

BR9024192
INIS-BR--2231

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

COMPORTAMENTO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA EM
PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DE
TIREÓIDE TRATADOS COM ¹³¹I.

BEATRIZ GRIVA VITERBO

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Tecnologia Nuclear Básica.

Orientadora: Dra. Constância Pagano Gonçalves da Silva



SÃO PAULO
1988

Ao meu querido filho,

Rodrigo.

Aos meus pais,

Miguel e Antonina,

Ao meu irmão,

Miguel,

Ao meu esposo *Fausto,*

companheiro de lutas.

Memória do Dr. *Júlio Kieffer*, primeiro
orientador no pós-graduação desse Instit
uto e iniciador da minha formação em Mes
sina Nuclear.

A G R A D E C I M E N T O S

À Dra. *Constância Pagano Gonçalves da Silva*, pelo apoio, incentivo, revisão cuidadosa e principalmente pelo carinho demonstrado ao longo dos últimos anos.

Ao Prof. Dr. *Geraldo A. Medeiros-Neto* do Laboratório de Tireóide do Departamento de Clínica, Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, responsável pelas determinações radioimunológicas de tireoglobulina, TSH, T3, T4 e calcitonina séricos, pela competente e inestimável colaboração na elaboração e revisão deste trabalho.

Aos Profs. Drs. *Jorge Luis Gross, Aharon Hutz* e *José Augusto Sisson de Castro*, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, responsáveis pela minha formação em endocrinologia, pelos ensinamentos e incentivo inicial à carreira universitária.

Ao Prof.Dr. *Edwaldo Camargo*, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, guia da minha formação em medicina nuclear, pelo seu exemplo, amizade, apoio e incentivo constante às minhas iniciativas.

Ao Prof.Dr. *Yoshio Kiy*, da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, colega exemplar na Disciplina de Medicina Nuclear, pelo prestimoso auxílio na análise estatística e incentivo constante.

Ao Dr. *Meyer Knobel* e Srta. *Maria Gilda Figueiredo Porto*, do Laboratório de tireóide da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo valioso auxílio na realização dos radioensaios de tireoglobulina, TSH, T3 e T4 séricos.

Ao *Miguel Lotufo Griva* e *Márcia G. Griva*, meu irmão e cunhada, pelo valioso auxílio no preparo das apresentações e pelo estímulo constante.

Aos Drs. *Odilon Victor Porto Denardin* e *Mauro Antônio Czepielewski*, ex-colegas de endocrinologia, pela amizade e apoio em momentos difíceis.

Ao Dr. *Yang Jong Long*, ex-colega de medicina nuclear, pela coleta de parte dos soros utilizados.

À Sra. *Mery Piedade Zamudio Igami*, da Biblioteca do IPEN/CNEN-SP, Sra. *Glaura Maria de Oliveira Barbosa de Almeida* e Sra. *Enilze de Souza Nogueira Volpato*, da Biblioteca do "Campus" de Botucatu UNESP, pelo imprescindível auxílio na organização das referências bibliográficas.

A Dra. *Jussara Marcondes Machado*, da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pela prestimosa revisão do resumo em inglês.

À Sra. *Ivonete Aparecida Dorini de Aguiar e Silva*, do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, pelo excelente trabalho de datilografia do texto final.

Ao Sr. *Valdir Antônio Magro*, da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pelas excelentes ilustrações.

Ao Sr. *José Carlos Costa Carneira*, da Gráfica do "Campus" de Botucatu - UNESP, pela competente confecção da capa e paginação.

COMPORTAMENTO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA EM PACIENTES
PORTADORES DE CARCINOMA DE TIREÓIDE TRATADOS COM ¹³¹I

BEATRIZ GRIVA VITERBO

R E S U M O

Os carcinomas tireoideanos, notadamente os diferenciados, por acometerem primordialmente pacientes jovens e por apresentarem curso relativamente benigno, implicam em acompanhamento a longo prazo de seus portadores. Assim sendo, reveste-se de grande importância todo novo método disponível que demonstre utilidade para o seguimento desse tipo de paciente. Com o advento do radioimunoensaio tornou-se possível a determinação dos níveis séricos de tireoglobulina, a qual vem sendo incorporada à prática clínica nos últimos anos.

Com o objetivo de se estudar o comportamento da tireoglobulina sérica em pacientes portadores de carcinoma de tireóide submetidos à radioiodoterapia e também o valor da sua mensuração no seguimento desse tipo de paciente, realizamos determinações dos níveis circulantes de tireoglobulina utilizando o método do radioimunoensaio por duplo anticorpo.

Foram realizadas dosagens semanais de tireoglobulina, T3 e TSH séricos em 9 pacientes portadores de carcinoma de tireóide submetidos à terapêutica com ¹³¹I e L-T3 por um período de até 149 dias pós-terapia. Em 61 pacientes com

câncer de tireóide determinaram-se os valores séricos de tireoglobulina, T3, T4 e TSH, além da realização de Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I (PCI), RX de tórax e cintilografia de esqueleto após a suspensão prévia de hormônio tireoideano.

Pela análise dos resultados concluímos que a administração de dose terapêutica de ^{131}I a pacientes portadores de carcinoma diferenciado e medular de tireóide é acompanhada de ascensão imediata e transitória dos níveis circulantes de tireoglobulina, indicando efeito imediato do ^{131}I observável em curto período de tempo, independentemente da administração de L-T3 e dos níveis de TSH endógeno e que, após este período, a secreção de tireoglobulina é, pelo menos parcialmente, TSH dependente. Houve boa relação entre resultados excelentes da radioiodoterapia e baixos níveis de tireoglobulina sérica (< 10 ng/ml) após aproximadamente um mês da administração do ^{131}I .

Ao compararmos a determinação da tireoglobulina sérica com a Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I (PCI) e outros métodos diagnósticos acessórios, concluímos que existe excelente correlação entre a situação clínica do paciente, valor da tireoglobulina sérica e PCI na maioria dos casos. Assim sendo, a determinação da tireoglobulina sérica caracterizou-se como um parâmetro bastante útil e, muitas vezes, mais sensível que a PCI no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide. Porém, devido à ocorrência de alguns casos de discordância entre os dois métodos, além da interferência de remanescentes cervicais de tecido tireoideano, preconizamos a utilização inicial da determinação da tireoglobulina sérica por radioimunoensaio em conjunto com a PCI e,

eventualmente, outros métodos diagnósticos, além da ablação total dos remanescentes tireoideanos através da radioiodoterapia com o intuito de aumentarmos a eficácia da sua utilização no seguimento destes pacientes.

SERIC THYROGLOBULIN BEHAVIOR IN THYROID
CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH ¹³¹I

BEATRIZ GRIVA VITERBO

A B S T R A C T

The thyroid carcinomas, mainly the differentiated ones, for involving originally young patients and for showing relatively benign course, require a long term follow-up. So, every new available method that may be useful for the follow-up of these patients soon becomes very important. The advent of radioimmunoassay made the determination of thyroglobulin seric levels possible and this practice has been incorporated into medical routine in the past few years.

With the purpose of studying the seric thyroglobulin behavior in thyroid carcinoma patients submitted to radiiodine therapy as well as the importance of quantifying it in the follow-up of these patients, we determined circulating thyroglobulin levels by the double antibody radioimmunoassay method.

Weekly determinations of seric thyroglobulin, T₃ and TSH were done in 9 thyroid carcinoma patients submitted to ¹³¹I and L-T₃ therapy for up to 149 days after the end of treatment. In 61 thyroid cancer patients the seric values of thyroglobulin, T₃, T₄ and TSH were determined. In these patients, it was also done ¹³¹I whole-body scan (¹³¹I-WBS),

chest X-Ray and bone scan always after previous discontinuance of thyroid hormone.

The analysis of the results permit to conclude that the administration of ^{131}I therapeutic dose to differentiated and medular thyroid carcinoma patients is followed by immediate and transitory rise in circulating thyroglobulin levels. It denotes immediate effect of the ^{131}I that can be observed in a short period of time independently of L-T3 administration and endogen TSH levels. After this period the thyroglobulin is at least in a partial way, TSH-dependent. There was good relation among the excellent results of radioiodine therapy and the low seric thyroglobulin levels ($< 10 \text{ ng/ml}$) about a month after the administration of ^{131}I .

When we compare the seric thyroglobulin determination with the ^{131}I whole-body scan and other accessory diagnostic methods, we conclude that there is excellent correlation between clinical picture, levels of seric thyroglobulin and ^{131}I whole-body scan in almost all cases. In this way, the seric thyroglobulin determination may be characterized as a very useful parameter, and many times more sensitive than the ^{131}I WBS for the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. Nevertheless, some times discordant results between the two methods as well as interference of cervical thyroid tissue remnants were notice. Under these circumstances, seric thyroglobulin levels by radioimmunoassay together with ^{131}I -WBS or other diagnostic method should be done initially in all patients. As to thyroid tissue remnants

it should be removed through radioiodine therapy, and this procedure would enhance the efficiency of the determination of seric thyroglobulin levels in the follow-up of these patients.

Í N D I C E

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. METABOLISMO DO IODO	1
1.2. ESTRUTURA E SÍNTESE DA TIREOGLOBULINA	3
1.3. SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS	4
1.4. CÂNCER DE TIREÓIDE	6
1.5. TRATAMENTO DO CÂNCER DE TIREÓIDE	12
1.6. SEGUIMENTO DOS PACIENTES COM CARCINO- MA DIFERENCIADO DE TIREÓIDE TRATADOS	17
1.7. TIREOGLOBULINA CIRCULANTE E CÂNCER DA TIREÓIDE	18
1.8. OBJETIVOS	33
2. MATERIAL E MÉTODOS	34
2.1. MATERIAL CLÍNICO	34
2.2. DETERMINAÇÃO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA POR RADIOIMUNOENSAIO	35
2.3. DETERMINAÇÃO DA TIROXINA (T ₄) POR RA DIOIMUNOENSAIO	37
2.4. DETERMINAÇÃO DA TRIIODOTIRONINA (T ₃) POR RADIOIMUNOENSAIO	37
2.5. DETERMINAÇÃO DA TIREOTROFINA (TSH) POR RADIOIMUNOENSAIO	38
2.6. DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-TIREOGLO- BULINA	38
2.7. PESQUISA DE CORPO INTEIRO COM ¹³¹ I (PCI)	39
2.8. OUTROS PROCEDIMENTOS PARA DETECÇÃO DE METÁSTASES	39

	Página
2.9. MÉTODOS ESTATÍSTICOS	39
3. RESULTADOS	41
3.1. DETERMINAÇÕES DE TIREOGLOBULINA, TIREO TROFINA (TSH) E TRIIODOTIRONINA (T3) APÓS TRATAMENTO COM RADIOIODO E L-T3.....	41
3.1.1. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	41
3.1.2. ANÁLISE DOS RESULTADOS	63
3.1.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	67
3.2. DETERMINAÇÃO DA TIREOGLOBULINA, TSH, T3 E T4 EM PACIENTES COM CARCINOMA DE TI- REÓIDE	68
3.2.1. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESUL TADOS	68
3.2.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA	78
4. DISCUSSÃO	81
4.1. COMPORTAMENTO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA APÓS DOSE TERAPÊUTICA DE ¹³¹ I E L-T3 EM PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DE TIREÓIDE	81
4.2. COMPARAÇÃO DA PCI COM A DETERMINAÇÃO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA EM PACIENTES POR- TADORES DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TI REÓIDE	84
4.3. CORRELAÇÃO DOS VALORES DE TIREOGLOBULI- NA SÉRICA COM PARÂMETROS DE FUNÇÃO TI- REOIDEANA	93
5. CONCLUSÕES	95
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

1. INTRODUÇÃO

A glândula tireóide é uma estrutura especializada na produção, armazenamento e secreção dos hormônios tireoideanos, a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4).

A unidade funcional da tireóide é o folículo, uma estrutura esferoidal contornada por epitélio parenquimatoso que contém material gelatinoso denominado colóide. Este é composto primariamente de proteína iodada específica, a tireoglobulina, precursora de hormônios tireoideanos (De Groot et alii, 1984)⁴⁰.

1.1. METABOLISMO DO IODO

A ingestão de iodo de seres humanos adultos varia de menos de 20 µg/dia em áreas de extrema deficiência até alguns gramas por dia em pessoas que ingerem medicamentos ricos em iodo. O conteúdo de iodo na dieta é de aproximadamente 150 µg/dia. Em algumas regiões do Brasil (Balsas, Maranhão e Poconé, Mato Grosso), documentou-se excreção urinária de iodo menor que 40 µgI/g de creatinina (Lima et alii, 1986)⁹². O iodo ingerido é reduzido ao nível de oxidação para iodeto antes da absorção, que ocorre através do intestino, principalmente o intestino delgado. Exceto no estado pós-absortivo, a concentração de iodeto inorgânico no plasma é geralmente menor que 1 µg/dia (De Groot, 1966)³⁸.

O iodeto é removido do plasma principalmente pe

los rins e pela tireóide e em menor escala pelas glândulas salivares e estômago, sendo reabsorvido no intestino delgado (De Groot, 1966)³⁸. Mínimas quantidades são detectadas no suor e ar expirado; quantidades apreciáveis podem ser detectadas no leite de mulheres em lactação (Weaver et alii, 1960)¹⁹⁰.

A célula tireoideana extrai iodeto do plasma e o concentra no interior da célula e no colóide (Andros e Wollman, 1967)¹, atividade esta descrita como transporte de iodeto, processo este dependente de energia gerada a nível membranar.

O iodeto está presente tanto nas células foliculares quanto no colóide, tendo as células concentração significativamente maior do que o colóide (Chow et alii, 1981)³⁰. A "bomba" de iodeto é, portanto, ativa na base e no ápice das células. O iodeto "bombeado" para as células tanto se difunde para o colóide como retorna para o espaço intersticial e capilares (De Groot e Davis, 1961)³⁹.

A tireóide normal mantém concentração de iodeto livre 20 a 50 vezes maior que o plasma (Berson e Yalow, 1955)¹⁴. O iodeto captado pela tireóide permanece em estado livre (De Groot e Davis, 1961)³⁹ e; após o equilíbrio, é responsável por menos de 1% do conteúdo total de iodeto da glândula. A maior parte deste "pool" de iodeto livre intratireoideano é derivado da deiodinação das iodotirosinas (MIT e DIT), sendo este iodeto reorganificado ou, em pequena parcela, perdido pela glândula (De Groot et alii, 1984)⁴⁰.

O transporte de iodeto da célula tireoideana é governado pela tireotrofina ou TSH (Knopp et alii, 1970)⁸⁵.

1.2. ESTRUTURA E SÍNTESE DA TIREOGLOBULINA

A tireoglobulina, uma glicoproteína de alto peso molecular (cerca de 600 kilodaltons) é responsável por 70-80% do conteúdo protéico total da glândula tireóide em mamíferos (De Groot et alii, 1984)⁴⁰. É composta por duas cadeias de polipeptídeos aos quais se agregam carboidratos (Spiro, 1977)¹⁷¹, cada uma com peso molecular de 300 kilodaltons (Vassart et alii, 1975)¹³⁹. O processo de formação da tireoglobulina se inicia com a formação e processamento do RNA mensageiro no núcleo celular, o qual é traduzido no retículo endoplasmático rugoso (De Groot et alii, 1984)⁴⁰. A proteína é, a seguir, sintetizada em poliribossomos ligados à membrana no retículo endoplasmático, atingindo, quando madura, coeficiente de sedimentação 19 S (Lo Gerfo et alii, 1978)⁹⁷. Entretanto moléculas com coeficientes 12 S e dímeros 27 S também são observados sob certas condições. Tireoglobulina 19 S pobremente iodada irá se dissociar em sub-unidades 12 S na presença de reagentes desnaturantes. Ao contrário, as moléculas 27 S contêm mais iodo e são mais ricas em tiroxina do que a tireoglobulina 19 S (Van Herle et alii, 1979)^{185, 186}.

Após a síntese dos peptídeos, cadeias de carboidratos são adicionadas enquanto ainda estão no retículo endoplasmático. São então transportados ao aparelho de Golgi, onde a glicosilação terminal da tireoglobulina pode ocorrer; esta glicosilação ocorre em sub-unidades de tireoglobulina antes da formação da proteína madura. Os carboidratos existem em aproximadamente 30 unidades separadas de 3 diferentes tipos, compostos de ácido-n-acetil glucosamina, manose, galacto

se, fucose e ácido siálico (De Groot et alii, 1984)⁴⁰, sendo então ligados covalentemente a asparagina, serina e resíduos trionina (Van Herle, 1977)¹⁸². As unidades de carboidratos são processadas por deleção e adição de açúcares no retículo endoplasmático e especialmente no aparelho de Golgi. Após envolvimento em vesículas secretoras, uma molécula terminal de ácido siálico é adicionada a cada unidade de 23 carboidratos. A nova molécula formada é então transportada para o colóide (De Groot et alii, 1980)⁴⁰.

Concomitantemente, com a secreção de tireoglobulina, inicia-se a iodação e síntese hormonal e este processo continua com a tireoglobulina armazenada no lúmen folicular (Edelhock e Robbins, 1986)⁴⁸.

Quase todos os aspectos da função da célula tireoideana são controlados pela tireotrofina (TSH), produzida pela hipófise anterior. Este controle se dá através da modulação da concentração intracelular do AMP cíclico (Van Herle, 1977)¹⁸³.

1.3. SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS

O iodeto concentrado pela célula tireoideana é rapidamente oxidado e ligado aos resíduos tirosil na tireoglobulina. O iodeto é oxidado pela peroxidase a um reativo intermediário, o qual então reage com a tirosina em ligação peptídica (Mayberry et alii, 1964)¹⁰⁴, formando monoiodotirosina (MIT) e diiodotironina (DIT).

A molécula de iodotironina é formada pela ligação do grupo hidroxifenil iodado de resíduo de iodotirosina ao hidroxilfenólico de outro (Johnson e Tewksbury, 1942)⁸². A esta reação dá-se o nome de acoplamento das iodotirosinas, com formação de tiroxina e triiodotironina intratireoglobulina (De Groot e Niepomnische, 1977)⁴².

O controle básico da organificação do iodeto e da síntese hormonal é feito através de mecanismo de "feedback" pelo TSH. Este mantém transporte de iodeto suficientemente ativo e um sistema iodeto-peroxidase para assegurar captação e ligação da quantidade necessária de iodeto: 70-100 µg/dia no homem adulto (De Groot et alii, 1984)⁴⁰.

A tireoglobulina e demais proteínas presentes em vesículas exocíticas, formadas no aparelho de Golgi, são liberadas no espaço colóide. As paredes da vesícula se combinam com a membrana apical neste processo. Microvilos na membrana apical celular fornecem superfície aumentada para esta atividade secretória (De Groot et alii, 1984)⁴⁰.

A secreção e a reabsorção da tireoglobulina estão funcionalmente ligadas e se processam de forma coordenada. As vesículas exocíticas unem suas membranas à membrana apical, sendo esta reinternalizada no processo reabsortivo através da formação de vesículas de colóide (Engström e Ericson, 1981)⁵¹.

O processo secretor normal se inicia com microvilos ou pseudópodos da membrana celular apical, circunscrevendo uma pequena quantidade de colóide e envolvendo-a para formar uma vesícula de colóide intracelular (Consiglio et

alii, 1979)³³. Uma vez dentro da célula, as vesículas se fundem com um lisossoma, o qual se movimenta da base da célula em direção ao ápice, formando um fagossoma. O lisossoma contém proteases ácidas, peptidases e fosfatase ácida (Jablonski e Mcquillan, 1967)⁷⁵. No fagossoma a tireoglobulina é, provavelmente, completamente hidrolisada em seus aminoácidos componentes, e o T3 e T4 liberados alcançam a corrente sanguínea. As iodotirosinas (MIT e DIT) são deiodadas por uma flavoproteína deiodinase microsomal (Stanbury e Morris, 1958)¹⁷² e o iodeto liberado é parcialmente reutilizado e, em pequena parte, perdido pela célula (De Groot et alii, 1984)⁴⁰.

1.4. CÂNCER DE TIREÓIDE

A incidência dos cânceres da tireóide é de aproximadamente 36-60 novos casos, por milhão de pessoas, a cada ano. São raros em crianças e aumentam em frequência a cada década, sendo a variedade do tumor também relacionada com a idade (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

Como causas bem estabelecidas de indução de carcinomas tireoideanos temos a deficiência de iodo, a exposição à substâncias bocigênicas e à radiação gama e X (De Groot et alii, 1984)⁴¹. Irradiação terapêutica com raios X da região do pescoço e mediastino durante a infância está associada com maior incidência de carcinoma da tireóide (Schneider et alii, 1986)^{160, 161}.

Existem dificuldades peculiares na classificação das neoplasias malignas da tireóide. As alterações histo

lógicas necessárias para o diagnóstico de carcinoma incluem ausência de uma cápsula verdadeira, invasão de tecido circundante normal, invasão de vasos sanguíneos e linfáticos, perda do arranjo arquitetônico folicular normal e anormalidades celulares tais como um aumento na proporção núcleo/citoplasma, núcleo claro aumentado, mitoses em maior número e hipercromasia do núcleo. Nenhum critério isolado pode ser aplicado em todos casos (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

Podemos subdividir os carcinomas da tireóide de acordo com sua origem: carcinomas originários das células foliculares, subdivididos em carcinomas bem diferenciados e indiferenciados e carcinomas oriundos das células para-foliculares (células C), chamados medulares (Hedinger, 1974)⁶⁵. Temos ainda os carcinomas metastáticos para a tireóide.

Os carcinomas bem diferenciados, por sua vez, são subdivididos em carcinomas papilíferos, carcinomas foliculares e carcinomas mistos papilíferos-foliculares (Russel et alii, 1963)¹⁴².

No grupo dos carcinomas indiferenciados, temos os tumores de pequenas células, tumores de células gigantes e os carcinosarcomas, além de um grupo de tumores que não guarda nenhuma semelhança com as estruturas tireoideanas originais (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

O carcinoma papilífero é o tumor maligno da tireóide mais comum. Apesar de ocorrer em todas as idades, é responsável por aproximadamente 70-80% dos carcinomas tireoideanos encontrados em crianças e adultos jovens com menos de 40 anos de idade (Woolner, 1971)¹⁹¹. O pico de incidência ocor

re na terceira e quarta décadas (De Groot et alii, 1984)⁴¹. Em áreas de carência endêmica de iodo a incidência de carcinoma papilífero é menor, em torno de 35% de todos carcinomas tireoideanos (Medeiros-Neto et alii, 1983)¹¹¹.

O carcinoma papilífero varia no tamanho desde pequenas lesões até lesões muito grandes que deformam a glândula, rompem sua cápsula e invadem estruturas contíguas. O tumor é geralmente não encapsulado e frequentemente é infiltrativo ou multicêntrico (Mazzaferri et alii, 1977)¹⁰⁸. O quadro histológico típico é uma mistura de excrescências papilares e folículos neoplásicos contendo quantidades variáveis de colóide. Estruturas calcificadas, esféricas e laminadas chamadas corpos psamomatosos são observadas frequentemente. Apesar de tais misturas serem a regra (Valenta e Michel-Béchet, 1977)¹⁷⁹, alguns tumores são compostos principalmente por excrescências papilares enquanto outros têm somente estruturas papilares focais e um grande componente folicular (Woolner, 1971)¹⁹¹.

Os elementos foliculares não influenciam adversamente o comportamento biológico do carcinoma papilífero, mesmo quando presentes em grande proporção (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. Outros autores, como Russel et alii (1963)¹⁴², classificam o tumor tireoideano que possua os dois elementos papilar e folicular no mesmo tumor primário como carcinoma misto papilífero e folicular. As metástases podem apresentar um padrão folicular, papilar, assim como um crescimento misto.

Dois fatores têm importância fundamental no prognóstico: 1) a idade do paciente no tempo do diagnóstico,

2) tamanho e extensão do tumor primário na época da cirurgia (Woolner, 1971¹⁹¹; Joensuu et alii, 1986⁸¹). Simpson et alii em 1987¹⁶⁸ relataram, como fator importante no prognóstico do carcinoma papilífero, o grau de diferenciação histológica. Carcinoma papilífero diagnosticado antes dos 40 anos e cujo tumor primário é pequeno e está circunscrito na glândula tireóide na ocasião da terapia tem um melhor prognóstico, com curvas de sobrevivência que se superpõem às da população em geral (Mazzaferri et alii, 1977¹⁰⁸; Samaan et alii, 1983¹⁴⁴; Torres et alii, 1985¹⁷⁴). Lesões de alto risco incluem os tumores com grande tamanho, com extensão extra-capsular, com metástases ou focos intraglandulares múltiplos e que ocorrem em pacientes com mais de 40 anos (Cady et alii, 1976²⁷; Mazzaferri, 1986¹⁰⁶).

O carcinoma folicular é responsável por aproximadamente 25% de todos os carcinomas tireoideanos (De Groot et alii, 1984)⁴¹, podendo atingir proporções maiores em áreas de bócio endêmico ou deficiência de iodo (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. Em São Paulo (Brasil) Medeiros-Neto et alii (1983)¹¹¹ encontraram uma incidência de 29% de carcinoma folicular em 246 pacientes tireoidectomizados por carcinoma de tireóide, em população portadora de bócio. Este tumor tem seu pico de incidência na quarta e quinta décadas de vida (De Groot et alii, 1984⁴¹; Mazzaferri, 1986¹⁰⁶).

O carcinoma folicular é caracterizado por encapsulação, graus variáveis de angioinvasão das células tumorais e estrutura microscópica variada, sendo tumores altamente celulares compostos por pequenos folículos, trabéculas e massas sólidas de células (Woolner, 1971¹⁹¹; Mazzaferri, 1986¹⁰⁶).

De modo semelhante aos tumores papilíferos, seu crescimento é lento e são frequentemente curáveis (Woolner, 1971)¹⁹¹. Tumores pequenos e bem circunscritos tendem a ser menos letais do que aqueles que infiltram ativamente estruturas locais; invasão extensiva da cápsula tumoral e tecido tireoideano também aumenta a mortalidade (Young et alii, 1980)¹⁹³. Invasão local direta dos músculos do pescoço e traquéia é característica de tumores mais agressivos (De Groot et alii, 1984)⁴¹. Sua forma de disseminação, por via hematogênica, favorece o surgimento de metástases à distância, mais do que a linfonodos locais, sendo as mais comuns as metástases ósseas e pulmonares (Woolner, 1971)¹⁹¹; De Groot et alii, 1984⁴¹). Metástases volumosas podem sintetizar hormônios tireoideanos em quantidades suficientes para causar tireotoxicose (Mazzaferri, 1986¹⁰⁶; Ober et alii, 1987¹¹⁸), e raramente toxicose por T3 (Kruter et alii, 1981⁸⁹; Medeiros-Neto, 1986¹¹⁰).

