nosso paciente de cirurgias mais radicais ou dos controles periódicos de tireoglobulina (Tg) e Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI), seguramente, eles nos permitem aumentar a vigilância sobre os casos de maior risco. Uma série de novos marcadores poderá, em breve, auxiliar o controle terapêutico e, esperamos, permitir mudanças na conduta do CDT⁵⁶(B)⁵⁷(C).

FACTORES MOLECULARES DE PROGNÓSTICO

Tem-se buscado intensamente parâmetros que possam, com maior segurança do que os clínico-patológicos, indicar já ao diagnóstico uma abordagem cirúrgica mais ou menos agressiva e que permitam estabelecer risco maior ou menor de recorrência ou recidiva para cada indivíduo, o que implicaria em maior atenção e rigor no seguimento de alguns pacientes em relação à grande maioria dos casos. Também nos preocupam os pacientes que, embora inicialmente responsivos, deixam de se beneficiar com o uso de I¹³¹ ao apresentar recidivas e/ou metástases^{58,59}(D). Estes pacientes, que podem chegar a 70% dos casos de recidivas, poderiam se beneficiar das novas abordagens que vêm sendo propostas, como o uso de agentes de rediferenciação^{58,59}(D)⁶⁰(C).

A ausência completa de captação de iodo é vista em quase um terço dos casos de CDT, sendo paralela à perda da diferenciação, a um estadiamento tumoral mais avançado e à perda das funções

específicas da tireóide (função do receptor de tirotropina, acúmulo de iodo, etc), podendo, portanto, determinar o prognóstico dos pacientes^{61,62}(C)⁶³(D)⁶⁴(B). A demonstração de ausência ou pouca expressão da proteína de membrana responsável pelo transporte de iodo, chamada NIS, faz dela um óbvio indicador de prognóstico no CDT^{61,62}(C)⁶³(D)⁶⁴(B). Uma série de outros marcadores moleculares, parti-

cularmente genes envolvidos na progressão e metastatização à distância dos tumores, são promissores do ponto de vista clínico, mas nenhum se mostrou particularmente interessante do ponto de vista prático, até o momento⁶⁵(B)⁶⁶(C). O melhor indicador de prognóstico, na prática clínica, é a dosagem de Tg após a ablação tireoidiana, particularmente em pacientes de baixo risco⁶⁷⁻⁶⁹(C)⁷⁰(D)⁷¹(B).

REFERÊNCIAS

1. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-8.
2. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
3. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-66.
4. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.
5. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:633-44.
6. Shaha AR. Thyroid carcinoma: implications of prognostic factors. *Cancer*. 1998;83:401-4.
7. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000;7:229-39.
8. Hadjieva T. Scoring patients' risk in differentiated thyroid cancer. *Onkologie* 2001;24:561-8.
9. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-95.
10. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-76.
11. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
12. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-73.
13. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003. Disponível em URL: <http://www.cancer.org/docroot/>
14. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
15. Ward LS, Assumpção LVM. Câncer diferenciado da tireóide: fatores prognósticos e

- tratamento. *Arq Bras Endo Metab* 2004;48:126-36.
16. 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.
 17. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
 18. Souza SL, Assumpção LVM, Ward LS. Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003;13:491-5.
 19. NCCN - Thyroid carcinoma practice guidelines – Disponível em URL: http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html.
 20. Mirallie E, Visset J, Sağan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970-4.
 21. 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.
 22. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
 23. 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.
 24. Sato N, Oyamatsu M, Koyama Y, Emura I, Tamiya Y, Hatakeyama K. Do the level of nodal disease according to the TNM classification and the number of involved cervical nodes reflect prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland? *J Surg Oncol* 1998;69:151-5.
 25. 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.
 26. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1063-75.
 27. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Melacrinis FF, Di Nicola A, Ventroni G, et al. Death from differentiated thyroid carcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:507-14.
 28. Schroeder DM, Chambors A, France CJ. Operative strategy for thyroid cancer: is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986;58:2320-8.

29. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Am J Surg* 1993; 166:331-5.
30. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998;227:912-21.
31. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002; 95:488-98.
32. Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, Hill CS Jr, Schultz PN, Haynie TP, et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1131-8.
33. Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer* 1999; 85:945-51.
34. Ward LS, Souza SL, Assumpção LV. The impact of nodal metastases on prognosis of well-differentiated thyroid cancer suggests the practice of prophylactic neck dissection. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg* 2003;129:495-6.
35. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003;67:559-66.
36. Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36:73-90.
37. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
38. National Comprehensive Cancer Network, publicado em 2003, Clinical Practice Guidelines, vol 1. Disponível em URL: http://www.nccn.org/physician_gls/PDF/thyroid.pdf.
39. British Thyroid Association & Royal College of Physicians guidelines for the management of thyroid cancer in adults - publicado em 03.2002. Disponível em URL: <http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.hm>.
40. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
41. American Thyroid Association. Disponível em URL: http://www.thyroid.org/professionals/publications/documents/GuidelinesThyNodThyCan_1996.pdf.
42. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996; 156:2165-72.

43. Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Inves* 1999; 22(11 Suppl):3-7.
44. Kinder BK. Well differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003;15:71-7.
45. Cohen EG, Tuttle RM, Kraus DH. Postoperative management of differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:129-57.
46. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
47. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:501-8.
48. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4043-9.
49. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:191-7.
50. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997;174:474-6.
51. La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW 3rd, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2000;35:955-60.
52. 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.
53. American Joint Committee on Cancer. Disponível em URL: <http://www.cancerstaging.org>.
54. International Union Against Cancer. Disponível em URL: <http://www.uicc.org>.
55. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck* 1998;20:26-30.
56. Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and

- specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3705-9.
57. Iervasi A, Iervasi G, Bottoni A, Boni G, Annicchiarico C, Di Cecco P, et al. Diagnostic performance of a new highly sensitive thyroglobulin immunoassay. *J Endocrinol* 2004;182:287-94.
58. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16:34-41.
59. Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001;1:103-15.
60. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2004;27:334-9.
61. Carrasco N. The thyroid sodium-iodide symporter (NIS): Cloning and potential clinical applications. *Thyroid Today* 1999;22:1-11.
62. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5627-32.
63. Ringel MD, Anderson J, Souza SL, Burch HB, Tambascia M, Shriver CD, et al. Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol* 2001;14:289-96.
64. Ward LS, Santarosa PL, Granja F, da Assumpção LV, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett* 2003;200:85-91.
65. Wreesmann VB, Siczka EM, Socci ND, Hezel M, Belbin TJ, Childs G, et al. Genome-wide profiling of papillary thyroid cancer identifies MUC1 as an independent prognostic marker. *Cancer Res* 2004;64:3780-9.
66. Zou M, Famulski KS, Parhar RS, Baitei E, Al-Mohanna FA, Farid NR, et al. Microarray analysis of metastasis-associated gene expression profiling in a murine model of thyroid carcinoma pulmonary metastasis: identification of S100A4 (Mts1) gene overexpression as a poor prognostic marker for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6146-54.
67. Menendez Torre E, Lopez Carballo MT, Rodriguez Erdozain RM, Forga Llenas L, Goni Iriarte MJ, Barberia Layana JJ. Prognostic value of thyroglobulin serum levels and 131I whole-body scan after initial treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2004;14:301-6.
68. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with

- treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981;71:806-14.
69. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-91.
70. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.
71. Wartofsky L; rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:583-90.