A mortalidade devida ao carcinoma folicular nos 10-15 anos após o diagnóstico varia de 15-50% (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. Após terapia inicial, o índice de recorrência é maior quando há invasão extensiva da cápsula e da tireóide (Young et alii, 1980)¹⁹³. Aproximadamente 75% dos óbitos são devidos ao efeito das metástases à distância (De Groot et alii, 1984)⁴¹. Carcinomas foliculares de baixo risco são aqueles contidos dentro da cápsula tumoral, sem evidência de penetração capsular completa ou disseminação extratireoideana e somente com invasão vascular mínima. Lesões de alto risco são aquelas mais agressivas, com extensiva invasão capsular e vascular. Como fatores prognósticos importantes temos também a idade na época do diagnóstico e a condição no pós-operato

rio (Simpson et alii, 1987)¹⁶⁸.

Uma variante do carcinoma folicular é o carcinoma de células de Hürthle, com curso similar ou um pouco pior que o primeiro (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. Tendem a invadir e metastatizar localmente e têm forte propensão à recorrência. Seu curso costuma ser prolongado (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

Os tumores indiferenciados ocorrem principalmente em pessoas acima dos 50 anos de idade e surgem, em pelo menos metade dos casos, de uma lesão benigna de longa duração ou de um carcinoma diferenciado (De Groot et alii, 1984)⁴¹. São responsáveis por aproximadamente 14% dos carcinomas tireoideanos, crescem rapidamente e o curso é uniformemente fatal (Woolner, 1971)¹⁹¹. Em áreas de carência endêmica de iodo a proporção é maior, podendo chegar a 23% (Medeiros-Neto et alii, 1983)¹¹¹. Os carcinomas de pequenas células, de células fusiformes e de células gigantes são muito invasivos podendo causar dificuldade em respirar ou deglutir, necessitando realizar-se traqueostomia (De Groot et alii, 1984)⁴¹. Microscopicamente, há grande variação de tipos e padrões celulares: células poligonais, fusiformes ou gigantes em massas sólidas ou em folículos primitivos, em feixes e espirais. Variante menos comum é o carcinoma de pequenas células (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. Muitos tumores anaplásticos são na realidade linfomas, linfossarcomas e mais raramente carcinomas medulares (De Groot et alii, 1984)⁴¹; Mazzaferri, 1986¹⁰⁶). Os tumores indiferenciados são altamente letais, com óbito em 6-8 meses do diagnóstico (Woolner, 1971)¹⁹¹; Mazzaferri, 1986¹⁰⁶).

Os carcinomas medulares constituem, aproximada

mente, 7% de todos carcinomas tireoideanos (Woolner, 1971)¹⁹¹ e podem ocorrer em qualquer idade (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. São derivados das células parafoliculares (ou células C), secretoras de calcitonina. Este tipo de tumor é caracterizado por lençóis de células com núcleo grande, depósitos amiloides, fibrose, multicentricidade, e um curso relativamente benigno em vista de sua aparência sólida. Mais de 50% dos casos podem apresentar metástases locais ou à distância quando do diagnóstico. Os tumores podem metastatizar, localmente, para os ossos e tecidos moles. As lesões tendem a ser progressivas e a sobrevida em 10 anos varia de 50 a 70% (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

Dentre os tumores que podem metastatizar para a tireóide temos os melanomas, tumores de mama, tumores pulmonares, carcinomas gástricos, pancreáticos e intestinais, carcinomas renais, linfomas, carcinomas da cérvix e tumores da cabeça e pescoço (De Groot et alii, 1984)⁴¹. Quando as metástases aparecem na tireóide, geralmente outras metástases também ocorrem e a lesão primária pode ser detectada (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

1.5. TRATAMENTO DO CÂNCER DE TIREÓIDE

Apesar de alguns autores como Crile et alii (1955)³⁴ sugerirem que o carcinoma papilífero possa ser tratado cirurgicamente por excisão do tumor e linfonodos envolvidos, a maioria preconiza a tireoidectomia total ou quase total em todos tipos de carcinomas tireoideanos, associada a

dissecção cervical modificada quando há envolvimento metastático de linfonodos cervicais, com menores índices de recorrência do tumor e de metástases à distância (Russel et alii, 1963¹⁴²; Mazzaferri et alii, 1977¹⁰⁸; Mazzaferri, 1978¹⁰⁵; Mazzaferri e Young, 1981¹⁰⁷; Beierwaltes, 1983⁷; Samaan et alii, 1983¹⁴⁴; Mazzaferri, 1986¹⁰⁶; Schlumberger et alii, 1987¹⁵⁰). Clarck et alii³¹ em 1959 relataram incidência de até 54% de disseminação do carcinoma na tireoide além do foco primário. Samaan et alii (1985)¹⁴⁵ encontraram incidência de metástases pulmonares significativamente menor em pacientes com carcinoma diferenciado tratados com tireoidectomia total ou quase total do que em pacientes tratados com tireoidectomia menos que total.

Além da cirurgia, os carcinomas diferenciados da tireoide podem ser tratados com ^{131}I . O primeiro estudo da captação de iodo radioativo em dois casos de carcinoma de tireoide foi realizado por Hamilton et alii⁶³ em 1940. Em 1942, Keston et alii⁸³ descreveram um caso de metástase óssea de carcinoma folicular em fêmur direito que captou e fixou ^{131}I , detectado através de um contador Geiger-Müller e sugeriram o uso do ^{131}I como terapêutica das metástases de carcinoma da tireoide. Seidlin et alii¹⁶³ em 1946 apresentaram o primeiro caso de metástases ósseas de carcinoma folicular de tireoide tratado com sucesso com ^{131}I .

Poucos autores, como Cady et alii (1976)²⁷, não reconhecem o valor da terapia com radioiodo após a tireoidectomia no carcinoma diferenciado de tireoide, embora esta modalidade terapêutica ter sido largamente empregada no mundo inteiro com bons resultados (Haynie et alii, 1963⁶⁴; Bland e

Koplowitz, 1964¹⁸; Varma et alii, 1970¹⁸⁸; Pochin, 1971¹³⁰; Henk et alii, 1972⁶⁷; Leeper, 1973⁹⁰; Krishnamurthy e Bland, 1977⁸⁸; Mazzaferri et alii, 1977¹⁰⁸; Beierwaltes, 1978⁹; Young et alii, 1980¹⁹³; Maheshwari et alii, 1981¹⁰⁰; Maxon et alii, 1981¹⁰²; Mazzaferri e Young, 1981¹⁰⁷; Beierwaltes et alii, 1982¹⁰; Beierwaltes, 1983⁷; Beierwaltes, 1983⁸; Maxon et alii, 1983¹⁰³; Samaan et alii, 1983¹⁴⁴; Beierwaltes et alii, 1984¹¹; Brown et alii, 1984²⁶; Bland, 1985¹⁶; Rossi et alii, 1985¹⁴⁰; Torres et alii, 1985¹⁷⁴; Schlumberger et alii, 1986¹⁵⁵; Van Nostrand et alii, 1986¹⁸⁷).

A eficácia da terapia com radioiodo está diretamente relacionada à sua captação pelo tumor e sua retenção. Captação eficiente e resposta ao iodo radioativo é observada em 50 a 80% dos tumores diferenciados da tireóide. Captação tumoral efetiva é aproximadamente 0,5% da dose por grama, com meia-vida biológica de aproximadamente 4 dias (Pochin, 1971¹³⁰; Bland, 1985¹⁶). Da administração de 5,55 GBq (150 mCi) de ¹³¹I, o tumor receberá aproximadamente 25000 rads ou até cinco vezes a dose absorvida que poderia ser liberada por um curso de irradiação externa (Bland, 1985)¹⁶. A ionização produzida pela radiação beta de 609 kev (10 rads/ μ Ci/g) é maior que a terapia convencional por Raios X e permanece confinada a uma pequena área devido ao pouco poder de penetração dos raios beta no tecido (Beierwaltes, 1978)⁹. Além disso, esta dose será liberada para todas metástases funcionantes independentemente do seu tamanho ou localização no corpo, e o tecido tumoral receberá várias centenas de vezes a exposição à radiação recebida pelo resto do organismo (Bland, 1985)¹⁶. O efeito final da terapia com ¹³¹I sobre o tecido tireoideano é a

substituição deste por tecido fibroso denso, rompimento de foliculos com fragmentação de colóide, destruição e escamação do epitélio folicular e ausência de mitoses (Freedberg et alii, 1952)⁵⁶.

O objetivo do tratamento do carcinoma de tireóide com iodo radioativo é destruir todo tecido cancerígeno tireoideano funcional, que podem ser o câncer primário inoperável, resíduos pós-operatórios de câncer tireoideano na região cervical, metástases em linfonodos cervicais ou mediastinais, metástases à distância e recorrência do carcinoma da tireóide (Blahd, 1985)¹⁶,

Após a cirurgia, no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide, há necessidade de se realizar ablação de qualquer tecido tireoideano residual que não tenha sido removido com a cirurgia, pois a ablação completa de tecido tireoideano normal incrementa a captação de radioiodo terapêuticamente efetiva no tecido tumoral remanescente e nas metástases (Beierwaltes et alii, 1984¹¹, Blahd, 1985¹⁶). A ablação de pequenas quantidades de tecido tireoideano remanescente pode ser alcançada pela administração de 2,77-5,55 GBq (75-150 mCi) de ^{131}I (Krishnamurthy e Blahd, 1977)⁸⁸.

Antes de se utilizar a terapia com radioiodo, a habilidade do tumor residual ou metastático em concentrar o ^{131}I é avaliada por procedimentos bem estabelecidos de imagem com iodo radioativo (Haynie et alii, 1963)⁶⁴. A Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) ou Cintilografia de Corpo Inteiro com ^{131}I pode ser realizada com mapeador retilíneo (Henk et alii, 1972)⁶⁷ ou com Gama-câmara (Pupi et alii, 1983)¹³¹. Imagens

são obtidas 24, 48 e 72 horas após a administração por via oral de aproximadamente 74 MBq (2 mCi) de Na^{131}I (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶, e no mínimo duas semanas após retirada da triiodotironina (Martin, 1978¹⁰¹; Hilts et alii, 1979⁶⁸; Goldman et alii, 1980⁶¹) ou seis semanas após retirada da tiroxina (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶, com o objetivo de elevar ao máximo o TSH endógeno e conseqüentemente incrementar a captação do radioiodo. O uso de TSH bovino por via intramuscular com objetivo de incrementar a captação do ^{131}I pelo tecido tumoral é controverso, sendo atualmente sua utilização limitada ao estudo inicial e à terapia (Blahd, 1985)¹⁶.

Uma vez que captação adequada pelo tumor foi assegurada pela PCI, doses terapêuticas de radioiodo são administradas variando de 3,7 a 7,4 GBq (100 a 200 mCi) por dose (Beierwaltes, 1978⁹; Maheshwari et alii, 1981¹⁰⁰; Blahd, 1985¹⁶), podendo chegar até 24 GBq (650 mCi), administrados após cálculos dosimétricos complexos e assegurando-se um limite de irradiação de 200 rads à medula óssea (Benua e Leeper, 1986)¹³.

Complicações sérias como resultado de dano pela irradiação dos tecidos normais após a administração de 7,4 GBq (200 mCi) ou menos de ^{131}I são incomuns e raramente interferem com a conduta terapêutica. A radiação liberada para o corpo inteiro de uma dose terapêutica usual de radioiodo é estimada em 20 a 40 rads (Blahd, 1985)¹⁶. Edmonds e Smith⁵⁰ em 1986 encontraram um pequeno porém significativo excesso de mortes por câncer da bexiga e por leucemia em pacientes previamente tratados com radioiodo. Quanto aos efeitos sobre a fertilidade e a prole de pacientes jovens tratados com ^{131}I

Sarkar et alii¹⁴⁶ em 1976 não encontraram diferenças significantes quanto a incidência de infertilidade, abortos, prematuridade e anomalias congênitas importantes em relação à população em geral.

Todos os pacientes com carcinoma de tireóide devem receber hormônio tireoideano em dose adequada para restaurar o eutireoidismo e para manter a supressão do TSH (Mazzaferri et alii, 1977¹⁰⁸; De Groot et alii, 1984⁴¹). O TSH pode estimular o crescimento de carcinomas diferenciados de tireóide e o índice de recorrência chega a ser quatro vezes maior em pacientes que não recebem hormônio tireoideano pós-operatoriamente (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶. Pode-se empregar doses de reposição, ou levemente maiores, variando no caso do L-T4 entre 150 e 250 µg/dia e no caso do L-T3 entre 75 e 150 µg/dia (De Groot et alii, 1984)⁴¹.

1.6. SEGUIMENTO DOS PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREÓIDE TRATADOS

Após a terapia inicial, pacientes considerados livres da doença são avaliados por exame clínico, Rx de tórax e Pesquisa de Corpo Inteiro com ¹³¹I (PCI). São necessários exames regulares com intervalos de 6 a 12 meses por pelo menos 10 anos (Mazzaferri, 1986)¹⁰⁶, pois completa ausência de recorrência tumoral por 5 anos não exclui a possibilidade de recorrências mais tardias e conseqüentemente a necessidade de se realizar pesquisas periódicas (Krishnamurthy e Blahd, 1972)⁸⁷.

1972)⁸⁷.

A Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I possui diversos inconvenientes para o paciente: é necessária a suspensão da terapêutica de reposição com hormônios tireoideanos e consequente indução de hipotireoidismo e seus corolários bio-psico-sociais; a dose de radiação liberada pelo ^{131}I em cada PCI é elevada e, a necessidade de se realizar exames periódicos tem como consequência uma alta taxa de exposição à radiação; a realização do exame é incômoda para o paciente, necessitando várias visitas ao laboratório com consequente perda de horas de trabalho; a PCI implica em alto custo financeiro para o paciente.

1.7. TIREOGLOBULINA CIRCULANTE E CÂNCER DA TIREÓIDE

Há várias décadas a presença da tireoglobulina na circulação era muito questionável. As investigações de Robbins et alii¹³⁸ em 1952 sugeriram que, no soro de alguns pacientes, após uso de grandes doses de ^{131}I , existia um material que continha iodo, sugestivo de tireoglobulina. Robbins¹³⁷ em 1954 e Owen et alii¹²⁰ em 1960 demonstraram a presença de compostos radioiodados, possivelmente tireoglobulina, no soro de pacientes após uso de doses terapêuticas de ^{131}I . Com os estudos de Hjort⁶⁹ em 1963 a presença de tireoglobulina em soros humanos deixou de ser hipotética, sendo demonstrada sua ocorrência em elevadas concentrações no sangue de pacientes com carcinoma de tireóide e tecido tireoideano ectópico.

A quantificação precisa desta proteína no soro

somente se tornou possível com o advento do radioimunoensaio (Yallow e Berson, 1959)¹⁹². Os estudos pioneiros de Daniel et alii (1967)³⁶ levaram ao desenvolvimento de um radioimunoensaio para a tireoglobulina em macacos e subsequentemente Roitt e Torrigiani (1967)¹³⁹ desenvolveram o primeiro ensaio radioimunológico para determinação da tireoglobulina em scros humanos, baseado na técnica de duplo anticorpo.

Em 1969 Torrigiani et alii¹⁷⁵ investigaram a presença de tireoglobulina em soros de pessoas normais, sendo detectável em 61% destes, com sensibilidade de 10 ng/ml e variação de 10 a 15 ng/ml. Níveis elevados de tireoglobulina foram encontrados em pacientes submetidos à tireoidectomia e à radioiodoterapia, em pacientes portadores de bócio colóide atóxico ou doença de Graves. Em um paciente com carcinoma papilífero submetido à tireoidectomia total dez anos antes, não foi detectada tireoglobulina sérica, e em outros três paciertes com mesmo diagnóstico, após a cirurgia os valores se ercontravam nos níveis normais.

Este ensaio foi simplificado e adaptado por Van Herle et alii (1973)¹⁸⁴ para utilização clínica (Van Herle, 1985)¹⁸¹. Foi obtida sensibilidade de 1,6 ng/ml e er 74% das pessoas normais examinadas a tireoglobulina foi detectável, com concentração média de $5,1 \pm 0,49$ ng/ml (1,6 a 20,7 ng/ml) (Van Herle, 1973)¹⁸⁴. O mesmo autor encontrou níveis elevados de tireoglobulina em pacientes tireotóxicos e na fase aguda da tireoidite sub-aguda.

Em 1975, Van Herle e Uller¹⁸³ demonstraram níveis elevados de tireoglobulina em soros de pacientes com car

cinoma diferenciado da tireóide com metástases documentadas após tratamento inicial e propõem, pela primeira vez, ser a determinação da tireoglobulina sérica um adjunto simples e valioso no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide tratados.

Em vista dos resultados de diversos autores ao documentar níveis elevados de tireoglobulina em diferentes patologias tireoideanas (Ochi et alii, 1975¹¹⁹; Pezzino et alii, 1977¹²⁸; Izumi e Larsen, 1978⁷⁴; Uller e Van Herle, 1978¹⁷⁶; Lo Gerfo et alii, 1979⁹⁶; Shlossberg et alii, 1979¹⁶⁶; Pacini et alii, 1980¹²⁴; Roti et alii, 1981¹⁴¹; Refetoff e Lever, 1983¹³⁴) e das investigações de Schneider et alii (1977)¹⁵⁶ com pacientes submetidos a irradiação da cabeça e pescoço na infância, nos quais a determinação da tireoglobulina sérica não conseguiu fazer distinção entre doença benigna e maligna, concluiu-se não ser sua determinação um bom parâmetro para diagnóstico do câncer da tireóide. Por outro lado, por ser o tecido tireoideano a única fonte de tireoglobulina do organismo (Ket et alii, 1981)⁸⁴, se esperaria que, num paciente portador de carcinoma de tireóide após tireoidectomia total, não houvessem níveis significativos de tireoglobulina circulante. Assim sendo, sua presença na circulação indicaria presença de tumor residual ou metastático.

A partir de então, vários autores desenvolveram ensaios radioimunológicos para determinação da tireoglobulina sérica e sua possível aplicação no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide.

A tabela 1.1 traz um resumo das características

dos diferentes radioensaios e seus respectivos autores. A ta
bela 1.2 apresenta valores de tireoglobulina sérica encontra
dos em diferentes patologias tireoideanas.

O carcinoma medular da tireóide se caracteriza por um nível normal de tireoglobulina (Van Herle e Uller, 1975¹⁸³; Shlossberg et alii, 1979¹⁶⁶; Pacini et alii, 1980¹²⁴), ao passo que o carcinoma indiferenciado pode apresentar tireoglobuliana normal (Pacini et alii, 1980¹²⁴; Ryff-de-Léche et alii, 1986¹⁴³) ou elevada (Mônaco et alii, 1984)¹¹³.

Diversos autores compararam níveis circulantes de tireoglobulina sérica com resultados da PCI em pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide após tratamento.

Pacini et alii (1980)¹²⁴, Baschieri et alii (1981)⁴ e Galligan et alii (1982)⁵⁷ relataram alta concordância entre valores de tireoglobulina sérica e resultados da PCI: a tireoglobulina mostrava-se normal em pacientes sem resíduos tireoideanos, moderadamente elevada naqueles com resíduos e muito elevada em pacientes portadores de metástases, principalmente ósseas e pulmonares. Böcker et alii (1980)¹⁹ e Ericsson et alii (1984)⁵² documentaram valores séricos de tireoglobulina mais elevados em carcinoma folicular; Shah et alii (1981)¹⁶⁴ concluíram que em metástases ósseas de carcinoma tireoideano os níveis de tireoglobulina sérica são mais elevados que em metástases pulmonares ou em linfonodos e Bednár et alii (1983)⁵ demonstraram valores de tireoglobulina sérica mais elevados em metástases ósseas e pulmonares do que em linfonodos. Alguns autores como Galligan et alii (1982)⁵⁷ comprovaram correlação positiva e significativa entre níveis

TABELA 1.1 - Características dos diversos radioensaios para determinação da tireoglobulina sérica.

A u t o r e s	Método de Separação	Valores normais (média e/ou intervalo)	Sensibilidade	Coef. Variação Intra-Ensaio	Coef. Variação Inter-Ensaio
Ochi et alii (1975) ¹¹⁹	Duplo Anticorpo	10-180 ng/ml	10 ng/ml	7,7%	7,6%
Lo Gerfo et alii (1977) ⁹⁸	Duplo Anticorpo	10- 60 ng/ml	15 ng/ml	-	-
Pezzino et alii (1977) ¹²⁸	Duplo Anticorpo	6,1(1-40 ng/ml)	2,5 ng/ml	6-10,1%	9,3-15,9%
Schneider et alii (1977) ¹⁵⁶	Duplo Anticorpo	15,6±6,5 ng/ml	0,8 ng/ml	5,2%	12,8%
Bodlander et alii (1978) ²¹	Duplo Anticorpo	2,0-61 µg/l	2,0 µg/l	4-9%	10-30%
Izumi e Larsen (1978) ⁷⁴	Duplo Anticorpo	11±6,4 ng/ml (2-27 ng/ml)	2,0 ng/ml	-	-
Botsch et alii (1979) ²⁴	Duplo Anticorpo	30,4(0-70 ng/ml)	2,0 ng/ml	4,3%	5,6%
Feldt-Rasmussen et alii (1979) ⁵⁴	Duplo Anticorpo	6,8-44,0 µg/l	5,0 µg/l	8%	11,4%
Ng Tang Fui et alii (1979) ¹¹⁷	Duplo Anticorpo	1-43 ng/ml	1,0 ng/ml	-	-
Shlossberg et alii (1979) ¹⁶⁶	Duplo Anticorpo	32 ± 4 ng/ml	6,0 ng/ml	10,6%	12,6%

TABELA 1.1 - (continuação)

A u t o r e s	Método de Separação	Valores normais (média e/ou intervalo)	Sensibilidade	Coef. Variação Intra-Ensaio	Coef. Variação Inter-Ensaio
Bridgman et alii (1980) ²⁵	Duplo Anticorpo	até 50 ng/ml	10,0 ng/ml	-	-
Charles et alii (1980) ²⁸	Duplo Anticorpo	16,5 ± 8,1 (3,4-35,1 ng/ml)	0,6 ng/ml	7%	11%
Eber et alii (1980) ⁴⁶	Duplo Anticorpo	0-40 ng/ml	2,0 ng/ml	7 ± 2%	9 ± 2%
Hüfner et alii (1980) ⁷⁰	Duplo Anticorpo	38 ng/ml (5-120 ng/ml)	5,0 ng/ml	-	-
Mc Dougal e Bayer (1980) ¹⁰⁹	Fase Sólida	até 40 ng/ml	5,0 ng/ml	-	-
Pacini et alii (1980) ¹²⁴	Duplo Anticorpo	9,5 ± 0,9 (1,25-27 ng/ml)	1,25 ng/ml	-	-
Schlumberger et alii (1980) ¹⁵¹	Duplo Anticorpo	13,9±6,9 ng/ml	2,5 ng/ml	4,9%	11,4%
Bednár et alii (1981) ⁶	Duplo Anticorpo	58,3±24,0 µg/l	5,0 µg/l	-	16,5-3,2%
Benita et alii (1981) ¹²	Duplo Anticorpo	33,0±21,2 µg/l (3,8 - 150)	21,1±1,1 µg/l	1,5-6,5%	0,5-11%
Black et alii (1981) ¹⁵	Duplo Anticorpo	1 - 4 µg/l	1,0 µg/l	2-6%	8-15%

TABELA 1.1 - (continuação)

A u t o r e s	Método de Separação	Valores normais (média e/ou intervalo)	Sensibilidade	Coef. Variação Intra-Ensaio	Coef. Variação Inter-Ensaio
Roti et alii (1981) ¹⁴¹	Duplo Anticorpo	18,2±0,58 ng/ml	2,5 ng/ml	9,8 - 15,1%	12,1 - 18,8%
Shah et alii (1981) ¹⁶⁴	Duplo Anticorpo	8,9±5,52 ng/ml (até 22,0)	1,1 ng/ml	7,5%	10,5%
Barsano et alii (1982) ³	Duplo Anticorpo	2 - 20 ng/ml	2 - 4 ng/ml	1 - 10 %	20%
Galligan et alii (1982) ⁵⁷	Duplo Anticorpo	11 ± 7,5 ng/ml (1,25 - 38)	1,25 ng/ml	-	4,5 - 11,3%
Jaffiol e Baldet (1983) ⁷⁶	Duplo Anticorpo	11,9 ± 8,5 ng/ml	3,0 ng/ml	-	-
Maciel (1983) ⁹⁹	Duplo Anticorpo	1,5 - 31 ng/ml	1,5 ng/ml	12%	13 - 19%
Sluiter et alii (1983) ¹⁷⁰	Duplo Anticorpo	0 - 60 ng/ml	10,0 ng/ml	-	5%
Ericsson et alii (1984) ⁵²	Duplo Anticorpo	13 µg/l (0 - 77)	2 µg/l	6,3%	-
Grant et alii (1984) ⁶²	Duplo Anticorpo	0 - 34 µg/l	2,5 µg/l	9%	13%
Lemish et alii (1984) ⁹¹	Duplo Anticorpo	13 ng/ml (4 - 30)	0,7 ng/ml	2 - 8,1%	9,5%
Bolk et alii (1985) ²²	Duplo Anticorpo	5 - 35 ng/ml	3 - 6 ng/ml	5%	12,3%

TABELA 1.2 - Valores de tireoglobulina sérica em patologias tireoideanas.

A u t o r e s	Valores de tireoglobulina média ± 1 DP e/ou valores extremos	Patologia tireoideana
Van Herle et alii (1973) ¹⁸⁴	344,8 ± 90,7 ng/ml 136,8 ± 74,6 ng/ml	tireotoxicose fase aguda da tireoidite sub- <u>agu</u> da
Ochi et alii (1975) ¹¹⁹	15 - 188 ng/ml	hipertireoidismo
Van Herle e Uller (1975) ¹⁸³	4,9 ± 0,51 ng/ml 464,9 ± 155,6 ng/ml	carcinoma sem metástases carcinoma com metástases
Pezzino et alii (1977) ¹²⁸	26,9 ng/ml (2,5 - 145)	bócio atóxico
Izumi e Larsen (1978) ⁷⁴	132 ± 124 ng/ml	D. de Graves não tratada
Uller e Van Herle (1978) ¹⁷⁶	176 ± 30 ng/ml	D. de Graves com hipertireoidismo
Botsch et alii (1979) ²⁴	até 15 ng/ml 40 - 100 ng/ml	carcinoma sem metástases carcinoma com metástases
Lo Gerfo et alii (1979) ⁹⁶	178 ng/ml (15 - 700) 24 - 500 ng/ml 0 - 30 ng/ml 30 - 500 ng/ml	bócio nodular atóxico carcinoma não operado carcinoma operado sem recidiva carcinoma operado com metástases
Shlossberg et alii (1979) ¹⁶⁶	426 ± 69 ng/ml 255 ± 64 ng/ml	bócio multinodular bócio nodular

TABELA 1.2 - (continuação)

A u t o r e s	Valores de tireoglobulina média \pm 1 DP e/ou valores extremos	Patologia tireoideana
Charles et alii (1980) ²⁸	3,6 \pm 1,3 ng/ml (0,6-6,7) 7,7 \pm 4,8 ng/ml (0,6-18,3) 33,2 \pm 19,4 ng/ml (11-59)	carcinoma operado sem resíduo carcinoma operado com resíduo carcinoma operado c/rec./met.
Eber et alii (1980) ⁴⁶	0 - 55 ng/ml 554 ng/ml (40-1550) 1957 ng/ml (650-4700) 65269 ng/ml (5000-27500)	carcinoma sem metástases carcinoma c/uma metástase carcinoma c/menos de 5 metástases carc. c/múlt. metástases
Pacini et alii (1980) ¹²³	424 \pm 101 ng/ml 129 \pm 47 ng/ml 61,4 \pm 15 ng/ml 89,5 \pm 19 ng/ml	D. de Graves não tratada adenoma tóxico bócio atóxico carc. dif. não tratado
Benita et alii (1981) ¹²	80,9 \pm 57,1 μ g/l (7,0-250) 76,0 \pm 46,75 μ g/l (9,0-200) 9,45 \pm 8,6 μ g/l (0-30) 100 - 400 μ g/l	hipertrofia D. de Graves carcinoma sem resíduos carcinoma com metástases
Galligan et alii (1982) ⁵⁷	19,6 ng/ml (3,2-280) 5,4 ng/ml (1,25-32) 695,5 ng/ml (62-6200)	carc. c/res. s/medicação carc. s/res. s/medicação carc. c/met. s/medicação

séricos de tireoglobulina e captação de ^{131}I pelo carcinoma tireoideano, ao contrário de Dralle et alii (1985)⁴⁴ que concluíram que a determinação da tireoglobulina sérica não pre diz os resultados da PCI.

Alguns autores como Charles et alii (1980)²⁸, Pacini et alii (1980)¹²³, Schlumberger et alii (1980)¹⁵¹ e 1981¹⁵³), Ashcraft e Van Herle (1981)², Bednár et alii (1983)⁵ e García-Solís et alii (1986)⁵⁸ documentaram níveis elevados de tireoglobulina sérica e PCI negativa na presença de metás tases de carcinoma de tireóide, enquanto outros como Pezzino et alii (1977)¹²⁸, Bridgman et alii (1980)²⁵, McDougal e Bayer (1980)¹⁰⁹, Pacini et alii (1980)¹²⁴, Schatz et alii (1982)¹⁴⁹, Bednár et alii (1983)⁵ e Edmonds e Kermodé (1985)⁴⁹ demonstraram a ocorrência de níveis séricos normais ou inde tectáveis de tireoglobulina em pacientes com metástases de carcinoma tireoideano diferenciado.

A partir do final da década de 1970 e início da de 1980 ficou bem estabelecida a utilidade da determinação da tireoglobulina sérica no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide após tratamento (Van Herle et alii, 1977¹⁸²; Botsch et alii, 1979²⁴; Lo Gerfo et alii, 1979⁹⁶; Shlossberg et alii, 1979¹⁶⁶; Bridgman et alii, 1980²⁵; Eber et alii, 1980⁴⁶; Hüfner et alii, 1980⁷⁰; McDougal e Bayer, 1980¹⁰⁹; Baschieri et alii, 1981⁴; Benita et alii, 1981¹²; Schwartz et alii, 1981¹⁶²; Barsano et alii, 1982³).

Bednár et alii, 1983⁵; Feldt-Rasmussen et alii, 1983⁵³; Jaffiol e Baldet, 1983⁷⁶; Refetoff e Lever, 1983¹³⁴; Sluiter et alii, 1983¹⁷⁰; Blád et alii, 1984¹⁷; Moser, 1986¹¹⁵;

Ryff-de-Léche et alii, 1986¹⁴³, sendo que Charles et alii (1980)²⁸, Black et alii (1981)¹⁵, Jänsch et alii (1981)⁷⁸, Galligan et alii (1982)⁵⁷, Dussault (1983)⁴⁵, Maciel (1983)⁹⁹, Ericsson et alii (1984)⁵², Reiners et alii (1984)¹³⁶ e Sheppard et alii (1985)¹⁶⁵ concluíram ser sua determinação superior à PCI, podendo substituí-la. Alguns autores preconizam a substituição da PCI pela determinação da tireoglobulina sérica em algumas condições específicas. Para Hüfner et alii (1983)⁷¹, Maciel (1983)⁹⁹, Ericsson et alii (1984)⁵², Reiners et alii (1984)¹³⁶ e Sheppard et alii (1985)¹⁶⁵ a determinação da tireoglobulina sérica deve ser realizada na vigência da terapêutica supressiva com L-T4; para Schatz et alii (1983)¹⁴⁷ e (1984)¹⁴⁸ a tireoglobulina sérica é superior à PCI com 74 MBq; para Välimäki et alii (1985)¹⁸⁰ a tireoglobulina sérica substitui a PCI enquanto for indetectável na vigência de L-T4

Diversas publicações também preconizam que ambos métodos (PCI e tireoglobulina sérica) devem complementar-se, sendo sua combinação superior a cada um isoladamente (Pacini et alii, 1980¹²³; Ashcraft e Van Herle, 1981²; Schneider et alii, 1981¹⁵⁸; Colacchio et alii, 1982³²; Echenique et alii, 1982⁴⁷; Schatz et alii, 1982¹⁴⁹; Müller-Brand et alii, 1983¹¹⁶; Reiners, 1983¹³⁵; Grant et alii, 1984⁶²; Panza et alii, 1984¹²⁶; Schlumberger et alii, 1984¹⁵²; Girelli et alii, 1985⁶⁰; Pinchera et alii, 1985¹²⁹).

Apesar da presença e quantificação da tireoglobulina na circulação não ser mais controversa, o mecanismo pelo qual esta proteína alcança a circulação sistêmica ainda não está perfeitamente estabelecido. Estudos realizados em cães por Dobins e Hirsch⁴³ em 1956 sugeriram que a liberação

da tireoglobulina ocorreria por via linfática. Daniel et alii^{35, 36} em 1967 confirmaram a liberação da tireoglobulina por via linfática em macacos e ratos. Em 1975, Ljunggren et alii⁹³, em um estudo realizado com um único paciente com carcinoma papilífero de tireóide, demonstraram a liberação de tireoglobulina marcada com ¹³¹I por via linfática.

A dependência à tireotrofina dos tumores diferenciados da tireóide está bem caracterizada. Os estudos de Martin et alii (1978)¹⁰¹ mostraram que a retirada da terapêutica de reposição com L-T3 induz níveis elevados de TSH endógeno em pacientes com carcinoma de tireóide tratados. Uller et alii (1973)¹⁷⁷ investigaram os efeitos da injeção de TSH bovino sobre a tireoglobulina sérica em cinco voluntários normais, observando que ocorre elevação com pico máximo 48 horas após, e incremento de até 474%. Porém Unger et alii (1980)¹⁷⁸, ao estudarem os efeitos da injeção de TSH bovino sobre a tireoglobulina sérica em voluntários normais, constatou que a tireoglobulina se eleva linearmente com o tempo durante as primeiras 24 horas, e que o incremento máximo na tireoglobulina se correlaciona inversamente com o incremento máximo de T3. Schlumberger et alii (1980)¹⁵¹ observaram que, após a retirada da terapia com L-T3, a tireoglobulina sérica se eleva após a elevação do TSH e que o TSH e a tireoglobulina diminuem simultaneamente com a reinstituição da medicação. É importante observar neste estudo que a tireoglobulina pode se elevar após estimulação com TSH endógeno apesar da captação de ¹³¹I pelas metástases do carcinoma estar ausente, indicando que estas duas funções da célula tumoral tireoideana podem ser diferencialmente afetadas (Van Herle, 1985)¹⁸¹. Lo Gerfo et alii

(1980)⁹⁴ e Müller-Brand et alii (1983)¹¹⁶ também concluíram ser a produção de tireoglobulina pelo carcinoma de tireóide responsiva à supressão do TSH.

Existe bastante controvérsia na literatura acerca das condições ideais para a determinação da tireoglobulina sérica, isto é, na vigência ou não da terapia supressiva com hormônios tireoideanos. Barsano et alii (1982)³, Colacchio et alii (1982)³², Reiners (1983)¹³⁵, Sluiter et alii (1983)¹⁷⁰, Grant et alii (1984)⁶², García-Solís et alii (1986)⁵⁸ preconizam a determinação da tireoglobulina sérica com o paciente em hipotireoidismo, isto é, após suspensão dos hormônios tireoideanos. Desta forma aumentaria-se a sensibilidade do método em detectar recidivas ou metástases do câncer da tireóide, além de Schatz et alii (1983)¹⁴⁷ e Pacini et alii (1985)¹²¹ que compararam a determinação da tireoglobulina com e sem terapia supressiva. Por outro lado, Mc Dougal e Bayer (1980)¹⁰⁹, Hüfner et alii (1983)⁷¹, Jaffiol e Baldet (1983)⁷⁶, Ericsson et alii (1984)⁵², Sheppard et alii (1985)¹⁶⁵ sugerem a aplicação da tireoglobulina na vigência de T4, mesma opinião compartilhada por Black et alii (1981)¹⁵, Maciel (1983)⁹⁹, Bolk et alii (1985)²², Välimäki et alii (1985)¹⁸⁰, os quais compararam os níveis de tireoglobulina pré e pós retirada do T4. Devemos ainda assinalar os estudos de Panza et alii (1985)¹²⁵ e Girelli et alii (1986)⁵⁹ que preconizam a determinação da tireoglobulina sérica com e sem medicação supressiva.

Outro aspecto importante a ressaltar é a interferência da presença de anticorpos anti-tireoglobulina no soro dos pacientes na determinação da tireoglobulina por radioimunoensaio, dependendo do método utilizado. Ochi et alii

(1975)¹¹⁹ relataram a ocorrência de falsos positivos na presença de anticorpos anti-tireoglobulina. Pezzino et alii (1977)¹²⁸, Bodlander et alii (1978)²¹, Schneider e Pervos (1978)¹⁵⁹, Feldt-Rasmussen et alii (1979)⁵⁴, Shlossberg et alii (1979)¹⁶⁶, Pacini et alii (1980)¹²³, Ratcliff et alii (1981)¹³³, Dussault (1983)⁴⁵, Maciel (1983)⁹⁹, Grant et alii (1984)⁶², Jaffiol e Baldet (1984)⁷⁷, Ramanna et alii (1985)¹³², também descreveram interferência da presença de anticorpos anti-tireoglobulina na determinação da tireoglobulina sérica, o que não foi observado por McDougal e Bayer (1980)¹⁰⁹, Black et alii (1981)¹⁵, Schatz et alii (1984)¹⁴⁸.

O tempo que a tireoglobulina permanece na circulação após sua liberação ainda não foi perfeitamente estabelecido. Lo Gerfo et alii (1978)⁹⁵ encontraram meia-vida média da tireoglobulina de 14 horas, com variação de 8-22 horas. Já Ng Tang Fui et alii¹¹⁷ em 1979 observaram meia-vida de 65 horas, e Unger et alii (1980)¹⁷⁸, de 4 dias. Jeevanram et alii (1982)⁸⁰ determinaram a meia-vida da tireoglobulina endogenamente radioiodada em $3,1 \pm 0,39$ dias.

O efeito da tireoidectomia e do tratamento com ¹³¹I sobre os níveis circulantes de tireoglobulina foi inicialmente estudado em pacientes com Doença de Graves por Izumi e Larsen⁷⁴ em 1978. Estes autores verificaram que a tireoglobulina se elevou 24 a 48 horas após a tireoidectomia subtotal ou tratamento com iodo radioativo nestes pacientes. Observaram também que os níveis de tireoglobulina sérica se normalizaram 30 dias após a cirurgia. Doses baixas de ¹³¹I (185-296 MBq) promoveram a elevação dos níveis séricos da tireoglobulina gradualmente, com pico entre a primeira e a terceira se

manas após o tratamento em quatro pacientes. Uller e Van Herle¹⁷⁶, também em 1978, obtiveram resultados semelhantes, com elevação da tireoglobulina sérica no pós-operatório imediato de pacientes com Doença de Graves submetidos a tireoidectomia sub-total, com queda rápida aos níveis normais. Tratamento com ¹³¹I neste mesmo tipo de patologia provocou ascensão dos níveis de tireoglobulina circulantes, com pico entre 24 horas e 30 dias após. Ainda em 1978, Lo Gerfo et alii⁹⁵ documentaram que níveis elevados de tireoglobulina sérica após 4 semanas da tireoidectomia total em pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide representam tecido tireoideano remanescente ou carcinoma metastático. Pacini et alii¹²⁴ em 1980, estudaram o efeito da administração terapêutica de ¹³¹I nos níveis de tireoglobulina circulantes em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide, bôcio difuso tóxico e adenoma tóxico de tireóide até 15 dias pós-terapia. Em três pacientes submetidos à terapêutica para ablação de remanescentes de tecido tireoideano e sete pacientes para tratamento de metástases funcionantes houve uma ascensão transitória nos valores de tireoglobulina sérica, a maioria nos três primeiros dias após a administração do radioiodo. Jansch et alii⁷⁸ em 1981 detectaram elevação transitória dos níveis séricos de tireoglobulina em 46 pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide tratados com ¹³¹I, a maioria no quinto dia após a dose terapêutica, sendo feito seguimento posterior mensal de 12 meses. Jeevanram et alii⁸⁰ em 1982, estudando cinco pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide com metástases funcionantes e submetidos à tireoidectomia, documentaram elevação dos níveis de tireoglobulina radioiodada na circulação inicialmente, alcançando valo

res máximos 2 a 8 dias após e lentamente desaparecendo em função do tempo.

Até o presente momento não foi publicado nenhum estudo sobre o comportamento da tireoglobulina sérica em pacientes com carcinoma diferenciado e medular de tireóide após dose terapêutica de ^{131}I associado à terapêutica com L-T3 em doses supressivas, com determinações semanais seriadas de tireoglobulina, TSH e T3 no soro destes pacientes.

1.8. OBJETIVOS

Tendo em vista as considerações apresentadas, propusemo-nos a:

1. Estudar o comportamento da tireoglobulina sérica em pacientes com carcinoma de tireóide após dose terapêutica de ^{131}I associada a administração de L-T3 em doses supressivas, e correlacionar seus valores com os de TSH e T3 séricos.
2. Comparar as dosagens de tireoglobulina sérica com a Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I em nosso meio, no seguimento de pacientes com carcinoma de tireóide.
3. Correlacionar os valores de tireoglobulina sérica com parâmetros de função tireoideana (TSH, T3 e T4).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. MATERIAL CLÍNICO

O material clínico foi constituído de 26 voluntários normais, 24 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, com idades variando entre 22-55 anos e 63 pacientes portadores de carcinoma de tireóide, sendo 49 do sexo feminino e 14 do sexo masculino. Em 49% (31 casos) o diagnóstico histológico foi de carcinoma papilífero, 36% (23 casos) folicular, 5% (3 casos) misto papilífero-folicular e 10% (6 casos) medular, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (Hedinger, 1974)⁶⁵. Todos os pacientes eram provenientes da Seção de Radioisótopos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Em nove pacientes foram realizadas determinações semanais de tireoglobulina, tireotrofina (TSH) e triiodotironina (T3) séricas após administração de radioiodo terapêutico associado a L-T3.

Com exceção de um paciente, cujo tumor era inoperável, todos foram submetidos a tireoidectomia total ou subtotal, com posterior ablação do tecido tireoideano remanescente com ¹³¹I em parte dos casos, sendo todos tratados posteriormente com hormônio tireoideano (L-T3).

O tempo decorrido entre a cirurgia e a realização do presente estudo variou entre 1 mês e 17 anos. O sangue para a determinação da tireoglobulina sérica era obtido

antes da realização da Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI), quando todos os pacientes se encontravam em hipotireoidismo após prévia suspensão de hormônio tireoideano por quatro semanas. Os soros foram armazenados entre -10 e -20°C , e aqueles pacientes com determinações seriadas de tireoglobulina pós-radioiodoterapia tiveram seus soros estocados até completo decaimento radioativo do ^{131}I antes de se processar sua quantificação.

Todas as determinações por radioimunoensaio foram realizadas no Laboratório de Tireóide (Prof. Dr. Geraldo Medeiros-Neto e Dr. Meyer Knobel) do Departamento de Clínica, Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2.2. DETERMINAÇÃO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA POR RADIOIMUNOENSAIO

A tireoglobulina sérica foi determinada pela técnica de radioimunoensaio por duplo anticorpo, ou seja, o método de separação entre as frações livre e ligada utiliza um segundo anticorpo. Os reagentes foram fornecidos pela Nuclear Medical Systems INC, Newport Beach, Califórnia, USA, a seguir:

- Anticorpo anti-tireoglobulina
- Tireoglobulina marcada com ^{125}I
- Segundo anticorpo
- Solução tampão

- Padrões de tireoglobulina com concentrações de
0; 5,0; 7,8; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250;
500 ng/ml.

Procedimentos do radioimunoensaio:

1. Todos tubos preparados em duplicata
2. 200 μ l de padrões de tireoglobulina para a curva padrão e amostras de pacientes
3. 100 μ l de anticorpo anti-tireoglobulina em todos tubos com exceção dos correspondentes à ligação não específica
4. Incubação a 37°C por 4 horas, após agitação suave
5. 100 μ l de tireoglobulina marcada com ^{125}I em todos os tubos
6. Incubação a temperatura ambiente (25°C) por 16 horas, após agitação suave
7. 100 μ l de solução tampão em todos os tubos, com exceção dos correspondentes à contagem total de radioatividade
8. 200 μ l da solução contendo o segundo anticorpo em todos os tubos com exceção dos correspondentes à contagem total de radioatividade
9. Incubação a temperatura ambiente por 30 minutos, após agitação suave
10. Todos tubos centrifugados a 3000 rpm (1500 g) por 15 minutos a temperatura de 4°C. O sobrenadante removido e o precipitado contado em um contador gama, marca Beckman, modelo Gamma 4000 DP5000.

A análise dos resultados foi realizada com auxílio de uma calculadora programável Hewlett-Packard modelo 41C, consistindo de análise das fontes padrões, construção da curva padrão e interpolação dos desconhecidos através da cur

va padrão (IAEA, 1981)⁷³.

Os valores normais para o método estão compreendidos entre 5 e 20 ng/ml.

Foram calculados os coeficientes de variação intra-ensaio mediante a inserção de soros humanos com concentrações conhecidas de tireoglobulina (baixa, média e alta), a intervalos regulares na seqüência das amostras desconhecidas e nos diferentes ensaios. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio para uma amostra de valor médio igual a 37,5 ng/ml foram 10,3% e 16%, respectivamente. A sensibilidade do método, utilizando-se 200 µl de soro, foi de 1,6 ng/ml.

2.3. DETERMINAÇÃO DA TIROXINA (T4) POR RADIOIMUNOENSAIO

Determinou-se o T4 total sérico por radioimunoensaio de fase sólida (Chopra, 1972)²⁹, com reagentes fornecidos pela Clinical Assays, Division of Travenol Laboratories, INC, Cambridge, Massachusetts, USA. A sensibilidade do método é de 0,47 µg/dl; os coeficientes de variação intra e inter-ensaio estão compreendidos entre 2,2% - 3,2% e 4,7% - 9,7%, respectivamente. Os valores normais estão compreendidos entre 4,5 - 11,5 µg/dl.

2.4. DETERMINAÇÃO DA TRIIODOTIRONINA (T3) POR RADIOIMUNOENSAIO

A determinação do T3 sérico foi feita por radio

imunoensaio de fase sólida, sendo os reagentes obtidos da Clinical Assays, Division of Travenol Laboratories, INC., Cambridge, Massachusetts, USA. A sensibilidade do presente ensaio é de 29 ng/dl; o coeficiente de variação intra-ensaio está compreendido entre 4,7% e 7,1% e o inter-ensaio entre 4,6% e 6%. Os valores normais estão no intervalo de 80 a 200 ng/dl.

2.5. DETERMINAÇÃO DA TIREOTROFINA (TSH) POR RADIOIMUNOENSAIO

A tireotrofina sérica foi dosada por radioimunoensaio utilizando como método de separação entre as frações livre e ligada um segundo anticorpo e o polietilenoglicol (PEG) (Pekari et alii, 1975)¹²⁷. Os reagentes utilizados foram fornecidos pela Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA. Os valores normais do ensaio são de 0 a 4 μ UI/ml; a sensibilidade do método é de 0,3 μ UI/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio está compreendido entre 2,7%-7,9% e o inter-ensaio entre 2,6% - 9,4%.

2.6. DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-TIREOGLOBULINA

A presença de anticorpos anti-tireoglobulina foi pesquisada em todos os pacientes pelo método da hemaglutinação passiva, com reagentes fornecidos pela Fujirebio, Tokio, Japão. Foram excluídos do estudo os soros com títulos positivos (> 1/100).

2.7. PESQUISA DE CORPO INTEIRO COM ^{131}I (PCI)

As cintilografias de corpo inteiro com ^{131}I foram realizadas em todos os pacientes após a interrupção da medicação tireoideana por no mínimo 4 semanas. Foram administradas doses entre 74 - 185 MBq (2 - 5 mCi) e os mapeamentos realizados 24, 48 e eventualmente 72 horas após a administração da dose, nas projeções anterior e posterior. Foi utilizado mapeador retilíneo, marca Raytheon, modelo 615, Illinois, USA, com cristal de NaI (Tl) de 5 polegadas de diâmetro e janela de alumínio de 0,032 polegadas de espessura, da Seção de Radioisótopos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Captação cervical em 24 horas maior ou igual a 1% foi considerada como indicativa da presença de remanescentes tireoideanos e/ou tecido tumoral.

2.8. OUTROS PROCEDIMENTOS PARA DETECÇÃO DE METÁSTASES

Foram utilizados a cintilografia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (metilenodifosfonato marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$) realizada em gama-câmara marca Ohio-Nuclear, e Rx de tórax, com intuito de se detectar metástases não captantes de ^{131}I .

2.9. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Foram utilizados testes não paramétricos na

análise estatística, devido à natureza da variável (Siegel, 1956)¹⁶⁷.

Inicialmente, foi empregada a análise de variância para postos de Kruskal-Wallis (estatística H), ao compararmos os valores de tireoglobulina, TSH, T3 e T4 nos diferentes grupos de pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide classificados de acordo com a PCI e outros exames complementares. Ao serem detectadas diferenças significantes, complementou-se a análise com o teste de Mann-Whitney (estatística U), comparando-se os valores nos diversos grupos de pacientes.

O coeficiente de correlação de Spearman (r_s) foi empregado para relacionar os valores de tireoglobulina com os valores de TSH e T3 em cada paciente após dose terapêutica de ^{131}I , e os valores de tireoglobulina com os de TSH, T3 e T4 nos diferentes grupos de pacientes classificados de acordo com a PCI e outros exames complementares.

3. RESULTADOS

3.1. DETERMINAÇÕES DE TIREOGLOBULINA, TIREOTROFINA (TSH) E TRIIODOTIRONINA (T3) APÓS TRATAMENTO COM RADIOIODO E L-T3

3.1.1. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

O principal objetivo do nosso trabalho foi de terminar o comportamento da tireoglobulina sérica após dose terapêutica de ^{131}I em pacientes portadores de carcinoma de tireóide.

A tabela 3.1 apresenta os dados dos pacientes que tiveram determinações seriadas de tireoglobulina, TSH e T3 após radioiodoterapia, em termos de sexo, idade, tempo de corrido entre a cirurgia e a administração do ^{131}I , diagnóstico histológico, situação clínica, dose de ^{131}I empregada, dose de L-T3 utilizada, tempo de acompanhamento e resultado terapêutico. As tabelas 3.2 a 3.10 discriminam os valores de tireoglobulina, TSH e T3 e os respectivos tempos de colheita de material pós-radioiodoterapia. As figuras 3.1 a 3.9 representam graficamente os mesmos dados.

O paciente nº 1, ao receber a dose terapêutica de ^{131}I apresentava valores de tireoglobulina sérica dentro dos limites da normalidade. O TSH se encontrava discretamente elevado, concluindo-se pela presença de hipotireoidismo leve devido a permanência de tecido tireoideano remanescente em

TABELA 3.1 - Pacientes submetidos à radioiodoterapia e com determinações seriadas de tireoglobulina, T3 e TSH séricos.

Pacien- te	Se- xo	Ida- de	Tempo da cirurgia	Diagnóstico histológico	Situação Clínica	Dose de ¹³¹ I	Medicação	Tempo de acompanhamento	Resultado Terapêutico
1	F	52	3 meses	CA PAP.	Remanescentes tireoideanos	3,7 GBq (100 mCi)	L-T3 (100 µg/dia)	42 dias	Excelente Tg final: 5,2 ng/ml
2	F	31	4 anos	CA FOL.	Remanescentes tireoideanos	4,44 GBq (120 mCi)	L-T3 (100 µg/dia)	56 dias	Satisfatório Tg final: 18,8 ng/ml
3	F	53	8 meses	CA FOL.	Remanescentes tireoideanos	3,7 GBq (100 mCi)	L-T3 (100 µg/dia)	64 dias	Excelente Tg final: 9,3 ng/ml
4	F	43	9 meses	CA MED.	Remanescentes tireoideanos	3,7 GBq (100 mCi)	L-T3 (100 µg/dia)	77 dias	Excelente Tg final: 7,7 ng/ml
5	M	49	Não ope- rado	CA PAP.	Metástases cervi- cais, ósseas e pulmonares	4,44 GBq (120 mCi)	L-T3 (75 µg/dia)	116 dias	Paliativo Tg final: 149,7 ng/ml
6	M	44	4 anos	CA FOL.	Remanesc. tir. e metást. ósseas	5,55 GBq (150 mCi)	L-T3	77 dias	Paliativo Tg final: 14,0 ng/ml
7	F	76	1 ano	CA FOL. (Hurtle)	Remanesc. tir. e metást. pulm.	5,55 GBq (150 mCi)	L-T3 (100 µg/dia)	67 dias	Paliativo Tg final: 102,6 ng/ml
8	F	62	5 anos	CA FOL.	Metást. linf. cervicais e pulm.	3,7 GBq (100 mCi)	-	51 dias	Nulo Tg final: 2396 ng/ml
9	F	70	8 meses	CA FOL.	Metástases ósseas	4,625 GBq (130 mCi)	L-T3 (125 µg/dia)	149 dias	Paliativo Tg final: 1170 ng/ml

razoável quantidade. Foi instituída terapia com 100 µg/dia de L-T3 a partir do 3º dia após dose e, ao final da primeira semana, houve discreta ascensão do valor da tireoglobulina sérica apesar do TSH já mostrar valor baixo e o T3 valor elevado. No decorrer da segunda semana de controle, os valores da tireoglobulina mostraram declínio progressivo, sendo que, ao final da observação (42 dias) houve estabilização de seus valores próximos ao limite inferior de detectabilidade do ensaio, o que coincidiu com o resultado terapêutico excelente do ^{131}I . Houve ablação de todo tecido tireoideano remanescente, ficando o paciente livre da doença (tabela 3.2) (figura 3.1).

O paciente nº 2, com valores de tireoglobulina discretamente elevados antes da terapia, apresentando TSH e T3 compatíveis com hipotireoidismo, iniciou reposição hormonal com 100 µg/dia de L-T3 no final da primeira semana de estudo, ocorrendo elevação da tireoglobulina sérica coincidente com TSH ainda elevado, apesar do T3 também estar elevado. Ao final da segunda semana os valores de tireoglobulina diminuíram juntamente com o TSH e, ao término do seguimento, a tireoglobulina se encontrava dentro dos limites da normalidade, com valores reduzidos a um terço dos valores iniciais. A resposta à terapia foi bastante satisfatória, com redução acentuada dos remanescentes tireoideanos, porém não ficando livre da doença (tabela 3.3) (figura 3.2).

Os valores de tireoglobulina, TSH e T3 pré-tratamento do paciente nº 3 não estão disponíveis. As determinações no início da segunda semana, já em uso de 100 µg/dia de L-T3, mostram TSH baixo e tireoglobulina dentro dos limites

TABELA 3.2 - Paciente nº 1

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μUI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (100 μg/dia)
0	28,3	9,5	124	Não
7	30,3	2,1	525	Sim
14	15,4	2,0	453	Sim
35	5,6	1,3	290	Sim
42	5,2	1,5	239	Sim

T₃ 100 μg/dia

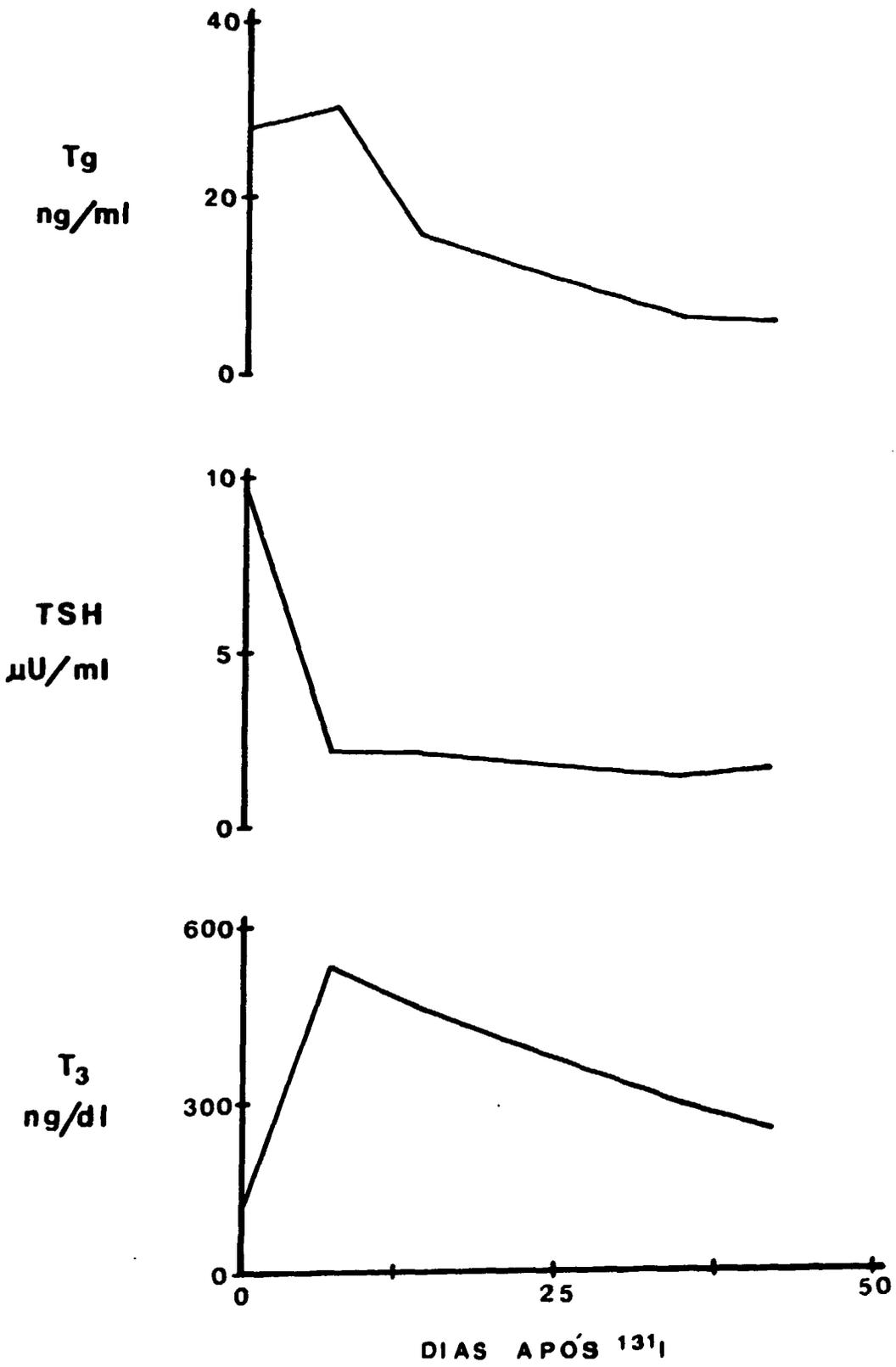


FIGURA 3.1 - Paciente nº 1.

TABELA 3.3 - Paciente nº 2

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μUI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (100 μg/dia)
0	53,1	59,3	41	Não
7	62,0	95,2	288	Sim
14	34,0	2,0	371	Sim
21	20,1	1,2	276	Sim
29	17,2	1,0	295	Sim
36	18,7	2,2	226	Sim
40	20,7	1,0	400	Sim
49	24,9	1,3	225	Sim
56	18,8	1,2	388	Sim

T₃ 100 µg/dia

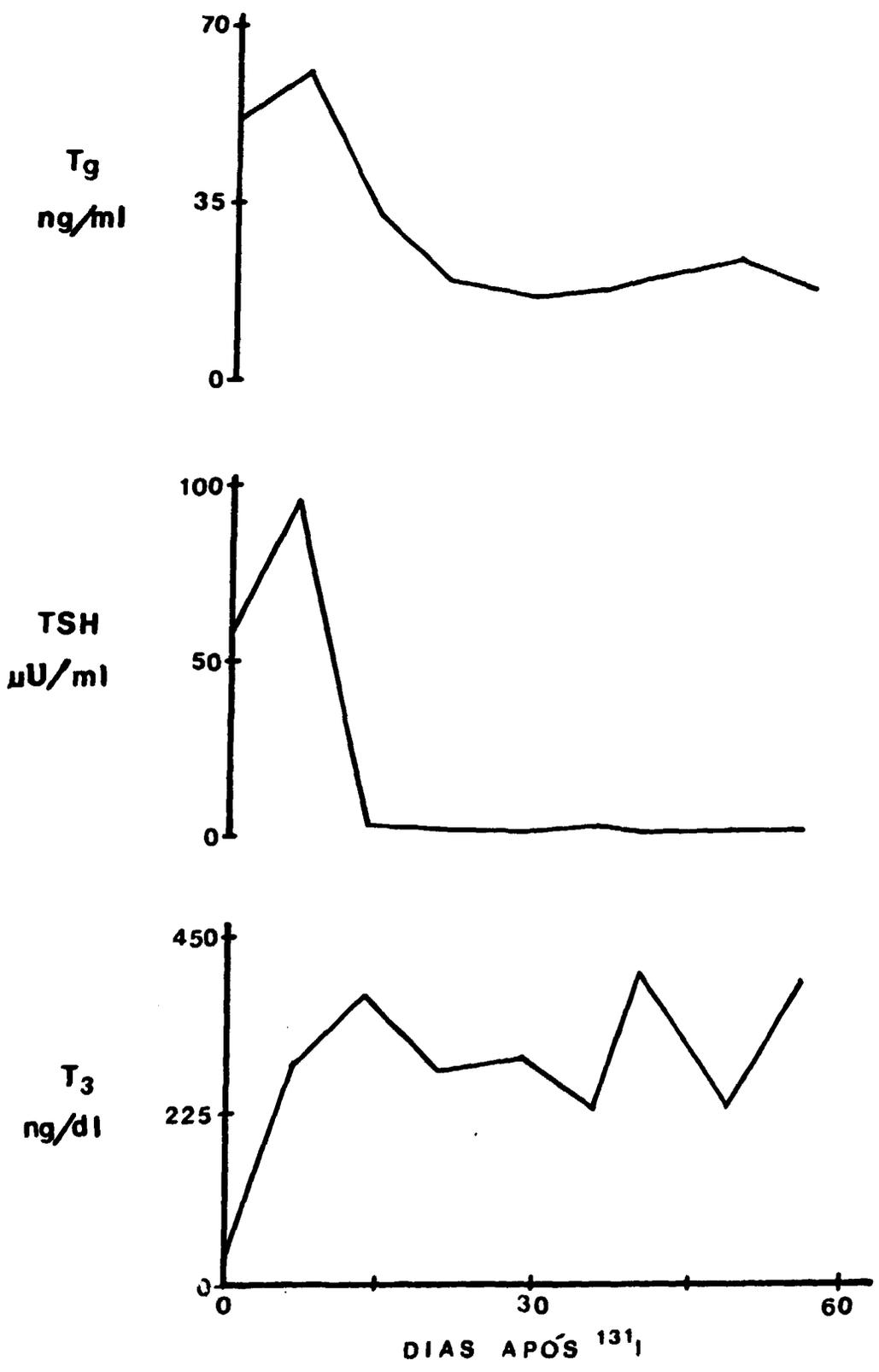


FIGURA 3.2 - Paciente nº 2.

da normalidade. No final da segunda semana a tireoglobulina sofre ascensão e o TSH permanece com valores estabilizados. Da terceira semana em diante a tireoglobulina apresenta diminuição progressiva e, ao final da observação, os valores se encontram menores que os iniciais. O resultado da terapia com ^{131}I foi excelente, estando o paciente livre da doença (tabela 3.4) (figura 3.3).

O paciente nº 4, com diagnóstico de carcinoma medular de tireóide e portanto não estando indicada terapia com radioiodo para tratamento específico deste tipo de tumor, recebeu dose terapêutica para ablação de tecido tireoideano remanescente após tireoidectomia (Hellman et alii, 1979⁶⁶, Deftos e Stein, 1980³⁷). Os valores da tireoglobulina se apresentavam dentro dos limites da normalidade, o TSH elevado e o T3 normal. Após três dias da radioiodoterapia se iniciou reposição com L-T3 (100 µg/dia) e, ao final da primeira semana, a tireoglobulina mostrou elevação discreta enquanto o TSH já se encontrava com valores reduzidos. Na segunda e terceira semanas a tireoglobulina mostrou declínio, estabilizando-se a partir de então em valores baixos, menores que os iniciais. Houve ablação do tecido tireoideano como resultado da terapia (tabela 3.5) (figura 3.4).

O paciente nº 5, ao receber a dose terapêutica de ^{131}I , apresentava valor elevado de tireoglobulina sérica. Os valores de TSH e T3 estavam normais pelo fato de não ter sofrido tireoidectomia. Após três dias da terapia foi introduzido L-T3 em doses de 75 µg/dia. Foi observada elevação do nível de tireoglobulina sérica no fim da primeira semana, apesar do TSH já apresentar valor baixo e T3 valor alto por

TABELA 3.4 - Paciente nº 3

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μUI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (100 μg/dia)
8	30,6	1,2	405	Sim
14	61,5	1,1	247	Sim
21	19,3	1,5	336	Sim
28	9,8	1,3	250	Sim
35	7,8	1,4	427	Sim
42	7,9	1,2	349	Sim
49	10,4	1,5	368	Sim
63	9,3	2,0	306	Sim

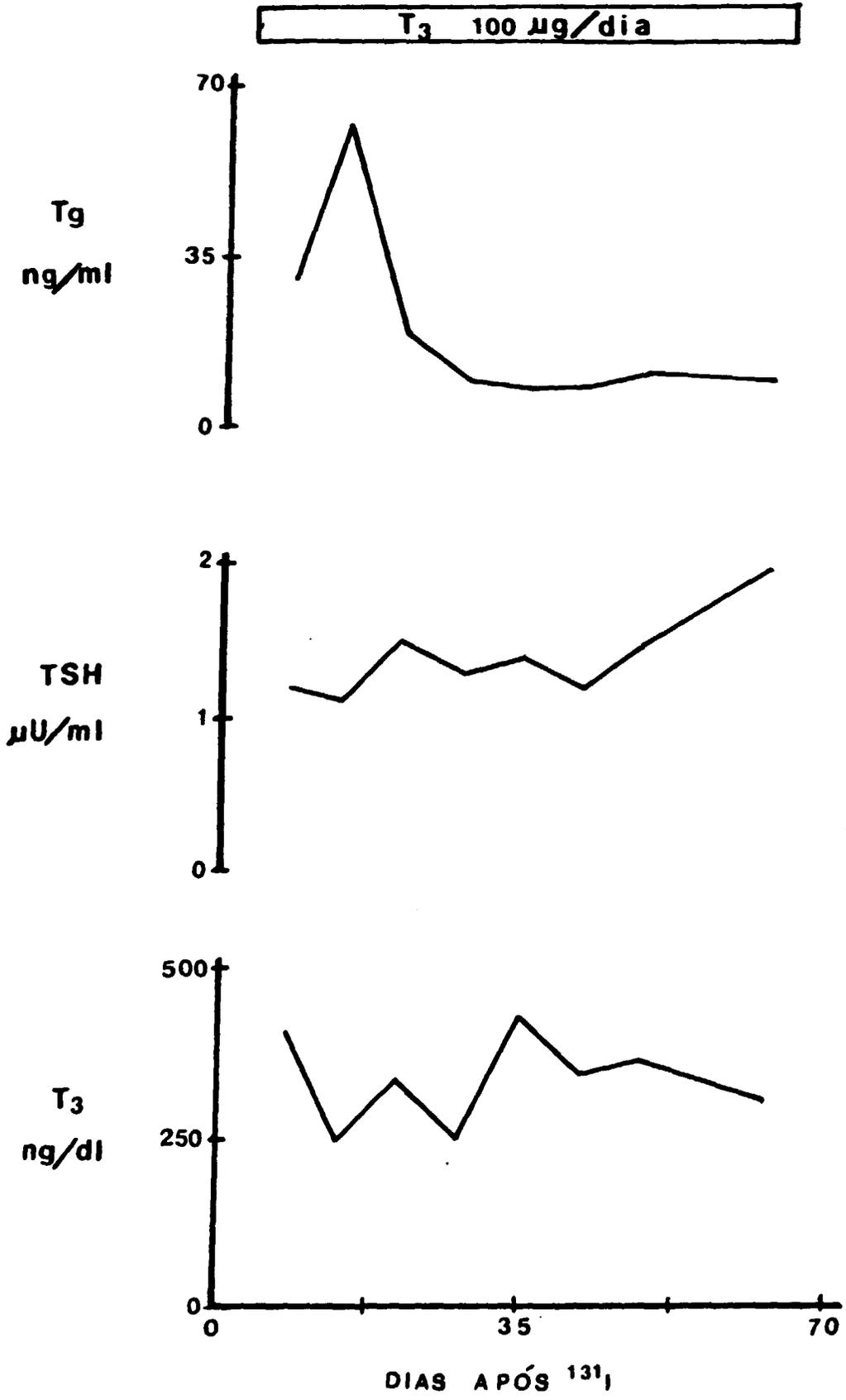


FIGURA 3.3 - Paciente nº 3.

TABELA 3.5 - Paciente nº 4

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (100 μ g/dia)
0	15,1	132,5	100	Não
7	23,0	2,6	475	Sim
14	12,3	2,0	223	Sim
22	7,6	1,4	258	Sim
29	7,5	1,0	208	Sim
35	7,7	1,4	197	Sim
40	7,8	1,9	270	Sim
47	7,7	1,8	222	Sim
54	7,6	2,2	232	Sim
64	7,5	2,2	222	Sim
77	7,7	2,3	239	Sim

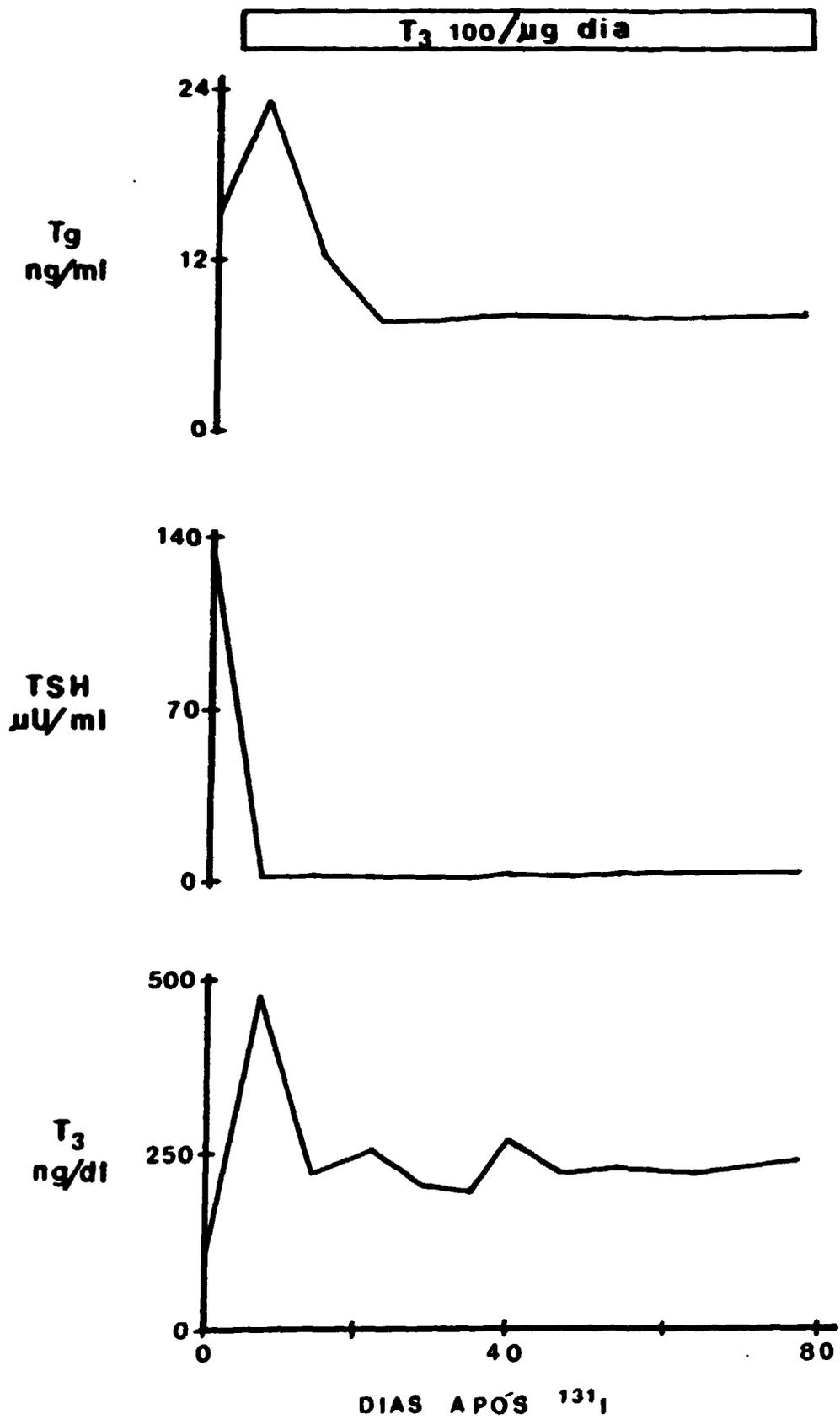


FIGURA 3.4 - Paciente n° 4.

efeito da terapia medicamentosa. Da segunda semana em diante os valores da tireoglobulina apresentaram decréscimo, oscilando em torno dos níveis pré-tratamento. Após a sétima semana foi suspensa terapia hormonal com intuito de se avaliar o resultado da terapêutica através da PCI, sendo constatada elevação dos níveis de tireoglobulina concomitante à elevação do TSH e ao decréscimo do T3. Ao ser reinstituída terapia com L-T3 os valores de tireoglobulina apresentaram diminuição progressiva ao mesmo tempo que o TSH também diminuiu, sendo que ao final do estudo (116 dias), os níveis de tireoglobulina apresentavam valores iguais aos valores pré-tratamento (tabela 3.6) (figura 3.5).

O paciente nº 6, apesar de possuir metástases ósseas captantes de ^{131}I à PCI, apresentava valores de tireoglobulina sérica apenas discretamente elevados. O TSH estava aumentado e o T3 diminuído, confirmando a ocorrência de hipotireoidismo prévio. Apesar da recomendação médica o paciente não iniciou reposição hormonal com L-T3 no 39 dia pós-terapia e os valores da tireoglobulina mostraram ascensão progressiva até a terceira semana. A partir da quarta semana houve declínio de seus valores até o nível pré-dose, apesar do TSH permanecer elevado. Na sexta semana o TSH começou a diminuir quando, provavelmente, o paciente iniciou terapia com L-T3 (em baixas doses), acompanhado de novo decréscimo da tireoglobulina, a níveis inferiores aos iniciais. Houve ablação do tecido tireoideano remanescente e discreta diminuição das metástases (tabela 3.7) (figura 3.6).

O paciente nº 7, com valores séricos de tireoglobulina e TSH pré-tratamento elevados e T3 diminuído, iniciou

TABELA 3.6 - Paciente nº 5

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (75 μ g/dia)
0	145,0	2,6	138	Não
8	235,0	0,5	462	Sim
15	146,0	1,1	235	Sim
25	129,0	1,7	241	Sim
29	137,0	2,2	116	Sim
36	176,0	1,7	195	Sim
43	112,0	1,3	169	Sim
50	142,6	1,9	196	Sim
57	165,0	6,6	26	Não
64	351,0	57,8	44	Não
70	206,7	60,7	173	Sim
78	212,0	2,0	241	Sim
85	146,0	2,2	191	Sim
92	125,0	1,4	136	Sim
116	149,7	2,2	224	Sim

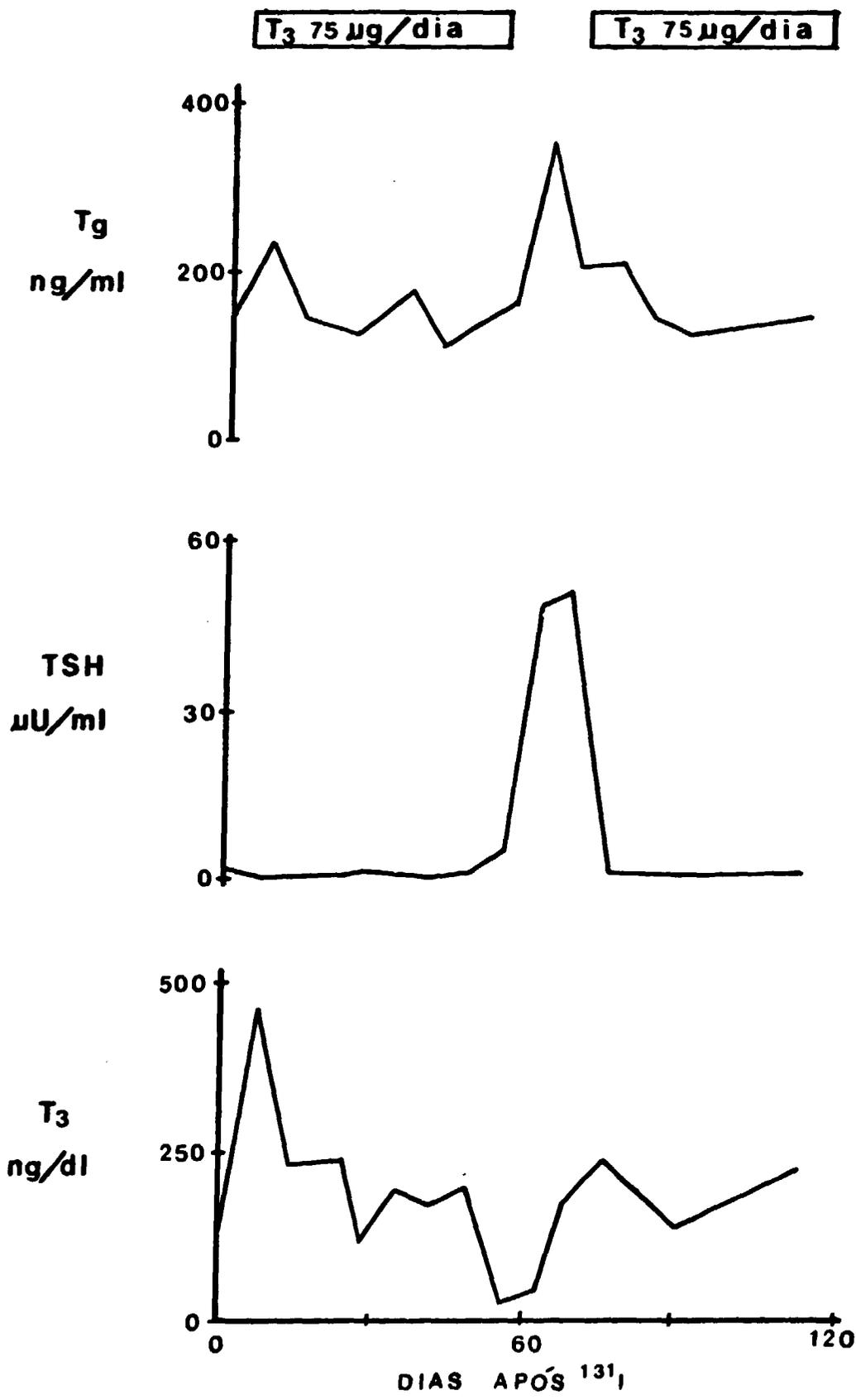


FIGURA 3.5 - Paciente nº 5.

TABELA 3.7 - Paciente nº 6

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3
0	24,5	56,5	73	Não
8	49,4	57,5	52	Não
17	66,0	70,2	64	Não
23	42,7	76,2	65	Não
30	28,0	56,2	53	Não
38	26,7	43,7	71	Sim
45	14,4	16,8	74	Sim
77	14,0	16,7	110	Sim

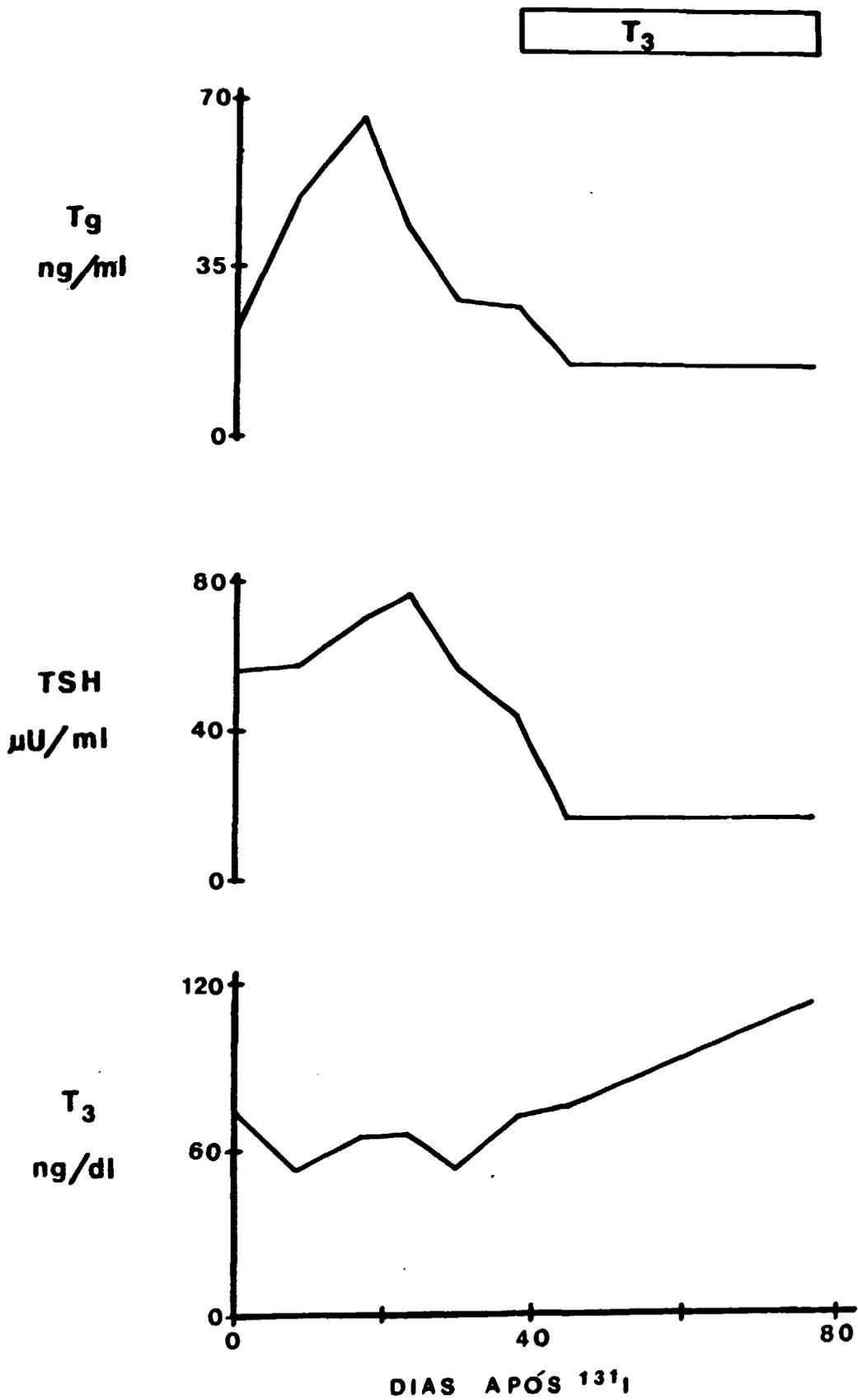


FIGURA 3.6 - Paciente n° 6.

terapia hormonal com L-T3 (100 µg/dia) na segunda semana após a dose terapêutica de ^{131}I . Houve elevação da tireoglobulina sérica na primeira semana coincidente com TSH ainda elevado, e decréscimo na segunda semana concomitante à diminuição do TSH e elevação do T3. Até a sexta semana a diminuição da tireoglobulina foi progressiva sendo que, por provável irregularidade na ingestão do L-T3, o valor do TSH começou a apresentar discreta elevação, seguida por elevação também discreta da tireoglobulina. Ao final do seguimento, os valores da tireoglobulina se encontravam reduzidos a aproximadamente metade dos valores pré-tratamento, porém ainda elevados. O tratamento foi efetivo para ablação do tecido tireoideano remanescente e paliativo para as metástases pulmonares (tabela 3.8) (figura 3.7).

O paciente nº 3, apesar da recomendação médica, não suspendeu previamente a terapia de reposição com L-T3, o que ficou evidenciado pelos níveis normais de T3 e TSH no dia da administração do radioiodo. A tireoglobulina sérica apresentava, nesse dia, valores extremamente elevados. Somente após a terapia é que o paciente suspendeu o uso do L-T3, ocorrendo ascensão dos níveis de TSH e decréscimo dos de T3, acompanhados por elevação discreta da tireoglobulina, persistente até o final da observação. O resultado terapêutico foi nulo devido ao ^{131}I não ter sido captado pelo tecido tumoral (tabela 3.9) (figura 3.8).

O paciente nº 9 não tem documentados os valores de tireoglobulina, TSH e T3 imediatamente antes da terapia. Os únicos valores disponíveis com o paciente em hipotireoidismo datam de 3 meses antes, com tireoglobulina extremamente

TABELA 3.8 - Paciente nº 7

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T3 (ng/ml)	Terapia com L-T3 (100 μ g/dia)
0	231,3	172,3	48	Não
6	306,4	170,0	73	Não
13	202,8	4,6	594	Sim
20	120,8	2,6	606	Sim
25	115,8	4,2	468	Sim
32	88,5	6,6	145	Sim
39	82,0	19,5	270	Sim
53	96,4	16,8	260	Sim
67	102,6	25,4	391	Sim

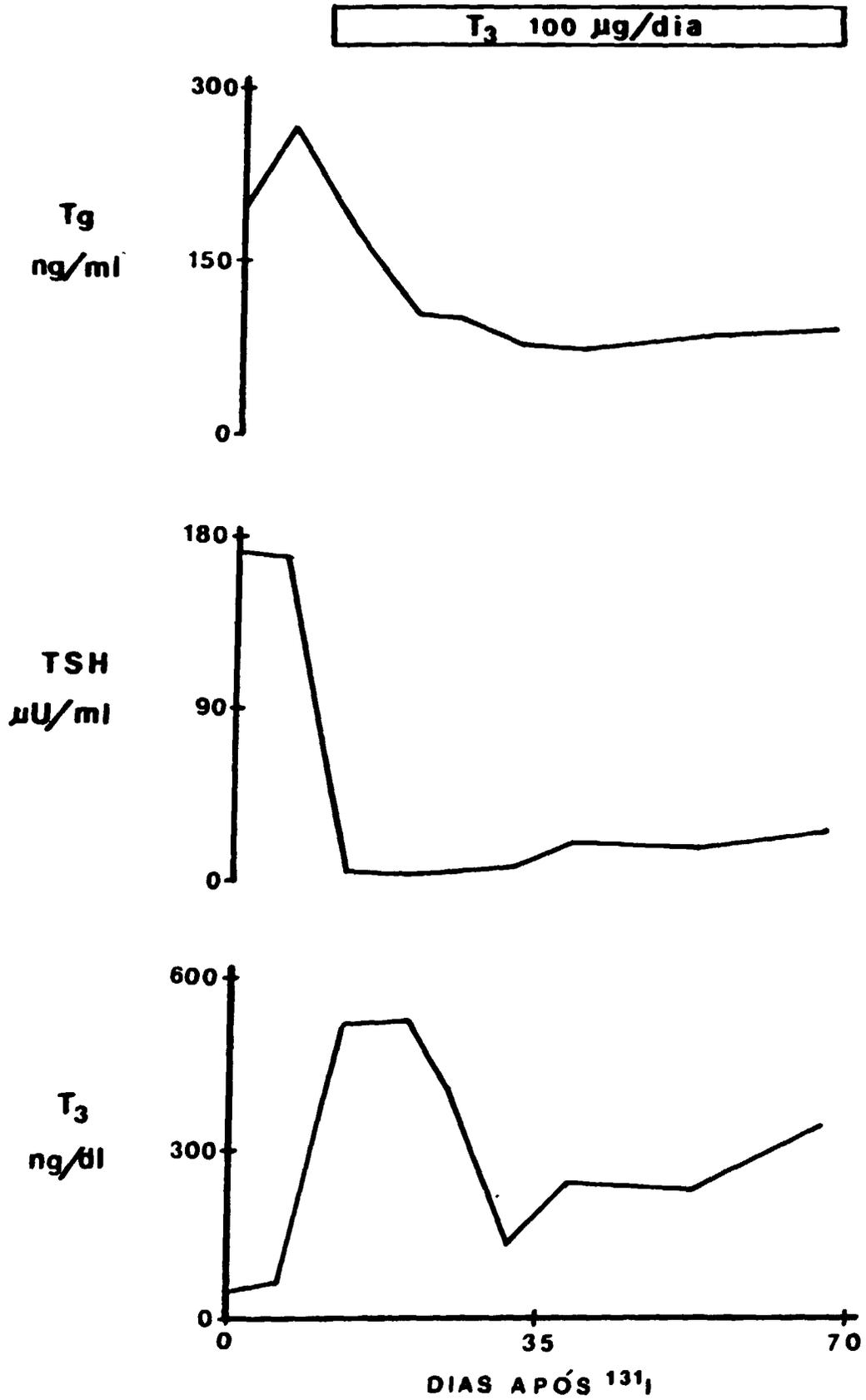


FIGURA 3.7 - Paciente nº 7.

TABELA 3.9 - Paciente nº 8

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (75 μ g/dia)
0	1960	7,6	147	Sim
22	2186	50,5	46	Não
29	2135	150,0	37	Não
37	2182	161,7	31	Não
43	2236	151,7	37	Não
51	2396	160,0	44	Não

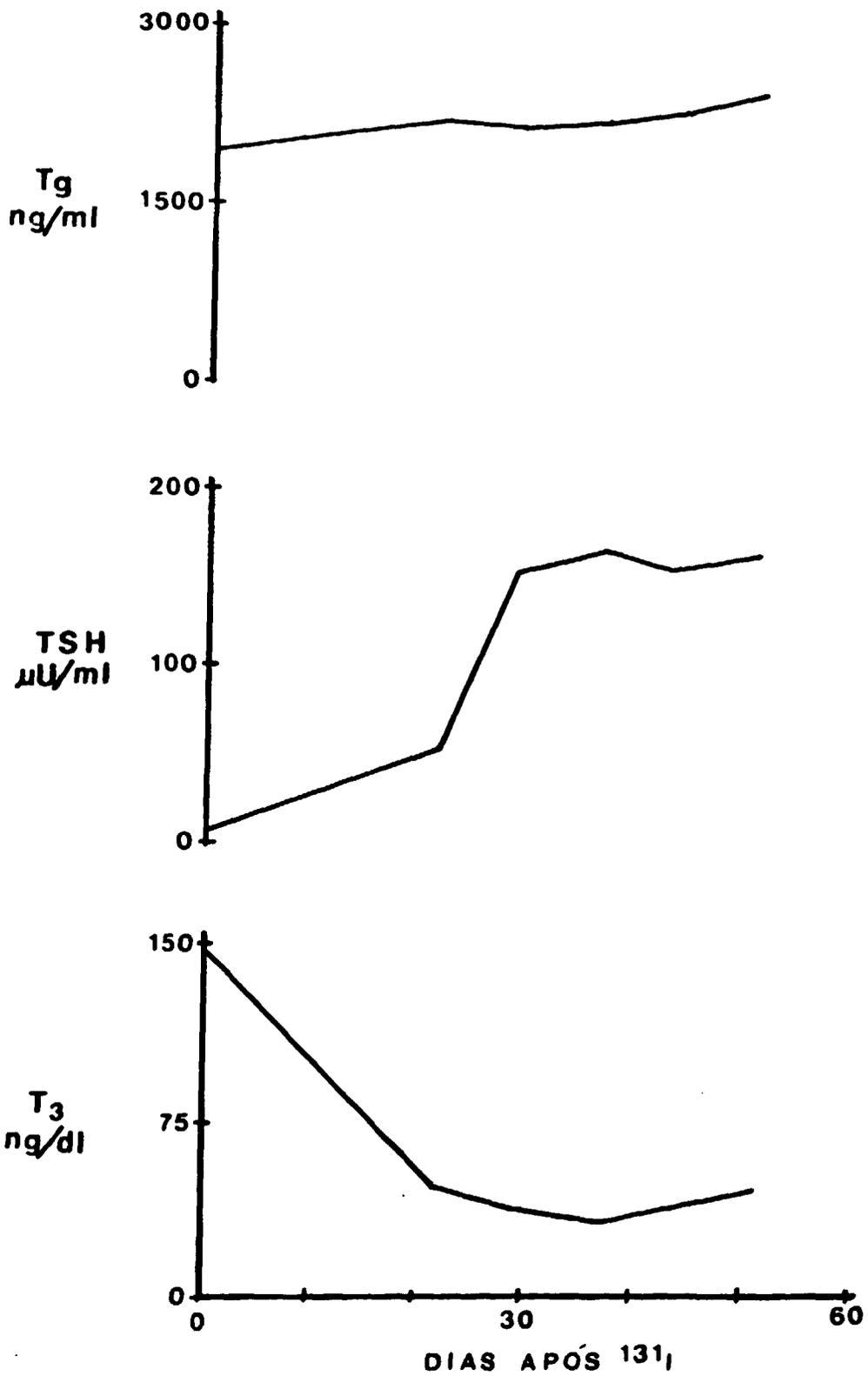


FIGURA 3.8 - Paciente nº 8.

elevada. No segundo dia pós-tratamento os valores da tireo globulina estavam bem mais altos do que três meses pré-tera pia. Após início da reposição hormonal com L-T3 (125 µg/dia) na segunda semana após a dose de ^{131}I , a tireoglobulina apre sentou decréscimo coincidente com elevação do T3, apesar do TSH ainda estar elevado. Este apresentou valores baixos da terceira semana em diante. Os valores da tireoglobulina séri ca continuaram a diminuir progressivamente até o final do se guimento, com valores reduzidos em relação aos iniciais, po rêm ainda elevados. O resultado terapêutico do ^{131}I foi pa liativo (tabela 3.10) (figura 3.9).

3.1.2. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Na análise destes resultados podemos tecer algumas considerações. Nos pacientes tratados com ^{131}I e L-T3 introduzido precocemente (pacientes nº 1, 2, 3, 4, 5 e 9) houve ascensão dos níveis de tireoglobulina na primeira semana (pacientes nº 1, 2, 3, 5 e 9), eventualmente até a segunda se mana (paciente nº 3) apesar da introdução prévia do L-T3, po dendo o TSH já estar em níveis baixos (pacientes nº 1, 3, 4, 5) ou ainda elevados (pacientes nº 2 e 9).

No tratamento com ^{131}I e introdução tardia do L-T3 (paciente nº 6) houve ascensão do valor da tireoglobuli na até a terceira semana e declínio progressivo a partir da quarta semana, que se acentuou após a introdução do L-T3.

O decréscimo dos níveis de tireoglobulina se iniciou aproximadamente uma semana após a introdução do L-T3

TABELA 3.10 - Paciente nº 9

Dias	Tireoglobulina (ng/ml)	TSH (μ UI/ml)	T3 (ng/dl)	Terapia com L-T3 (125 μ g/dia)
-90	2792,0	10,5	10	Não
2	3922,0	-	-	Não
10	3240,5	80,6	203	Sim
16	2789,3	1,0	470	Sim
23	2327,4	0,9	313	Sim
30	2335,4	0,7	292	Sim
37	2377,9	0,7	483	Sim
44	1889,8	1,0	470	Sim
51	1835,8	0,9	413	Sim
115	1430,0	-	-	Sim
149	1170,0	-	-	Sim

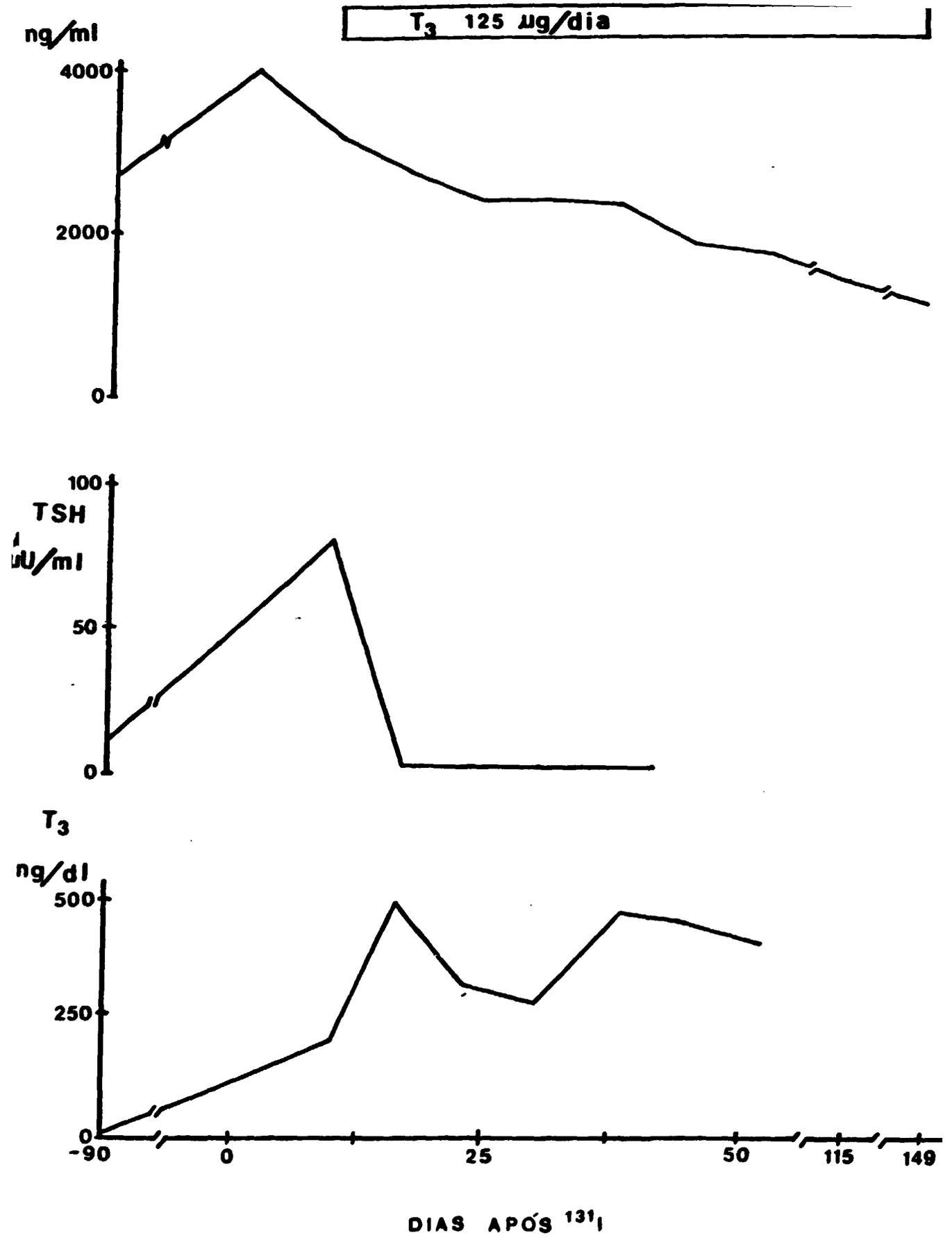


FIGURA 3.9 - Paciente nº 9.

(pacientes nº 1, 2, 4, 5, 7 e 9).

Nos pacientes tratados para ablação de remanescentes tireoideanos sem metástases (pacientes nº 1, 3, 4) com exceção de um (paciente nº 2), os valores de tireoglobulina após aproximadamente um mês da terapia com ^{131}I e na vigência de L-T3 estabilizaram-se em valores menores que 10 ng/ml. Todos apresentaram resultado terapêutico excelente com radioiodo, mostrando-se livres da doença. O paciente nº 2, com diagnóstico de carcinoma folicular e, portanto, de um tipo mais agressivo, após um mês da terapia para ablação de tecido tireoideano em região cervical apresentou valores de tireoglobulina oscilando em torno de 20 ng/ml, a metade do valor inicial. O resultado terapêutico do ^{131}I foi satisfatório mas não excelente. Fica difícil definir até que ponto o tecido tireoideano captante de radioiodo em região cervical significava neoplasia residual ou recidivante, ou então tecido tireoideano normal remanescente. O paciente já havia sofrido duas intervenções cirúrgicas quatro e dois anos antes da radioiodoterapia, com invasão de cápsula e vasos sanguíneos pela neoplasia revelados pelo exame anátomo-patológico, denotando, portanto, o caráter mais agressivo do tumor.

Nos pacientes tratados para metástases à distância (pacientes nº 5, 7, 9) com pobre resultado terapêutico, os valores da tireoglobulina sérica após aproximadamente 30 dias da radioiodoterapia encontravam-se em níveis iguais ou um pouco menores que os pré-dose, porém ainda elevados, correlacionando bem com o resultado final da terapia. O paciente nº 6, apesar de possuir remanescentes tireoideanos e metástases ósseas captantes de ^{131}I , nunca apresentou níveis elevados de

tireoglobulina. O resultado terapêutico do radioiodo foi excelente para ablação do tecido tireoideano remanescente, porém apenas paliativo em relação às metástases ósseas. O valor da tireoglobulina sérica ao final de 30 dias estava um pouco mais elevado que o inicial e aos 45 dias um pouco menor que este mesmo valor. Apesar dos níveis de tireoglobulina neste paciente não se mostrarem elevados, houve uma boa correlação com o resultado terapêutico, se levarmos em consideração seus valores iniciais.

3.1.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A correlação entre os valores de tireoglobulina e TSH pelo método de Spearman, mostrou-se positiva mas não significativa para os pacientes nº 1 ($r = 0,8$; $p > 0,05$), nº 5 ($r = 0,355$; $p > 0,05$), nº 7 ($r = 0,341$; $p > 0,05$), nº 9 ($r = 0,55$; $p > 0,05$); positiva e significativa para os pacientes nº 2 ($r = 0,66$; $p < 0,05$), nº 4 ($r = 0,55$; $p < 0,05$), nº 6 ($r = 0,82$; $p < 0,05$). Não foram calculados os valores de r para os pacientes nº 3 (determinações pré-dose terapêutica não disponíveis) e nº 8 (não seguiu o protocolo).

A correlação entre tireoglobulina e T3 apresentou valor positivo e significativo para o paciente nº 5 ($r = 0,4607$; $p < 0,05$); positivo e não significativo para o paciente nº 1 ($r = 0,4$; $p > 0,05$), nº 4 ($r = 0,227$; $p > 0,05$), nº 9 ($r = 0,42$; $p > 0,05$); negativo e significativo para o paciente nº 6 ($r = -1,39$; $p < 0,01$); negativo e não significativo para o paciente nº 2 ($r = -0,23$; $p > 0,05$) e nº 7 ($r = -0,1$; $p > 0,05$).

3.2. DETERMINAÇÃO DA TIREOGLOBULINA, TSH, T3 E T4 EM PACIENTES COM CARCINOMA DE TIREÓIDE

3.2.1. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

O segundo objetivo do nosso trabalho foi comparar os valores da tireoglobulina sérica no seguimento de pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide após tratamento com a Pesquisa de Corpo Inteiro com ^{131}I em nosso meio, e correlacioná-los com os parâmetros de função tireoidiana.

A tabela 3.11 apresenta os dados dos pacientes com relação a idade, sexo, quimioterapia e/ou radioterapia prévia, tempo em anos desde a cirurgia, tipo histológico da neoplasia, resultado da PCI, resultado do Rx de tórax ou outros exames, níveis séricos de tireoglobulina, TSH, T3, T4 e calcitonina (para carcinoma medular).

Na análise dos resultados dividimos os pacientes em 3 grupos de acordo com os resultados da PCI, Rx de tórax ou outros procedimentos (figura 3.10) e em mais 2 grupos, um de pacientes não tireoidectomizados e outro de pacientes com carcinoma medular de tireóide.

O grupo I constou de 7 pacientes não tireoidectomizados, porém com biópsia positiva para carcinoma diferenciado de tireóide (5 com carcinoma papilífero, 1 com carcinoma folicular e 1 com carcinoma misto). As idades variaram de 43 a 62 anos (mediana de 55 anos), sendo 5 pacientes do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Os valores de tireoglobulina

TABELA 3.11 - Pacientes com carcinoma de tireóide. Idade em anos, S = sexo, Pap = papilífero, Fol = folicular, Med = medular, I = indiferenciado, Mis = misto; Q = quimioterapia; RE = radiot. ext.; PCI: + = positiva; R = resíduos; MP = metástases pulmonares; MO = metástases ósseas; MC = metástases cervicais; Rec = recidiva; † = Óbito

Pacien te	Ida de	Se xo	Tipo do tumor	Tempo da cirurgia (anos)	Q	RE	¹³¹ I	PCI	Outros exames	Tg ng/ml	TSH μUI/ml	T3 ng/dl	T4 μg/dl	Calc. ng/ml
1	62	F	Fol	pré-cir.	-	-	N	-	-	980,0	1,2	199	11,7	-
				0,7	-	-	S	+MO	-	1520,0	115,7	35	1,2	-
2	49	M	Pap	Não op.	-	S	N	-	MCOP	145,0	2,6	138	-	†
3	47	F	Pap	pré-cir.	-	-	N	-	-	69,0	2,1	87	11,2	-
4	55	F	Mis	pré-cir.	-	-	N	-	-	247,0	2,0	161	5,9	-
				0,1	-	-	N	+R+MO	-	191,7	40,7	110	3,9	-
5	56	M	Pap	pré-cir.	-	-	N	-	-	130,0	1,3	288	18,3	-
6	43	F	Pap	pré-cir.	-	-	N	-	-	27,0	19,5	97	6,2	-
				0,1	-	-	N	Neg	-	20,0	91,9	67	0,5	-
7	55	F	Pap	pré-cir.	-	-	N	-	-	69,5	2,8	91	9,4	-
				0,1	-	-	N	+R	-	68,0	23,9	71	5,2	-
8	48	F	Fol	4	-	-	N	Neg	-	12,7	22,4	63	3,8	-
9	47	F	Fol	7	-	-	S	Neg	-	11,2	66,1	48	0,5	-
10	70	F	Pap	17	-	-	N	Neg	-	6,3	90,8	28	0,5	-
11	34	F	Fol	4	-	-	S	Neg	-	5,0	125,0	38	0,5	-
12	73	M	Pap	12	-	-	S	Neg	-	5,0	111,2	36	0,5	-
13	59	F	Fol	5	-	-	S	Neg	-	3,3	131,7	30	0,5	-
14	43	F	Pap	9	-	-	S	Neg	-	8,0	102,4	20	0,5	-

TABELA 3.11 - (continuação)

Pacien te	Ida de	Se xo	Tipo do tumor	Tempo da cirurgia (anos)	Q	RE	¹³¹ I	PCI	Outros exames	Tg ng/ml	TSH μUI/ml	T3 ng/dl	T4 μg/dl	Calc. ng/ml
15	49	F	Fol	0,8	-	-	S	Neg	-	8,0	120,0	34	0,5	-
16	58	F	Fol	7	-	-	N	Neg	-	7,1	129,0	57	0,5	-
17	47	F	Pap	15	-	-	S	Neg	-	12,4	25,8	20	0,5	-
18	49	F	Pap	15	-	-	N	Neg	-	8,4	15,5	50	2,0	-
19	55	F	Pap	2	-	-	N	+R	-	66,1	138,2	52	0,5	-
20	63	F	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	23,3	57,2	72	4,0	-
21	52	F	Pap	3	-	-	N	+R	-	10,5	58,0	50	0,5	-
22	64	F	Pap	6	-	-	N	+R	-	5,6	43,2	55	4,2	-
23	50	F	Pap	3	-	-	N	+R	-	<1,6	65,5	83	1,0	-
24	43	F	Fol	3	-	-	N	+R	-	34,3	102,2	69	2,6	-
25	52	F	Pap	0,2	-	-	N	+R	-	28,3	9,1	124	-	-
26	27	F	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	31,9	108,1	67	1,7	-
27	50	F	Pap	1	-	-	N	+R	-	19,6	75,2	49	0,5	-
28	28	F	Pap	3	-	-	N	+R	-	40,4	122,0	30	2,5	-
29	30	F	Pap	3	-	-	N	+R	-	72,0	97,6	32	0,5	-
30	30	M	Pap	3	-	-	N	+R	-	52,0	128,0	20	0,5	-
31	29	F	Pap	6	-	-	S	+R	-	58,0	145,0	79	6,5	-
32	21	F	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	5,9	59,7	81	3,5	-
33	48	F	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	8,0	123,0	62	2,2	-
34	35	F	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	55,1	87,8	89	3,3	-

TABELA 3.11 - (continuação)

Pacien- te	Ida- de	Se- xo	Tipo do tumor	Tempo da cirurgia (anos)	Q	RE	¹³¹ I	PCI	Outros exames	Tg ng/ml	TSH μUI/ml	T3 ng/dl	T4 μg/dl	Calc. ng/ml
35	53	F	Fol	0,1	-	-	N	+R	-	16,7	78,9	91	4,4	-
36	55	M	Fol	5	-	-	N	+R	-	21,8	90,2	36	0,5	-
37	40	F	Pap	0,5	-	-	N	+R	-	9,9	123,0	49	2,1	-
38	44	F	Fol	2	-	-	S	+R	-	14,8	14,1	55	1,9	-
39	12	F	Pap	2	-	-	N	+R	-	22,6	13,8	34	1,3	-
40	21	M	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	17,5	42,7	69	3,5	-
41	49	F	Fol	3	-	-	N	+R	-	12,1	7,4	74	3,2	-
42	34	M	Mis	0,6	-	-	N	+R	-	7,7	133,2	20	0,5	-
43	12	F	Mis	4	-	-	S	+R	-	76,6	116,7	99	3,8	-
44	33	F	Pap	0,1	-	-	N	+R	-	28,3	114,2	157	1,8	-
45	59	F	Fol	4	-	-	S	+MCO	-	318,1	139,0	45	0,5	-
46	66	F	Pap	5	-	-	S	Neg	MP	58,0	29,8	118	1,1	-
47	56	F	Fol+I	1	S	-	N	+MOP	-	121,3	43,8	40	2,7	-
48	64	M	Fol	8	-	-	S	+MP	-	2042,0	73,2	<25	0,5	-
49	52	M	Pap	3	-	S	S	Neg	MP	39,0	19,6	47	4,2	-
50	50	F	Fol	16	-	-	S	Neg	MP	140,0	116,0	30	0,5	-
51	44	M	Fol	4	-	-	S	+R+MO	-	47,8	55,2	107	-	-
52	62	F	Fol	5	-	-	S	+Rec	MCP	2396,0	160,0	44	-	-
53	76	M	Fol	0,7	-	-	N	+R+MO	-	81,9	25,2	97	4,3	-
54	67	F	Fol	5	-	-	S	+MO	-	206,5	110,4	20	0,5	-

TABELA 3.11 - (continuação)

Pacien te	Ida de	Se xo	Tipo do tumor	Tempo da cirurgia (anos)	Q	RE	¹³¹ I	PCI	Outros exames	Tg ng/ml	TSH μUI/ml	T3 ng/dl	T4 μg/dl	Calc. ng/ml
55	75	F	Fol	0,1	-	-	N	+R	MP	180,0	123,0	39	-	-
56	61	M	Med	0,1	-	-	N	+R	-	3,2	-	-	-	0,75
57	45	F	Med	5	-	-	N	+R	-	79,0	-	-	-	< 0,01
58	43	F	Med	0,1	-	-	N	+R	-	15,4	-	-	-	< 0,01
59	20	F	Med	1	-	-	N	+R	-	28,0	-	-	-	0,01
60	52	M	Med	Não op.	-	-	N	-	Bócio	190,0	-	-	-	0,09
61	34	M	Med	0,1	-	-	N	+R	-	52,0	-	-	-	< 0,01

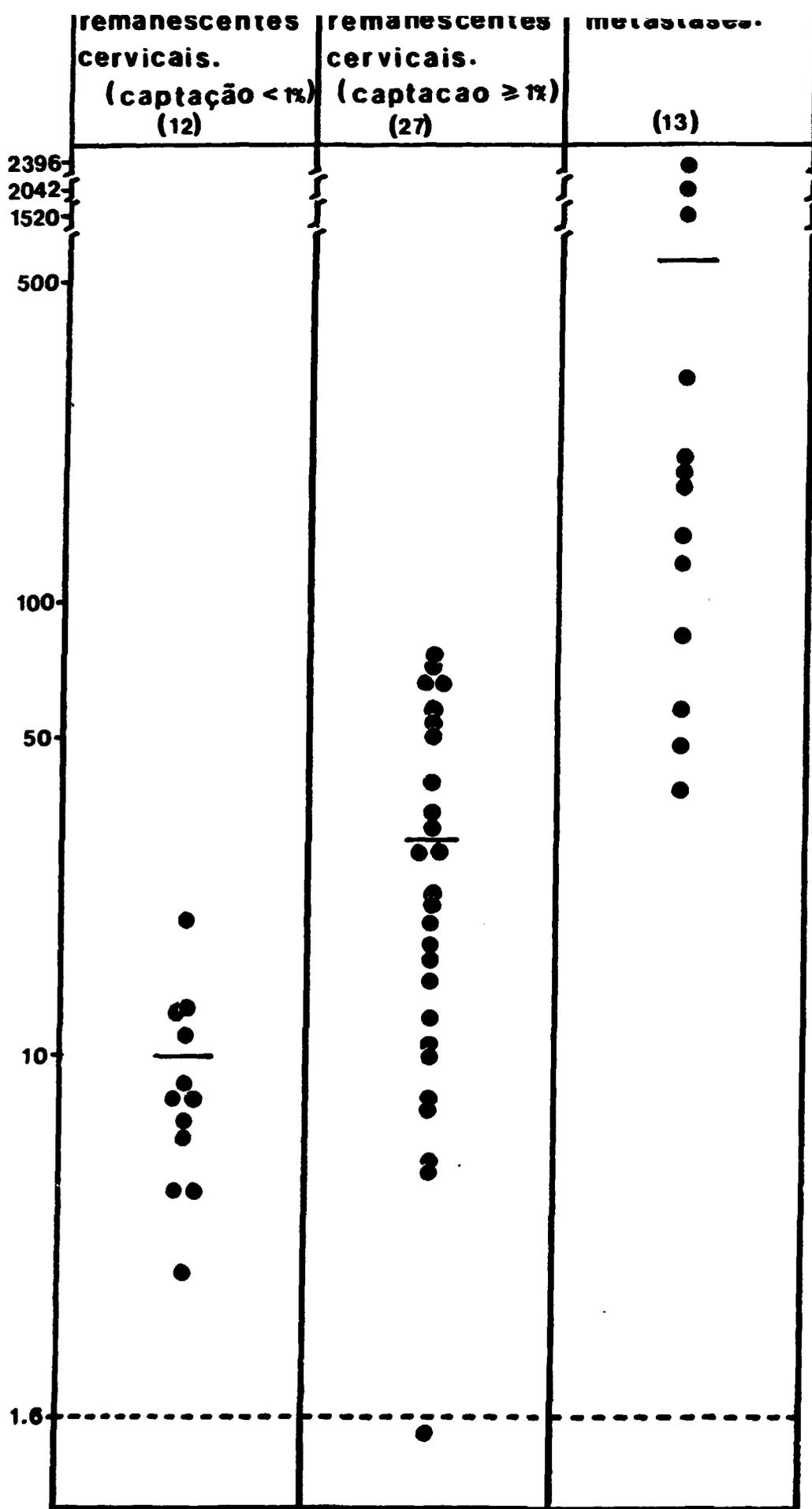


FIGURA 3.10 - Níveis de tireoglobulina sérica em 52 pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide tratado, classificados de acordo com os resultados da PCI, Rx de tórax e outros procedimentos. A linha horizontal interrompida representa o limite de detectabilidade do ensaio. As barras horizontais representam o valor médio de tireoglobulina.

sérica variaram entre 27,9 e 980 ng/ml, o TSH variou de 1,2 a 19,5 μ UI/ml, o T3 de 87 a 288 ng/dl e o T4 de 5,9 a 18,3 μ g/ml. Dos 7 pacientes, 4 sofreram tireoidectomia posteriormente e foram incluídos nos demais grupos. Os valores de tireoglobulina mostraram variação muito acentuada, desde valores normais até valores bastante elevados, principalmente nos pacientes já portadores de metástases, confirmando o pouco valor da determinação da tireoglobulina sérica no diagnóstico do câncer de tireóide.

O grupo II constou de 39 pacientes tireoidectomizados, sem metástases. Foi subdividido nos subgrupos IIA e IIB. O sub-grupo IIA se constituiu de 12 pacientes sem remanescentes tireoideanos, com captação de ^{131}I cervical menor que 1%, evidenciada pela PCI. As idades variaram de 34 a 73 anos (mediana de 48,5 anos) sendo 11 pacientes do sexo feminino e 1 paciente do sexo masculino. O tempo decorrido após a cirurgia variou de menos de um mês a 17 anos (média de 8 anos) e o tipo histológico da neoplasia foi carcinoma papilífero em 6 pacientes e carcinoma folicular em outros 6 pacientes. Sete pacientes receberam radioiodoterapia prévia e 5 não receberam. Os valores de tireoglobulina sérica apresentaram média de $9,9 \pm 5,7$ ng/ml (3,3 a 20,0 ng/ml). O TSH teve valor médio de $86,0 \pm 43,3$ μ UI/ml (15,5 a 131,7 μ UI/ml); o T3 apresentou média de $40,9 \pm 15,9$ ng/dl (20 a 67 ng/dl) e o T4 média de $0,9 \pm 1,0$ μ g/ml (0,5 a 3,8 μ g/ml). Neste sub-grupo de pacientes encontramos baixos valores de tireoglobulina. Apenas um paciente apresentou tireoglobulina igual a 20 ng/ml menos de um mês após a cirurgia, o que poderia explicar este achado. Como nesse grupo incluímos todos os pacientes com captação

cervical de ^{131}I de 24 horas menor que 1%, alguns possuíam ainda, provavelmente, restos mínimos de tecido tireoideano consistentes com baixos valores séricos de tireoglobulina, porém detectáveis. Se a classificação destes doentes tivesse sido realizada com base apenas nos resultados da PCI, o paciente nº 50, com tireoglobulina de 140,3 ng/ml, estaria incluído nesse grupo (PCI negativa), porém apresentando metástases pulmonares detectadas pelo Rx do tórax. O mesmo ocorreria com o paciente nº 49, com níveis de tireoglobulina de 39,0 ng/ml, o qual veio a falecer um ano depois por complicações secundárias a metástases pulmonares não captantes de ^{131}I e níveis de tireoglobulina de 14,2 ng/ml.

O sub-grupo IIB compreendeu 27 pacientes com evidências cintilográficas de tecido tireoideano residual, apresentando captação de ^{131}I de 24 horas em região cervical maior ou igual a 1%. As idades variaram entre 12 e 64 anos (mediana de 40 anos), sendo 23 pacientes do sexo feminino e 4 do sexo masculino. O tempo médio decorrido após a cirurgia foi de 2 anos (1 mês a 6 anos). O tipo histológico em 20 pacientes foi carcinoma papilífero, em 5 folicular e em 2 misto papilífero-folicular. Apenas 3 pacientes receberam radioiodo terapia prévia. A tireoglobulina sérica apresentou valor médio de $29,9 \pm 22,9$ ng/ml (<1,6 a 76,6 ng/ml). O TSH teve média de $80,7 \pm 43,4$ $\mu\text{UI/ml}$ (7,4 a 145 $\mu\text{UI/ml}$), o T3 de $65,5 \pm 30,8$ ng/dl (20-157 ng/dl) e o T4 de $2,4 \pm 1,7$ $\mu\text{g/ml}$ (0,5 a 6,5 $\mu\text{g/ml}$). Nesse sub-grupo os valores de tireoglobulina apresentaram uma variação bastante acentuada, demonstrando a dificuldade de interpretação das determinações de tireoglobulina na presença de remanescentes de tecido tireoideano.

Esta variabilidade de valores de tireoglobulina pode ter relação com as diferentes quantidades de tecido tireoideano presente nos diversos pacientes, com a capacidade das células tireoideanas em produzir tireoglobulina e com a eventual presença de tecido tumoral residual ou recidivante. Um seguimento a longo prazo poderia afastar ou confirmar a última hipótese. Levando-se em consideração apenas os resultados da PCI, estaria incluído no grupo o paciente nº 55 (carcinoma folicular) que apresentou PCI positiva compatível com presença de remanescentes tireoideanos e valores de tireoglobulina iguais a 180 ng/ml. Após dose terapêutica de ^{131}I foi constatada presença de metástases pulmonares hipocaptantes de ^{131}I que somente foram evidenciadas com a dose de ^{131}I elevada (5550 MBq) empregada na terapêutica. O paciente nº 52 (carcinoma folicular), com valores de tireoglobulina iguais a 2396 ng/ml apresentou PCI compatível com recidiva cervical da neoplasia, e as metástases pulmonares foram evidenciadas apenas pelo Rx de tórax.

O grupo III constou de 13 pacientes tireoidectomizados, com evidências cintilográficas e/ou radiológicas e/ou clínicas de metástases. As idades variaram de 44 a 76 anos (mediana de 62 anos), 9 pacientes eram do sexo feminino e 4 do sexo masculino. O tempo decorrido após a cirurgia foi, em média, de 4,6 anos (1 mês a 16 anos). O tipo histológico predominante foi o carcinoma folicular (10 pacientes) sendo em um caso associado a carcinoma indiferenciado. Carcinoma papilífero esteve presente em dois pacientes e carcinoma misto em um. Nove pacientes receberam radioiodoterapia prévia ao estudo, um paciente quimioterapia e um paciente radioterapia ex

terna. Metástases em linfonodos cervicais ou outras estruturas cervicais foram detectadas em dois pacientes (em um caso, não captantes de radioiodo); metástases pulmonares em sete pacientes, sendo em cinco casos não captantes de ^{131}I nas doses convencionais utilizadas na PCI; e metástases ósseas em sete pacientes, todas captantes de radioiodo. Em três pacientes encontramos mais de um tipo de metástase. A tireoglobulina sérica variou de 39,0 a 2396 ng/ml com média de $564,8 \pm 833,4$ ng/ml. O TSH teve valor médio de $80,9 \pm 48,2$ $\mu\text{UI/ml}$ (19,6 a 160 $\mu\text{UI/ml}$). O T3 de $58,2 \pm 35,6$ ng/dl (<25 a 118 ng/dl), e o T4 de $1,9 \pm 1,7$ $\mu\text{g/ml}$ (0,5 a 4,3 $\mu\text{g/ml}$). Apesar do valor médio de tireoglobulina neste grupo encontrar-se bastante elevado, dos treze pacientes três apresentaram níveis de tireoglobulina pouco elevados. O paciente nº 46 com carcinoma papilífero operado cinco anos antes e valores de tireoglobulina iguais a 58 ng/ml, apresentava metástases pulmonares não captantes de ^{131}I , provavelmente inativas. O paciente havia sido submetido anteriormente a duas doses terapêuticas de radioiodo, e não apresentava evidência recente de piora clínica e radiológica. O paciente nº 49, já referido anteriormente, com diagnóstico de carcinoma papilífero operado 3 anos antes e PCI negativa, teve valores de tireoglobulina iguais a 39,0 ng/ml, vindo a falecer por complicações de metástases pulmonares um ano depois, com níveis de tireoglobulina iguais a 14,2 ng/ml. O paciente nº 51, portador de carcinoma folicular operado quatro anos antes e com metástases ósseas captantes de ^{131}I , apresentava valores de tireoglobulina iguais a 47,8 ng/ml. Os demais pacientes apresentaram níveis elevados de tireoglobulina, mesmo aqueles sem evidências cintilográficas de metástases.

O grupo IV constou de 6 pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma medular de tireóide e todos, com exceção de um, sofreram tireoidectomia previamente. As idades variaram de 20 a 61 anos (mediana de 43 anos), sendo 3 pacientes do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Os valores de tireoglobulina variaram de 3,2 a 190,0 ng/ml, sendo que o paciente nº 60 (com tireoglobulina igual a 190,0 ng/ml) apresentava bôcio associado à patologia neoplásica. A maioria dos pacientes, entretanto, apresentava níveis normais de tireoglobulina, confirmando a não validade do método neste tipo de carcinoma tireoideano. Os valores de calcitonina variaram de menos de 0,01 a 0,75 ng/ml.

3.2.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística pelo método de Kruskal-Wallis evidenciou diferenças significantes entre os valores de tireoglobulina ($p < 0,001$), T3 ($p < 0,05$) e T4 ($p < 0,01$) nos sub-grupos IIA, IIB e grupo III, porém as diferenças não foram significantes nos valores de TSH ($p > 0,10$). Comparando-se cada grupo entre si pelo teste de Mann-Whitney para os valores de tireoglobulina, T3 e T4, concluiu-se que os valores de tireoglobulina diferem significantemente entre os sub-grupos IIA e IIB ($p < 0,0008$), IIB e III ($p < 0,0002$) e IIA e III ($p < 0,001$). Em relação ao T3 e T4, somente foram detectadas diferenças significantes entre os sub-grupos IIA e IIB ($p < 0,005$ e $p < 0,003$, respectivamente), isto é, entre os sub-grupos de pacientes com ausência ou presença de remanescentes tireoideanos (Tabela 3.12).

TABELA 3.12 - Valores médios de tireoglobulina, TSH, T3 e T4 nos grupos IIA, IIB e III e respectiva análise estatística

	Sub-grupo IIA	Sub-grupo IIB	Grupo III	Estatística	
				Kruskal-Wallis	Mann-Whitney
Tireoglobulina (ng/ml)	9,9 ± 5,7	29,9 ± 22,9	564,8 ± 833,4	p < 0,001	IIA x IIB p < 0,0008 IIB x III p < 0,0002 IIA x III p < 0,001
TSH (µUI/ml)	86,0 ± 43,3	80,7 ± 43,4	80,9 ± 48,2	p > 0,10 ns	
T3 (ng/dl)	40,9 ± 15,9	65,5 ± 30,8	58,2 ± 35,6	p < 0,05	IIA x IIB p < 0,005 IIB x III p > 0,10 ns IIA x III p > 0,05 ns
T4 (µg/ml)	0,9 ± 1,0	2,4 ± 1,7	1,9 ± 1,7	p < 0,01	IIA x IIB p < 0,003 IIB x III p > 0,2 ns IIA x III p > 0,05 ns

Ao correlacionarmos os valores da tireoglobulina com os parâmetros de função tireoideana (TSH, T3 e T4) pelo método de correlação de Spearman (r_s), observamos no sub-grupo IIA que a tireoglobulina correlacionou-se negativa e significativamente com o TSH ($r = -0,7255$; $p < 0,01$), positiva e significativamente com o T4 ($r = 0,5524$; $p < 0,05$) e positiva porém não significativamente com o T3 ($r = 0,4038$; $p > 0,05$). Já no sub-grupo IIB todas as correlações foram positivas mas não significativas: tireoglobulinaxTSH ($r = 0,2848$; $p > 0,05$); tireoglobulinaxT3 ($r = 0,0627$; $p > 0,05$) e tireoglobulinaxT4 ($r = 0,0832$; $p > 0,05$). No grupo III a tireoglobulina correlacionou-se positiva e significativamente com o TSH ($r = 0,7198$; $p < 0,01$), negativa e significativamente com o T3 ($r = -0,5563$; $p < 0,05$) e negativa porém não significativamente com o T4 ($r = -0,5575$; $p > 0,05$).

4. D I S C U S S Ã O

Os carcinomas diferenciados da tireóide, apesar de sua baixa prevalência na população, acometem primordialmente paciente jovens que, em vista do seu curso relativamente benigno e sua boa resposta ao tratamento com ^{131}I , necessitam de acompanhamento por toda a vida. Por este aspecto reveste-se de grande importância todo novo método disponível que apresente utilidade e melhore as condições de seguimento a longo prazo destes pacientes.

4.1. COMPORTAMENTO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA APÓS DOSE TERAPÊUTICA DE ^{131}I E L-T₃ EM PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DE TIREÓIDE

A administração de dose terapêutica de ^{131}I em pacientes portadores de câncer diferenciado e medular de tireóide é acompanhada de ascensão transitória dos valores da tireoglobulina sérica sempre que o radioiodo é captado pelo tecido tireoideano. Esta ascensão é observada precocemente (primeira semana) na grande maioria dos casos, indicando efeito imediato do ^{131}I observável em curto período de tempo, promovendo a destruição das células tireoideanas com consequente liberação de tireoglobulina na circulação. Estes resultados estão em acordo com os obtidos por Pacini et alii¹²⁴ em 1980, Jänsch et alii⁷⁸ em 1981 e Jeevanram et alii^{80, 79} em 1982 e 1983.

A introdução precoce do L-T3 não interferiu nesta ascensão inicial dos valores de tireoglobulina sérica que ocorreu independentemente dos níveis de T3 circulantes e de TSH endógeno, caracterizando a não uniformidade de resposta à supressão com L-T3 nesta etapa imediata pós-¹³¹I. Jeevanram et alii (1983)⁷⁹ observaram em alguns pacientes, elevação da tireoglobulina sérica mesmo após introdução da terapia com L-T4, demonstrando que a dose de radiação ao tumor é que tem um papel preponderante sobre o nível de tireoglobulina circulante no período imediato pós-dose terapêutica.

Após este período imediato de ascensão da tireoglobulina sérica, a depressão do TSH pelo L-T3 exerceu uma influência básica e fundamental sobre os níveis circulantes de tireoglobulina. Este fato está em concordância com os trabalhos de Uller et alii (1973)¹⁷⁷ que estudaram o efeito da injeção de TSH bovino sobre os níveis circulantes de tireoglobulina em voluntários normais, de Pezzino et alii (1977)¹²⁸ que realizaram a injeção de TSH bovino em condições basais e sob supressão com L-T3, também em voluntários normais, além de Unger et alii (1980)¹⁷⁸ com estudos semelhantes. Já Martin (1978)¹⁰¹ caracterizou esta influência em pacientes com carcinoma de tireóide tratados, em uso de L-T3, assim como Schlumberger et alii¹⁵¹ em 1980 e Müller-Brand et alii¹¹⁶ em 1983; Lo Gerfo et alii (1980)⁹⁴ demonstraram ser a produção de tireoglobulina pelo carcinoma de tireóide responsiva à supressão do TSH pelo L-T4.

Outro aspecto importante a salientar foi a relação observada entre resultados excelentes da radioiodoterapia

e níveis baixos de tireoglobulina sérica (abaixo de 10 ng/ml) em pacientes portadores de remanescentes tireoideanos, na vigência de L-T3. Estes valores estão em acordo com os dados da literatura; em pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide tratados e livres da doença, na vigência de L-T4, Charles et alii (1980)²⁸ observaram um valor limite de tireoglobulina sérica de 7 ng/ml, Ericsson et alii (1984)⁵² valores abaixo de 10 ng/ml e Ramanna et alii (1985)¹³² consideraram valores até 10 ng/ml como normais. Já Ashcraft e Van Herle (1981)², neste mesmo tipo de paciente, sugeriram 1 ng/ml como valor limite, porém devemos considerar que a sensibilidade de seu método de determinação de tireoglobulina é menor ou igual a 1 ng/ml; Maciel (1983)⁹⁹ considerou o valor de 5 ng/ml como limite da normalidade nestes pacientes. Outros autores observaram valores um pouco mais elevados como Bland et alii (1984)¹⁷, cujo valor limite foi de 20 ng/ml tanto na vigência ou não de L-T4, e Girelli et alii (1985)⁶⁰ consideraram 24,2 ng/ml como valor limite na vigência de L-T4.

O tempo necessário para ocorrer estabilização dos níveis circulantes de tireoglobulina foi de aproximadamente um mês após a dose terapêutica de ¹³¹I. Izumi e Larsen⁷⁴ em 1978 descreveram um caso de paciente portador de Doença de Graves cujos níveis séricos de tireoglobulina normalizaram-se 30 dias após a tireoidectomia sub-total. Lo Gerfo et alii (1978)⁹⁵ ao analisarem as concentrações séricas de tireoglobulina de oito pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide após tireoidectomia total concluíram que há uma estabilização a partir de 4 semanas, tempo suficiente para haver um "clearance" de tireoglobulina residual destes pacientes. As observações de Jänsch et alii (1981)⁷⁸ mostraram que

os níveis circulantes de tireoglobulina estabilizam-se entre 1 e 2 meses após a administração de ^{131}I , em pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide.

Quanto aos pacientes portadores de metástases de carcinoma diferenciado de tireóide cuja radioiodoterapia foi inefetiva ou apenas paliativa, os níveis séricos de tireoglobulina não mostraram diminuição importante passado um mês da terapia, confirmando o pobre resultado terapêutico do ^{131}I nestes pacientes.

4.2. COMPARAÇÃO DA PCI COM A DETERMINAÇÃO DA TIREOGLOBULINA SÉRICA EM PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREÓIDE

Os resultados da determinação da tireoglobulina sérica obtidos nos pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide antes da tireoidectomia, devido à sua grande variabilidade, não foram de utilidade diagnóstica, coincidindo com os estudos de Schneider et alii (1977)¹⁵⁶ que concluíram que a determinação da tireoglobulina sérica não distingue doença benigna de maligna, e dos trabalhos de Ochi et alii (1975)¹¹⁹, Pezzino et alii (1977)¹²⁸, Izumi e Larsen (1978)⁷⁴, Uller e Van Herle (1978)¹⁷⁶, Lo Gerfo et alii (1979)⁹⁶, Shlossberg et alii (1979)¹⁶⁶, Pacini et alii (1980)¹²⁴, Roti et alii (1981)¹⁴¹, Refetoff e Lever (1983)¹³⁴ que documentaram níveis elevados de tireoglobulina circulante em diversas outras patologias tireoideanas.

Após a tireoidectomia total ou quase total, os

resultados da PCI e da tireoglobulina sérica foram concordantes na maioria dos casos. Ao dividirmos os pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide tratados cirurgicamente em 3 grupos de acordo com a situação clínica (sub-grupo IIA: pacientes sem resíduos tireoideanos ou metástases; sub-grupo IIB: pacientes com resíduos tireoideanos e sem metástases; grupo III: pacientes com metástases) comprovamos que os valores médios de tireoglobulina são significativamente diferentes nos três grupos de pacientes: valores baixos nos pacientes livres da doença, moderadamente elevados nos pacientes com captação cervical de ^{131}I por prováveis resíduos tireoideanos e bastante elevados nos pacientes com metástases. Estes achados estão em acordo com a literatura (Ikekubo et alii, 1980⁷²; Pacini et alii, 1980¹²⁴; Baschieri et alii, 1981⁴; Galligan et alii, 1982⁵⁷). Porém, ao analisarmos cada paciente individualmente, constatamos algumas discordâncias entre os resultados da PCI, tireoglobulina sérica e situação clínica do paciente. Em primeiro lugar observamos discrepância entre o resultado da PCI e da determinação da tireoglobulina sérica, com PCI negativa em três casos e valores de tireoglobulina circulante moderadamente elevados. Nestes pacientes, através de outros métodos diagnósticos, foram detectadas metástases pulmonares não captantes de ^{131}I nas doses usuais utilizadas na PCI, havendo portanto uma concordância entre a determinação da tireoglobulina sérica e a situação clínica do paciente. Em um caso, o resultado da PCI foi compatível com a presença de remanescentes tireoideanos e a tireoglobulina sérica mostrou-se elevada, sendo que, ao receber altas doses de ^{131}I terapeuticamente, o paciente revelou ser portador de metástases pulmonares, mostrando mais uma vez, a concordância entre a situação

ção clínica do paciente e o resultado da tireoglobulina sérica (4 falsos-negativos da PCI e positivos verdadeiros da tireoglobulina sérica). Vários autores também observaram casos em que a PCI encontrava-se negativa e os valores de tireoglobulina circulante elevados na presença de metástases de carcinoma diferenciado de tireóide. Pacini et alii (1980)¹²³ descreveram 11 pacientes (em um total de 14) com tireoglobulina sérica elevada e PCI negativa na presença de metástases; Schlumberger et alii (1980)¹⁵¹ também obtiveram determinações de tireoglobulina elevadas em 7 pacientes portadores de metástases e PCI negativa, de um total de 26; Ashcraft e Van Herle (1981)², de um total de 7 pacientes com metástases e PCI negativa observaram 3 casos de tireoglobulina sérica com níveis moderadamente elevados e 2 casos bastante elevados; Colacchio et alii (1982)³² comprovaram a presença de metástases em todos os 6 pacientes com PCI negativa e níveis elevados de tireoglobulina; Bednár et alii (1983)⁵ relataram 45 casos com PCI negativa e tireoglobulina sérica elevada, num total de 56 e, finalmente, García-Solís et alii (1986)⁵⁸, descreveram 14 pacientes nas mesmas condições, de um total de 64. Temos ainda a assinalar os trabalhos de Echenique et alii (1982)⁴⁷, Galligan et alii (1982)⁵⁷, Grant et alii (1984)⁶² e Stumpf et alii (1984)¹⁷³ os quais detectaram, no decorrer do seguimento de pacientes com PCI negativa e níveis elevados de tireoglobulina sérica, 22 recidivas ou metástases em um total de 86 pacientes, caracterizando este tipo de paciente como sendo de alto risco. Estes achados comprovam que, em muitos casos, a determinação da tireoglobulina sérica é mais sensível que a PCI e detecta presença de doença ativa mais

precocemente que esta última. Muitas vezes, o número de células tumorais sintetizantes de tireoglobulina é muito pequeno, não sendo passíveis de visualização pela PCI nas doses de ^{131}I convencionais. Recentemente, Pacini et alii (1987)¹²² descreveram 17 casos de pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide com PCI negativa, sem evidência de doença ativa, e com valores séricos de tireoglobulina detectáveis (entre 15 e 976 ng/ml) dos quais, após administração de ^{131}I em doses terapêuticas (2,775 - 5,8 GBq), 16 revelaram ser portadores de resíduos tireoideanos e/ou metástases visualizados apenas nas altas doses de radioiodo empregadas na terapia. Por outro lado, está bem documentado pelas observações de Schlumberger et alii (1980)¹⁵¹, ao detectar elevação da tireoglobulina sérica após estimulação com TSH endógeno em tumores não captantes de ^{131}I , que estas duas funções da célula tumoral tireoideana (produção de tireoglobulina e captação de ^{131}I) podem ser diferencialmente afetadas. A este respeito podemos assinalar ainda os estudos de Botsch et alii (1983)²³ que comprovam a correlação dos níveis de tireoglobulina sérica com crescimento do tumor na maioria dos casos de progressão tumoral, mesmo quando ocorram mudanças na diferenciação que possam levar à perda da capacidade de captação de iodo radioativo pelas metástases, e também o trabalho de Edmonds e Kermode (1985)⁴⁹ onde concluem que, quantitativamente, a relação entre a capacidade de secretar tireoglobulina e concentração de ^{131}I , apesar de geralmente associadas varia entre diferentes tumores. Como exemplo desta situação extrema, podemos citar Mônico et alii (1984)¹¹³ que descreveram um único caso de paciente portador de carcinoma indiferenciado de tireóide,

não captante de ^{131}I , e apresentando níveis elevados da tireoglobulina sérica.

Outro tipo de discordância observado entre os resultados da PCI, determinação da tireoglobulina sérica e situação clínica ocorreu em paciente portador de extensas metástases ósseas de carcinoma folicular de tireóide captantes de ^{131}I e tecido tireoideano residual, o qual apresentou valores de tireoglobulina sérica pouco elevados compatíveis apenas com presença de resíduos tireoideanos. Pacini et alii (1980)¹²⁴ e Baschieri et alii (1981)⁴ também descreveram um paciente em cada série com metástases ósseas de carcinoma diferenciado de tireóide e níveis séricos de tireoglobulina discretamente elevados. Diversos outros autores também documentaram valores de tireoglobulina sérica falsos-negativos. Shlossberg et alii (1979)¹⁶⁶ descreveram um caso de paciente portador de pequena metástase em linfonodo cervical e tireoglobulina sérica indetectável, sendo o seu ensaio pouco sensível (sensibilidade de 6 ng/ml). Brigdman et alii (1980)²⁵ relataram que, de 17 recorrências de carcinoma diferenciado de tireóide confirmadas à PCI, 6 apresentaram níveis séricos de tireoglobulina indetectáveis, ressaltando-se também a pouca sensibilidade do seu radioensaio (10 ng/ml). Charles et alii (1980)²⁸, com um ensaio bastante sensível (0,6 ng/ml), observaram 3 casos (em um total de 8) com PCI positiva para metástases e tireoglobulina sérica menor que 20 ng/ml e Hüfner et alii (1980)⁷⁰ descreveram 3 pacientes (em um total de 23) portadores de metástases comprovadas e níveis de tireoglobulina sérica menores que 10 ng/ml (sensibilidade do ensaio de 5 ng/ml). Shah et alii (1981)¹⁶⁴, de 39 pacientes com metástases ósseas (PCI po

sitivas), documentaram 6 com níveis de tireoglobulina sérica normais, de 8 pacientes com metástases pulmonares, 6 com níveis normais de tireoglobulina e de 5 pacientes com metástases em linfonodos cervicais, a tireoglobulina sérica foi normal em 2 (sensibilidade do ensaio igual a 1,1 ng/ml). Oblacchio et alii (1982)³² relataram 3 pacientes com PCI positiva e níveis séricos indetectáveis de tireoglobulina num total de 37 pacientes com metástases, sendo a sensibilidade do radioensaio de 15 ng/ml. Echenique et alii (1982)⁴⁷, de 12 pacientes com metástases à distância e PCI positiva, 3 apresentaram níveis séricos de tireoglobulina abaixo de 60 ng/ml e em 6 pacientes com metástases em linfonodos cervicais e PCI positiva, 2 apresentaram valores de tireoglobulina sérica entre 20 e 60 ng/ml e 3 abaixo de 20 ng/ml, salientando-se também a pobre sensibilidade do método empregado pelos autores (10 ng/ml). Schatz et alii (1982)¹⁴⁹ relataram a ocorrência de 1 paciente portador de metástases em linfonodos cervicais captantes de ^{131}I e tireoglobulina indetectável, sendo a sensibilidade do radioensaio de 5 ng/ml. Bednár et alii (1983)⁵ demonstraram a presença de falsos-negativos em 33 casos de pacientes com metástases comprovadas e PCI positiva em um total de 104 pacientes, com sensibilidade do radioimunoensaio de 5 ng/ml. Reiners (1983)¹³⁵ descreveu 1 caso de paciente portador de metástases ósseas captantes de ^{131}I e tireoglobulina indetectável (sensibilidade de 5 ng/ml), em um total de 10 pacientes com metástases. Grant et alii (1984)⁶² mostraram 17 pacientes com níveis indetectáveis de tireoglobulina sérica (tanto na vigência ou não de T4) em um total de 156 com PCI positiva. Panza et alii (1984)¹²⁶ observaram 6 pacientes portadores de metástases e PCI positiva, sendo 5 com metástases em linfonodo

dos cervicais e 1 com metástases pulmonares, e em todos a tireoglobulina sérica foi indetectável, com sensibilidade do radioensaio de 9 ng/ml. A maioria destes casos descritos na literatura correspondem a pacientes portadores de metástases em linfonodos cervicais, que tendem a apresentar níveis de tireoglobulina sérica menos elevados do que em metástases ósseas ou pulmonares (Shah et alii, 1981¹⁶⁴; Bednár et alii, 1983⁵), e os métodos dos radioimunoensaios, em geral, apresentaram pobre sensibilidade.

A ocorrência de falsos-negativos com a PCI e valores discretamente elevados da tireoglobulina sérica em pacientes com metástases de carcinoma diferenciado de tireóide comprovadas por outros métodos diagnósticos foi observada em nossa casuística em 2 pacientes portadores de metástases pulmonares, cujos níveis de tireoglobulina sérica sobrepunham-se aos dos pacientes portadores de remanescentes cervicais de tecido tireoideano. Ambos pacientes já haviam sido submetidos à radiiodoterapia e em um deles o óbito ocorreu durante o seguimento por comprometimento pulmonar grave decorrente das metástases e níveis decrescentes de tireoglobulina sérica. O outro paciente permaneceu com quadro clínico estável durante o período de estudo e níveis estáveis de tireoglobulina sérica, com provável inatividade das metástases pulmonares. Mc Dougal e Bayer (1980)¹⁰⁹ relataram um caso de paciente portador de metástases ósseas não captantes de ¹³¹I comprovadas por biópsia e tireoglobulina sérica igual a 20 ng/ml, e Bednár et alii (1983)⁵, descreveram 32 pacientes com baixos níveis de tireoglobulina sérica em um total de 103 pacientes com PCI negativa e portadores de metástases. Os estudos bioquímicos de Valenta e Michel-Béchet (1977)¹⁷⁹ mostraram um alto grau

de correlação entre a captação de radioiodo e o conteúdo de tireoglobulina no carcinoma de tireóide, sendo que Böcker et alii (1980)¹⁹ demonstraram que pode haver progressão da doença sem mudanças ou até mesmo declínio dos níveis de tireoglobulina sérica se houver transformação para carcinoma anaplásico. Dralle et alii (1985)⁴⁴, com seus estudos histológicos e imunohistoquímicos de carcinoma diferenciado de tireóide com provaram que carcinomas com metaplasia citológica parcial ou total têm baixas proporções de células sintetizantes de tireoglobulina e baixos níveis de tireoglobulina sérica, caracterizados por uma composição citoplasmática de suas organelas alterada com síntese reduzida de tireoglobulina (Böcker et alii, 1978)²⁰. Ryff-de-Lêche et alii (1986)¹⁴³, também utilizando técnicas imunocitoquímicas, observaram que a quantidade e intensidade da tireoglobulina intracelular imunorreativa decresce em paralelo com a dediferenciação do tumor.

Outro aspecto de fundamental importância a salientar é a produção de tireoglobulina anômala pelo carcinoma de tireóide com provável diminuição da imunorreatividade, o que poderia explicar os baixos níveis de tireoglobulina sérica observados em pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide com metástases funcionantes. Mônaco et alii (1975)¹¹⁴ demonstraram que nódulos tireoideanos hipocaptantes ("frios") são capazes de sintetizar tireoglobulina, mas a proteína é defeituosa no seu conteúdo de carboidratos, e no seguimento de seus estudos¹¹², em 1977, observaram que a biossíntese de tireoglobulina em carcinoma de tireóide está especificamente comprometida na formação de cadeias polissacarídeas. Penzi et alii (1976)⁵⁵ comprovaram que pacientes com carcino

ma diferenciado de tireóide produzem tireoglobulina imunologicamente anormal, mais relacionada a tireoglobulina de outros mamíferos, ao contrário de Lo Gerfo et alii (1978)⁹⁷ que não conseguiram detectar em seus estudos a forma atípica de tireoglobulina em pacientes portadores de câncer diferenciado da tireóide. Sinadinović et alii (1980)¹⁶⁹ demonstraram, com seus estudos bioquímicos, que o conteúdo de iodeto na tireoglobulina do carcinoma papilífero é mais baixo em comparação com a tireoglobulina de tireóide humana normal, sendo estas observações confirmadas por Schneider et alii (1983)¹⁵⁷ em pacientes portadores de carcinomas foliculares e mistos. Mais recentemente, Kohno et alii (1985)⁸⁶, utilizando anticorpos monoclonais específicos para tireoglobulina humana, mostraram que a estrutura da proteína da tireoglobulina do adenocarcinoma papilífero difere daquela da tireoglobulina normal, provavelmente por alterações conformacionais na molécula.

Apesar dos valores médios de tireoglobulina sérica nos três grupos de pacientes (sub-grupo IIA, IIB e grupo III) serem significativamente diferentes entre si, podemos observar que o sub-grupo IIB (pacientes portadores de remanescentes cervicais de tecido tireoideano) apresenta superposição de valores tanto com o sub-grupo IIA (pacientes sem evidência de tecido tireoideano residual ou metastático) quanto com o grupo III (pacientes com metástases), o que não ocorre entre o sub-grupo IIA e grupo III. Baseado nestes dados, podemos concluir que a determinação da tireoglobulina sérica permite distinguir, após a tireoidectomia total, pacientes livres da doença de pacientes portadores de metástases, na ausência de remanescentes cervicais de tecido tireoideano. No grupo de pacientes portadores de tecido tireoideano residual a determinação

da tireoglobulina sérica, muitas vezes, não permite nenhuma conclusão a respeito da situação clínica do paciente. A ablação total do tecido tireoideano é necessária para aumentarmos a eficácia da utilização da determinação dos níveis séricos de tireoglobulina nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide após tratamento. Diversos autores observaram a interferência do tecido tireoideano residual na utilização da tireoglobulina sérica como marcador tumoral do carcinoma tireoideano diferenciado (Pacini et alii, 1980¹²⁴; Ashcraft e Van Herle, 1981²; Baschieri et alii, 1981⁴; Schlumberger et alii, 1981¹⁵³; Galligan et alii, 1982⁵⁷; Dussault, 1983⁴⁵; Feldt-Rasmussen et alii, 1983⁵³; Maciel, 1983⁹⁹; Bland et alii, 1984¹⁷; Ericsson et alii, 1984⁵²; Jaffiol e Baldet, 1984⁷⁷; Ramanna et alii, 1985¹³²), sendo que Schlumberger et alii (1982)¹⁵⁴ e García-Solis et alii (1986)⁵⁸ preconizam a ablação total dos resíduos tireoideanos para facilitar a monitoração destes pacientes através dos níveis de tireoglobulina sérica.

4.3. CORRELAÇÃO DOS VALORES DE TIREOGLOBULINA SÉRICA COM PARÂMETROS DE FUNÇÃO TIREOIDEANA

Como vimos anteriormente, os níveis médios de tireoglobulina sérica foram significativamente diferentes entre os sub-grupos IIA e IIB (pacientes livres da doença X pacientes com remanescentes cervicais apenas), IIA e III (pacientes livres da doença X pacientes com metástases) e IIB e III (pacientes com remanescentes cervicais X pacientes com metástases), o que reflete, provavelmente, a massa de células sin-

tetizantes de tireoglobulina presentes nos pacientes dos diferentes grupos. Em relação ao T3 e T4 as diferenças foram estatisticamente significantes entre o grupo de pacientes livres da doença e o de pacientes com remanescentes cervicais, caracterizando a presença, neste último grupo, de células tireoideanas normais sintetizantes de hormônios tireoideanos. Os valores médios de TSH foram bastante semelhantes nos grupos de pacientes comprovando que a diferença observada entre os valores da tireoglobulina sérica nos mesmos grupos não se deveu a diferentes níveis de estimulação das células sintetizantes de tireoglobulina pelo TSH. Ao tentarmos correlacionar os valores de tireoglobulina sérica com o TSH, T3 e T4 nos diversos grupos, obtivemos resultados totalmente diferentes entre si. No grupo de pacientes com remanescentes cervicais não detectamos correlações significativas, corroborando a dificuldade de interpretação dos valores de tireoglobulina sérica neste tipo de paciente. No grupo de pacientes sem evidências de tecido tireoideano e no de pacientes com metástases os resultados foram opostos, ressaltando as diferenças entre estes dois tipos de pacientes.

5. CONCLUSÕES

- 1 - A administração de dose terapêutica de ^{131}I em pacientes portadores de carcinoma diferenciado e medular de tireóide é acompanhada de ascensão imediata e transitória dos níveis séricos de tireoglobulina, com pico na primeira semana na maioria dos casos, independentemente da administração de L-T3 e dos níveis de TSH endógeno.
- 2 - Após o período imediato da ascensão da tireoglobulina sérica, secundária à administração de radioiodo, a secreção de tireoglobulina é, pelo menos parcialmente, TSH dependente.
- 3 - Valores de tireoglobulina sérica menores que 10 ng/ml na vigência de L-T3 foram observados em todos pacientes com resultados excelentes da radioiodoterapia.
- 4 - Os níveis séricos de tireoglobulina estabilizam - se após aproximadamente um mês da terapêutica com ^{131}I .
- 5 - Pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide tratados cirurgicamente, após suspensão de hormônio tireoideano, apresentam baixos níveis de tireoglobulina sérica (até 20 ng/ml) quando resíduos tireoideanos estão ausentes, níveis baixos ou moderadamente elevados (até 76,6 ng/ml) quando resíduos tireoideanos e/ou tumorais em região cervical estão presentes e níveis moderadamente a bastante elevados

(39 a 2396 ng/ml) quando metástases são detectadas.

- 6 - Existe superposição de valores de tireoglobulina sérica entre pacientes portadores de remanescentes cervicais de tecido tireoideano e pacientes com metástases, tornando a sua determinação pouco útil naquele grupo de pacientes. Em vista destes achados, preconizamos a ablação total do tecido tireoideano cervical com ^{131}I após a tireoidectomia total, com o intuito de aumentarmos a eficácia da utilização da tireoglobulina sérica por Radioimunoensaio no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide.

- 7 - Existe excelente correlação entre a situação clínica do paciente, níveis circulantes de tireoglobulina e resultado da PCI na maioria dos casos, sendo a determinação da tireoglobulina sérica um parâmetro bastante útil, e muitas vezes mais sensível que a PCI, no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide tratados.

- 8 - Devido a ocorrência em alguns casos de discordâncias entre a situação clínica do paciente, PCI e os valores circulantes de tireoglobulina, preconizamos a utilização inicial da determinação da tireoglobulina sérica em conjunto com a PCI e eventualmente outros métodos diagnósticos, na tentativa de aumentarmos a eficácia de cada um dos métodos isoladamente.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ANDROS, G. & WOLLMAN, S.H. Autoradiographic localization of radioiodide in the thyroid gland of the mouse. Am. J. Physiol., 213:198-208, 1967.
02. ASHCRAFT, M.W. & VAN HERLE, A.J. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and ¹³¹I iodine total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. Amer. J. Med., 71:806-14, 1981.
03. BARSANO, C.P.; SKOSEY, C.; DE GROOT, L.; REFETOFF, S. Serum thyroglobulin in the management of patients with thyroid cancer. Arch. Int. Med., 142:763-7, 1982.
04. BASCHIERI, L.; GIANI, C.; TADDEI, P.; LARI, R.; PINCHERA, A. Serum thyroglobulin as a marker of thyroid carcinoma. In: ANDREOLI, M.; MONACO, F.; ROBBINS, J. eds. Advances in thyroid neoplasia. Roma, Field Educacional, 1981. p.189-201.
05. BEDNÁŘ, J.; NĚMEC, J.; ZAMRAZIL, V.; VÁŘIA, S.; POHUNKOVÁ, D.; RÖHLING, S. Serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nucl. Med., 22(4):204-11, 1983.
06. BEDNÁŘ, J.; PÍCHOVÁ, D.; NĚMEC, J.; RÖHLING, S.; STANKOV,

V.; HOLUŠOVÁ, J. Příspěvek k radioimunoanalytickému stanovení tyreoglobulinu v lidském séru. Ceskoslov. Farm., 30:294-9, 1981.

07. BEIERWALTES, W.H. Advances in radionuclide therapy. J. Nucl. Med. Allied Sci., 27(3):249-52, 1983.
08. BEIERWALTES, W.H. Controversies in the treatment of thyroid cancer: the University of Michigan approach. Thyroid Today, 6(5):1-5, 1983.
09. BEIERWALTES, W.H. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. Sem. Nucl. Med., 8(1):79-94, 1978.
10. BEIERWALTES, W.H.; NISHIYAMA, R.N.; THOMPSON, N.W.; COPP, J.E.; KUBO, A. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. J. Nucl. Med., 23(7):561-8, 1982.
11. BEIERWALTES, W.H.; RABBANI, R.; DMUCHOWSKI, C.; LLOYD, R. V.; EYRE, P.; MALLETTE, S. An analysis of "ablation of thyroid remnants" with ^{131}I in 511 patients from 1947 - 1984: experience at University of Michigan. J. Nucl. Med., 25(12):1287-93, 1984.
12. BENITA, G.; LAPALUS, F.; BAYER, V.; BORNET, H.; HOCH, M. Radioimmunoassay of serum thyroglobulin: technique and clinical results. Eur. J. Nucl. Med., 6:515-20, 1981.

13. BFNUA, R.S. & LEEPER, R.D. A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of ^{131}I . In: MEDEIROS-NETO, G. & GAITAN, E. eds. Frontiers in thyroidology. New York, Plenum, 1986. v.2, p.1317-21.
14. BERSON, S.A. & YALOW, R.S. The iodide trapping and binding functions of the thyroid. J. Clin. Invest., 34: 186-204, 1955.
15. BLACK, E.G.; CASSONI, A.; GIMLETTE, T.M.D.; HARMER, C.L.; MAISEY, M.N.; OATES, G.D.; HOFFENBERG, R. Serum thyroglobulin in thyroid cancer. Lancet, 2:443-5, 1981.
16. BLAHD, W.H. Treatment of thyroid cancer. Compr. Ther., 11(9):26-32, 1985.
17. BLAHD, W.H.; DRICKMAN, M.V.; PORTER, C.W.; HILL, V.A.; BAUMGARTNER, W.A. Serum thyroglobulin, a monitor of differentiated thyroid carcinoma in patients receiving thyroid hormone suppression therapy: concise communication. J. Nucl. Med., 25(6):673-6, 1984.
18. BLAHD, W.H. & KOPLOWITZ, J.M. Postoperative treatment of thyroid cancer with radioactive iodine. J. Nucl. Med., 5:119-24, 1964.
19. BÖCKER, W.; DRALLER, H.; HÜSSELMANN, H.; BAY, V.; BRASSOW, M. Immunohistochemical analysis of thyroglobulin synthesis in thyroid carcinomas. Virchow's Arch. A. Pathol. Hist., 385:187-200, 1980.

20. BÖCKER, W.; DRALLE, H.; KOCH, G.; DE HEER, K.; HAGEMANN, J. Immunohistochemical and electron microscope analysis of adenomas of the thyroid gland. II. Adenomas with specific cytological differentiation. Virchow's Arch. (Pathol. Anat.), 380:205-20, 1978.
21. BODLANDER, P.; ARJONILLA, J.R.; SWEAT, R.; TWOMEY, S.L. A practical radiomunoassay of thyroglobulin. Clin Chem., 24(2):267-71, 1978.
22. BOLK, J.H.; BUSSEMAKER, J.K.; NIEUWENHUIJZEN KRUSEMAN, A. C.; DE VIJLDER, J.J.M.; GOLSLINGS, B.M. Thyroglobulin measurements in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison with quantitative radioactive iodine uptake measurements and total body scans. Neth. J. Med., 28(9):340-6, 1985.
23. BOTSCH, H.; GLATZ, J.; SCHULZ, E.; WENZEL, K.W. Long-term follow-up using serial serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer, 52(10):1856-9, 1983.
24. BOTSCH, H.; SCHULZ, E.; LOCHNER, B. Serum-thyroglobulinbestimmung zur verlaufskontrolle bei schilddrüsenkarzinom-patienten. Dtsch. Med. Wochenscher., 104(30):1072-4, 1979.
25. BRIDGMAN, M.C.; COOPER, R.A.; REEVE, T.S.; STIEL, J.N.; WILMSHURST, E.G.; WISEMAN, J. Evaluation of serum thyroglobulin levels in the follow-up of thyroid cancer following ablative therapy. In: THYROID, 8th International

26. BROWN, A.P.; GREENING, W.P.; MC CREADY, V.R.; SHAW, H.J.;
HARMER, C.L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid
carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. Br.
J. Radiol., 57(676):323-7, 1984.
27. CADY, B.; SEDGWICK, C.E.; MEISSNER, W.A.; BOOKWALTER, J.
R.; ROMAGOSA, V.; WERBER, J. Changing clinical,
pathological, therapeutic and survival patterns in
differentiated thyroid carcinoma. Ann. Surg., 184:541-
53, 1976.
28. CHARLES, M.A.; DODSON JR., L.E.; WALDECK, N.; HOFELDT, F.;
GHAED, N.; TELEPAK, R.; OWNBEY, J.; BURSTEIN, P. Serum
thyroglobulin levels predict total body iodine scan
findings in patients with treated well-differentiated
thyroid carcinoma. Amer. J. Med., 69:401-7, 1980.
29. CHOPRA, I.J. A radioimmunoassay for measurement of
thyroxine in unextracted serum. J. Clin. Endocrinol.
Metab., 34:938-47, 1972.
30. CHOW, S.Y.; YEN-CHOW, Y.C.; WOODBURY, D.M. Compartmentation
in the turtle thyroid: water and iodide distribution.
Endocrinology, 108:2200-9, 1981.
31. CLARK JR., R.L.; WHITE, E.C.; RUSSEL, W.O. Total
thyroidectomy for cancer of the thyroid: significance of

- intraglandular dissemination. Ann. Surg., 149:858-66, 1959.
32. COLACCHIO, T.A.; LO GERFO, P.; COLACCHIO, D.A.; FEIND, C. Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer. Surgery, 91:42-5, 1982.
33. CONSIGILIO, E.; SALVATORE, G.; RALL, J.E.; KOHN, L.D. Thyroglobulin interactions with thyroid plasma membranes. J. Biol. Chem., 254:5065-76, 1979.
34. CRILLE JR., G.; SUHRER JR., J.G.; HAZARD, J.B. Results of conservative operations for malignant tumors of the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab., 15:1422-31, 1955.
35. DANIEL, P.M.; PRATT, O.I.; ROITT, I.M.; TORRIGIANI, G. Thyroglobulin in the lymph draining from the thyroid gland and in the peripheral blood of rats. Q. J. Exp. Physiol., 52:184-99, 1967.
36. DANIEL, P.M.; PRATT, O.E.; ROITT, I.M.; TORRIGIANI, G. The release of thyroglobulin from the thyroid gland into thyroid lymphatics; the identification of thyroglobulin in the thyroid lymph and in the blood of monkeys by physical and immunological methods and its estimation by radioimmunoassay. Immunology, 12:489-504, 1967.
37. DEPTOS, L.J. & STEIN, M.F. Radioiodine as an adjunct to the surgical treatment of medullary thyroid carcinoma.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 50:967-8, 1980.

38. DE GROOT, L.J. Kinetic analysis of iodine metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 26:149-73, 1966.
39. DE GROOT, L.J. & DAVIS, A.M. The early stage of thyroid hormone formation: studies on rat thyroid "in vivo". Endocrinology, 59:695-705, 1961.
40. DE GROOT, L.J.; LARSEN, P.R.; REFETOFF, S.; STANBURY, J. B. Hormone synthesis, secretion and action. 5.ed. In: DE GROOT, L.J. Thyroid and its diseases. New York, Wiley, 1984. p.36-117.
41. DE GROOT, L.J.; LARSEN, P.R.; REFETOFF, S.; STANBURY, J. B. Thyroid neoplasia. In: DE GROOT, L.J. The thyroid and its diseases. 5.ed. New York, Wiley, 1984. p.756-831.
42. DE GROOT, L.J. & NIEPOMNISZCZE, H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. Metabolism, 26(6):665-718, 1977.
43. DOBYNS, B.M. & HIRSCH, E.Z. Iodinated compounds in the lymphatic pathways leading from the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab., (Letters to the editor) 16:153, 1956.
44. DRALLE, H.; SCHWARZROCK, R.; LANG, W.; BÖCKER, W.; ZIEGLER, H.; SCHRÖDER, S.; GEERLINGS, H. Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels

and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. Acta Endocrinol., 108(4):504-10, 1985.

45. DUSSAULT, J. Utilité et limite du dosage de la thyroglobuline dans les néoplasies thyroïdiennes. Union Med. Can., 112(12):1119-23, 1983.
46. EBER, M.; ABECASSIS, J.; GROB, J.C.; OTT, G.; METHLIN, G. Immunoradiometric assay for human thyroglobulin and variations in thyroid pathology. Clin. Chim. Acta, 105:51-8, 1980.
47. ECHENIQUE, R.L.; KASI, L.; HAYNIE, T.P.; GLENN, H.J.; SAMAN, N.A.; STRATTON HILL, C. Critical evaluation of serum thyroglobulin levels and ¹³¹I scans in post-therapy patients with differentiated thyroid carcinoma. J. Nucl. Med., 23:235-40, 1982. (concise communication).
48. EDELHOCH, H. & ROBBINS, J. Thyroglobulin: Chemistry and biosynthesis. In: INGBAR, S.H. & BRAVERMAN, L.E. eds. Werner's the thyroid: a fundamental and clinical text. 5.ed. Philadelphia, Lippincott, J.B., 1986. p.98-115.
49. EDMONDS, C.J. & KERMODE, J.C. Thyrotrophyn receptors tumour radioiodine concentration and thyroglobulin secretion in differentiated thyroid cancers. Br. J. Cancer, 52:537-41, 1985.
50. EDMONDS, C.J. & SMITH, T. The long-term hazards of the

treatment of thyroid cancer with radioiodine. Br. J. Radiol., 59:45-51, 1986.

51. ENGSTRÖM, G. & ERICSON, L.E. Effect of graded doses of thyrotropin on exocytosis and early phase of endocytosis in the rat thyroid. Endocrinology, 108:399-405, 1981.
52. ERICSSON, U.B.; TEGLER, L.; LENNQUIST, S.; BORUP CHRISTENSEN, S.; STÅHL, E.; THORELL, J.I. Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma. Acta Chir. Scand., 150(5):367-75, 1984.
53. FELDT-RASMUSSEN, U.; HOLTEN, I.; HANSEN, H.S. Influence of thyroid substitution therapy and thyroid autoantibodies on the value of serum thyroglobulin in recurring thyroid cancer. Cancer, 51:2240-4, 1983.
54. FELDT-RASMUSSEN, U.; HYLTOFT, P.P.; PETERSEN, P.; DATE, J. Sex and age correlated reference values of serum thyroglobulin measured by a modified radioimmunoassay. Acta Endocrinol. (Kbh), 90:440-50, 1979.
55. FENZI, G.; REFETOFF, S.; ASTERIS, G.; VASSART, G. Immunologically abnormal thyroglobulin in thyroid cancer: a potential diagnostic marker. Acta Endocrinol (Kbh) (Suppl.), 82:204, 1976.
56. FREEDBERG, A.S.; KURLAND, G.S.; BLUMGART, H.L. The pathologic effects of ^{131}I on the normal thyroid gland of man. J. Clin Endocrinol. Metab., 12:1315-48, 1952.

57. GALLIGAN, J.P.; WINSHIP, J.; VAN DOORN, T.; MORTIMER, R.
H. A comparison of serum thyroglobulin measurements and whole body ^{131}I scanning in the management of treated differentiated thyroid carcinoma. Aust. N. Z. Med., 12: 248-54, 1982.
58. GARCÍA-SOLÍS, D.; RODRÍGUEZ, J.R.R.; ACOSTA, D.; ASTORGA, R. Tiroglobulina sérica en el seguimiento de los pacientes tratados de carcinoma diferenciado de tiroides. Evaluación de los factores que condicionan su eficacia. Med. Clin. (Barc), 86:748-52, 1986.
59. GIRELLI, M.E.; BUSNARDO, B.; AMERIO, R.; CASARA, D.; BETTERLE, C.; PICCOLO, M. Critical evaluation of serum thyroglobulin (Tg) levels during thyroid hormone suppression therapy versus Tg levels after hormone withdrawal and total body scan: results in 291 patients with thyroid cancer. Eur. J. Nucl. Med., 11:333-5, 1986.
60. GIRELLI, M.E.; BUSNARDO, B.; AMERIO, R.; SCOTTON, G.; CASARA, D.; BETTERLE, C.; PICCOLO, M.; PELIZZO, M.R. Serum thyroglobulin levels in patients with well-differentiated thyroid cancer during suppression therapy: study on 429 patients. Eur. J. Nucl. Med., 10:252-4, 1985.
61. GOLDMAN, J.M.; LINE, B.R.; AAMODT, R.L.; ROBBINS, J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on ^{131}I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab., 50(4):734-9, 1980.

62. GRANT, S.; LUTTRELL, B.; REEVE, T.; WISEMAN, J.;
WILMSHURST, E.; STIEL, J.; DONOHOE, D.; COOPER, R.;
BRIDGMAN, M. Thyroglobulin may be undetectable in the
serum of patients with metastatic disease secondary to
differentiated thyroid carcinoma. Cancer, 54(8):1625-
8, 1984.
63. HAMILTON, J.G.; SOLEY, M.H.; EICHORN, K.B. Deposition of
radioactive iodine in human thyroid tissue. Univ.
California Publ. Pharmacol., 1:339-68, 1940.
64. HAYNIE, T.P.; NOFAL, M.M.; BEIERWALTES, W.H. Treatment
of thyroid carcinoma with ¹³¹I. Results at fourteen
years. J. Amer. Med. Assoc., 183:303-6, 1963.
65. HEDINGER, C. Histological typing of thyroid tumors,
Genebra, World Health Organization, 1974. (International
Histological Classification of Tumors n^o 11).
66. HELLMAN, D.E.; KARTCHNER, M.; VAN ANTWERP, J.D.; SALMON,
S.E.; PATTON, D.D.; O'MARA, R. Radioiodine in the
treatment of medullary carcinoma of the thyroid. J.
Clin. Endocrinol. Metab., 48:451-5, 1979.
67. HENK, J.M.; KIRKMAN, S.; OWEN, G.M. Whole-body scanning
and ¹³¹I therapy in the management of thyroid carcinoma.
Br. J. Radiol., 45:369-76, 1972.
68. HILTS, S.V.; HELLMAN, D.; ANDERSON, J.; WOOLFENDEN, J.;

VAN ANTWERP, J.; PATTON, D. Serial TSH determination after T3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma. J. Nucl. Med., 20:928-32, 1979.

69. HJORT, T. "Thyroglobulin" in the serum. Acta Med. Scand., 174(2):137-46, 1963.

70. HÜFNER, M.; POLLMANN, H.; GRUSSENDORF, M.; SCHENK, P. Die bedeutung der thyreoglobulinbestimmung im serum bei der nachsorge von patienten mit differenziertem schilddrüsenkarzinom. Schweiz Med. Wochenschr., 110(5): 159-62, 1980.

71. HÜFNER, M.; STUMPF, H.P.; GRUSSENDORF, M.; HERMANN, H.J.; KIMMING, B. A comparison of the effectiveness of ^{131}I whole body scans and plasma Tg determinations in the diagnosis of metastatic differentiated carcinoma of the thyroid: A retrospective study. Acta Endocrinol. (Kbh), 104:327-32, 1983.

72. IKEKUBO, K.; JUTTON, J.M.; SCHNEIDER, A.B. Circulating thyroglobulin in patients with radiation induced thyroid cancer determined by an improved assay. In: THYROID: 8th International Congress held in Sidney, Australia, 1980. p.184.

73. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Programs for data processing in radioimmunoassay using the HP-41C programmable calculator. Vienna, 1981. (IAEA-TECDOC-252).

74. IZUMI, M. & LARSEN, P.R. Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves disease and subacute thyroiditis. Metabolism, 27:449-60, 1978.
75. JABLONSKI, P. & Mc QUILLAN, M.T. The distribution of proteolytic enzymes in the thyroid gland. Biochim. Biophys. Acta, 132:454-71, 1967.
76. JAFFIOL, C. & BALDET, L. La thyroglobuline plasmatique: un nouvel index de surveillance pour le contrôle post-opératoire des cancers thyroïdiens différenciés, données personnelles et remarques critiques. Bull. Acad. Natl. Med., 167(7):765-70, 1983.
77. JAFFIOL, C. & BALDET, L. Intérêt du dosage de la thyroglobuline pour la surveillance post-opératoire de cancers thyroïdiens différenciés. Ann. Med. Interne, 135(5):359-64, 1984.
78. JÄNSCH, A.; HEINZE, H.G.; HAST, B. Serum-Thyreoglobulin (S-hTg): Ein tumormarker bei patienten mit differenziertem schilddrüsenkarzinom. Strahlentherapie, 157:381-92, 1981.
79. JEEVANRAM, R.K.; SHAH, D.H.; AJAY KUMAR, B.S.; SHARMA, S. M.; GANATRA, R.D. Synthesis of thyroglobulin in thyroid carcinoma patients after radioiodine therapy. Cancer, 52(12):2240-4, 1983.

80. JEEVANRAM, R.K.; SHAH, D.H.; SHARMA, S.M.; GANATRA, R.D.
Disappearance rate of endogenously radioiodinated
thyroglobulin and thyroxine after radioiodine treatment.
Cancer, 49:2281-4, 1982.
81. JOENSSU, H.; KLEMI, P.L.; PAUL, R.; TUOMINEN, J. Survival
and prognostic factors in thyroid carcinoma. Acta
Radiol. Oncol., 25:243-8, 1986.
82. JOHNSON, T.B. & TEWKSBURY JR., L.B. The oxidation of
3,5-diiodothyrosine to thyroxine. Proc. Natl. Acad. Sci.
USA, 28:73-7, 1942.
83. KESTON, A.S.; BALL, R.P.; FRANTZ, V.K.; PALMER, W.W.
Storage of radioactive iodine in metastasis from thyroid
carcinoma. Science, 95:362-3, 1942.
84. KET, J.L.; VIJLDER, J.J.M. de; BIKKER, H.; GONS, M.H.;
TEGELAERS, W.H.H. Serum thyroglobulin levels: the
physiological decrease in infancy and the absence in
athyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 53(6):1301-3
1981.
85. KNOPP, J.; STOLC, V.; TONG, W. Evidence for the induction
of iodide transport in bovine thyroid cells treated with
thyroid stimulating hormone and dibutyryl cyclic
adenosine 3',5'-monophosphate. J. Biol. Chem., 245:4403-
8, 1970.
86. KOHNO, Y.; TARUTANI, O.; SAKATA, S.; NAKAJIMA, H.

Monoclonal antibodies to thyroglobulin elucidate differences in protein structure of thyroglobulin in healthy individuals and those with papillary adenocarcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 61(2): 343-50, 1985.

87. KRISHNAMURTHY, G.T. & BLAHD, W.H. Diagnostic and therapeutic implications of long-term radioisotope scanning in the management of thyroid cancer. J. Nucl. Med., 13:924-7, 1972.
88. KRISHNAMURTHY, G.T. & BLAHD, W.H. Radioiodine ¹³¹I therapy in the management of thyroid cancer. A prospective study. Cancer, 40:195-202, 1977.
89. KRUTER, R.H.E.; LIEDTKE, M.; SISSON DE CASTRO, J.A.; HUTZ, A.; GROSS, J.L. T3 hyperthyroidism and thyroid cancer. Clin. Endocrinol. (Oxf), 16:121-5, 1981.
90. LEEPER, R.D. The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36:1143-52, 1973.
91. LEMISH, I.; BENNETT, F.; MARTIN, C.; WARWICK, A.; QUINLAN, M. A sensitive human thyroglobulin RIA to define clearly the presence or absence of functioning thyroid tissue. J. Nucl. Med., 25(1):49-55, 1984.

92. LIMA, N.; KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Long-term effect of iodized oil on serum thyroglobulin levels in endemic goitre patients. Clin. Endocrinol. (Oxf), 24:635-41, 1986.
93. LJUNGGREN, J.G.; PERSON, B.; GRANBERG, P.O. Thyroxine, triiodothyronine and thyroglobulin in the human thyroid lymph. In: ROBBINS, Y. & BRAVERMAN, L. eds. Thyroid Research. 1975. p.211-12.
94. LO GERFO, P.; COLACCHIO, T.A.; COLACCHIO, D.A.; FEIND, C. R. Effects of TSH stimulation on serum thyroglobulin in metastatic thyroid cancer. J. Surg. Oncol., 14:195-200, 1980.
95. LO GERFO, P.; COLACCHIO, T.A.; COLACCHIO, D.A.; FEIND, C. R. Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. Cancer, 42:164-6, 1978.
96. LO GERFO, P.; COLACCHIO, T.A.; COLACCHIO, D.A.; FEIND, C. R. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. J. Amer. Med. Assoc., 24(9):923-55, 1979.
97. LO GERFO, P.; LI VOLSI, V.; COLACCHIO, D.A.; FEIND, C.R. Thyroglobulin production by thyroid cancers. J. Surg. Res., 24:1-6, 1978.
98. LO GERFO, P.; STILLMAN, T.; COLACCHIO, D.A.; FEIND, C.R. Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. Lancet, 1:881-2, 1977.

99. MACIEL, R.M.B. Desenvolvimento de um método radioimuno-
lógico para a dosagem de tireoglobulina sérica e sua
aplicação no seguimento de pacientes portadores de cân-
cer diferenciado de tiróide. São Paulo, Escola Paulis-
ta de Medicina, 1983. (Tese de Doutorado).
100. MAHESHWARI, Y.K.; STRATTON HILL JR., C.; HAYNIE, T.P.III;
HICKEY, R.C.; SAMAN, N.A. ^{131}I therapy in
differentiated thyroid carcinoma. Cancer, 47:664-71,
1981.
101. MARTIM, N.D. Endogenous serum TSH levels and metastatic
survey scans in thyroid cancer patients using
triiodothyronine withdrawal. Clin. Nucl. Med., 3:401-
3, 1978.
102. MAXON, H.R.; THOMAS, S.R.; CHEN, I.W. The role of nuclear
medicine in treatment of hyperthyroidism and well-
differentiated thyroid adenocarcinoma. Clin. Nucl. Med.,
6(10S):87-98, 1981.
103. MAXON, H.R.; THOMAS, S.R.; HERTZBERG, V.S.; KEREIAKES, J.
G.; CHEN, I.W.; SPERLING, M.I.; SAENGER, E.L. Relation
between effective radiation dose and outcome of
radiiodine therapy for thyroid cancer. N. Engl. J.
Med., 309(16):937-41, 1983.
104. MAYBERRY, W.E.; RALL, J.E.; BERTOLI, D. Kinetics of
iodination. I. A comparison of the kinetics of iodination
of N-acetyl-L-tyrosine and N-acetyl-3-iodo-L-tyrosine.

105. MAZZAFERRI, E.L. Thyroid cancer: and overview. Thyroid Today, 1(10):1-6, 1978.
106. MAZZAFERRI, E.L. Treatment of carcinoma of follicular epithelium. In: INGBAR, S.H. & BRAVERMAN, L.E. eds. Werner's the thyroid: a fundamental and clinical text. 5.ed. Philadelphia, Lippincott, J.B., 1986. p.1329-48.
107. MAZZAFERRI, E.L. & YOUNG, R.L. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am. J. Med., 70:511-8, 1981.
108. MAZZAFERRI, E.L.; YOUNG, R.L.; OERTEL, J.E.; KEMMERER, W. T.; PAGE, C.P. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. Medicine (Baltimore), 56: 171-96, 1977.
109. Mc DOUGALL, I.R. & BAYER, M.F. Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer using serum thyroglobulin measured by an immunoradiometric assay: comparison with ¹³¹I total body scans. J. Nucl. Med., 21:741-4, 1980.
110. MEDEIROS-NETO, G.A. Triiodothyronine thyrotoxicosis. In: INGBAR, S.H. & BRAVERMAN, L.E. eds. Werner's the thyroid a fundamental and clinical text. 5 ed. Philadelphia, Lippincott, J.B., 1986. p.1429-38.
111. MEDEIROS-NETO, G.A.; LIMA-NETO, N.; KNOBEL, M.; CAVALIERI,

- H.; FERRAZ, A.R.; TOLEDO, A.C. Clinical aspects and diagnostic procedures related to thyroid carcinoma in an endemic goitre area. Acta Endocrinol., Suppl., 252 (102):20, 1983.
112. MONACO, F. & ANDREOLI, M. Defective thyroglobulin biosynthesis in thyroid tumor. Ann. Radiol., 20(8):735-8, 1977.
113. MONACO, F.; CARDUCCI, C.; DE LUCA, M.; ANDREOLI, M.; DOMINICI, R. Human undifferentiated thyroig carcinoma synthesizes and secretes 19S thyroglobulin. Cancer, 54:79-83, 1984.
114. MONACO, F.; MONACO, G.; ANDREOLI, M. Thyroglobulin biosynthesis in "cold" and "hot" nodules in the human thyroid gland. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41:253-9, 1975.
115. MOSER, V.E. Nachsorge differenzierter schilddrüsenkarzinome die wertigkeit der thyreoglobulin-bestimmung. Fortsch. Med., 104(7):149-52, 1986.
116. MÜLLER-BRAND, J.; FRIDRICH, R.; SPICHER, E.; STAUB, J.J. Thyreoglobulin als tumormarker und thalliumszintigraphie zur verlaufskontrolle beim differenzierten schilddrüsenkarzinom. Schweiz Med. Wschr., 113:325-7, 1983.
117. NG TANG FUI, S.C.; HOFFENBERG, R.; MAYSEY, M.N.; BLACK, E.

G. Serum thyroglobulin concentrations and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Brit. Med. J., 2:298-300, 1979.

118. OBER, K.P.; COWAN, R.J.; SEVIER, R.E.; POOLE, G.J.

Thyrotoxicosis caused by functioning metastatic thyroid carcinoma: a rare and elusive cause of hyperthyroidism with low radioactive iodine uptake. Clin. Nucl. Med., 12:345-8, 1987.

119. OCHI, Y.; HACHIYA, T.; YOSHIMURA, M.; MIYAZAKI, T.;

MAJIMA, T.; KAIMATSU, I.; TAKAHASHI, H. Radioimmunoassay for estimation of thyroglobulin in human serum. Endocrinol. Jpn., 22(4):351-6, 1975.

120. OWEN, C.A.J.; Mc CONAHEY, W.M.; CHILDS JR., D.S.; Mc KENZIE,

B.F. Serum "thyroglobulin" in thyroidal carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 20:187-204, 1960.

121. PACINI, F.; LARI, R.; MAZZEO, S.; GRASSO, L.; TADDEI, D.;

PINCHERA, A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Clin. Endocrinol., 23:405-11, 1985.

122. PACINI, F.; LIPPI, F.; FORMICA, N.; ELISEI, R.; ANELLI,

S.; CECCARELLI, C.; PINCHERA, A. Therapeutic doses of ¹³¹I reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J.

123. PACINI, F.; PINCHERA, A.; GIANI, C.; GRASSO, L.;
BASCHIERI, L. Serum thyroglobulin concentrations and
 ^{131}I whole body scans in the diagnosis of metastases
from differentiated thyroid carcinoma (after
thyroidectomy). Clin. Endocrinol., 13:107-10, 1980.
124. PACINI, F.; PINCHERA, A.; GIANI, C.; GRASSO, L.; DOVERI,
F.; BASCHIERI, L. Serum thyroglobulin in thyroid
carcinoma and other thyroid disorders. J. Endocrinol.
Invest., 3:283-92, 1980.
125. PANZA, N.; DE ROSA, M.; LOMBARDI, G.; SALVATORE, M.
Usefulness of serum thyroglobulin at replacement
withdrawal after thyroidectomy for differentiated
thyroid cancer (letter). J. Nucl. Med., 26(3):316-7,
1985.
126. PANZA, N.; LOMBARDI, G.; MINOZZI, M.; SALVATORE, M.;
CLAUDIO, F.; MARIANO, A.; MACCHIA, V. ^{131}I total body
scan and serum thyroglobulin assay in the follow-up of
surgically treated patients affected by differentiated
thyroid carcinoma. J. Nucl. Med. Allied Sci., 28(1):
9-12, 1984.
127. PEKARY, A.E.; HERSMAN, J.M.; PARLOW, A.F. A sensitive
and precise radioimmunoassay for human thyroid-
stimulating hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41:
676-84, 1975.

128. PEZZINO, V.; COZZANI, P.; FILETTI, S.; GALBIATI, A.; LISI, E.; SQUATRITO, S.; VIGNERI, R. A radioimmunoassay for human thyroglobulin: methodology and clinical applications. Eur. J. Clin. Invest., 7:503-8, 1977.
129. PINCHERA, A.; PACINI, F.; MARIOTTI, S.; MARTINO, E. Recent studies on the application of serum thyroglobulin measurement in thyroid disease. Prog. Endocr. Res. Therapy, 2:307-16, 1985.
130. POCHIN, E.E. Radioiodine therapy of thyroid cancer. Semin. Nucl. Med., 1(4):503-15, 1971.
131. PUPI, A.; CASTAGNOLI, A.; MOROTTI, A.; LA CAVA, G.; MELDOLESI, U. Prognostic value of the ¹³¹I whole body scan in postsurgical therapy for differentiated thyroid cancer. Cancer, 52:439-41, 1983.
132. RAMANNA, L.; WASEMAN, A.D.; BRACHMAN, M.B.; SENSEL, N.; TANASESCU, D.E.; BERMAN, D.S.; CATZ, B.; BRAUNSTEIN, G. D. Correlation of thyroglobulin measurements and radioiodine scans in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Cancer, 55(7):1525-9, 1985.
133. RATCLIFFE, J.G.; AYOUB, L.A.W.; PEARSON, D. The measurement of serum thyroglobulin in the presence of thyroglobulin antibodies. Clin. Endocrinol., 15:507-18, 1981.

134. REFETOFF, S. & LEVER, E.G. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. J. Am. Med. Assoc., 250(17):2352-7, 1983.
135. REINERS, C. Serum thyroglobulin as a substitution of ^{131}I scans in follow-up of differentiated thyroid cancer? Acta Endocrinol. Suppl., 252:66-7, 1983.
136. REINERS, C.; REIMANN, J.; SCHÄFFER, R.; BAUM, K.; BECKER, W.; EILLES, C.; GERHARDS, W.; SCHICK, F.; SPIEGEL, W.; WILDEMANN, W.; BÖRNER, W. Das metastasierende differenzierte schilddrüsenkarzinom. Diagnostische treffsicherheit des thyreoglobulin-RIA im vergleich zur ^{131}J -ganzkörperoszintigraphie. ROFO, 141(3):306-13, 1984.
137. ROBBINS, J. Thyroglobulin in serum after ^{131}I therapy. I. Salting out. J. Biol. Chem., 208:377-86, 1954.
138. ROBBINS, J.; RALL, J.E.; BECKER, D.V.; RAWSON, R.W. The nature of the serum iodine after large doses of ^{131}I . J. Clin. Endocrinol. Metab., 12:856-74, 1952.
139. ROITT, I.M. & TORRIGIANI, G. Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum. Endocrinology, 81(3):421-9, 1967.
140. ROSSI, R.L.; NIERODA, C.; CADY, B.; WOOL, M.S. Malignancies of the thyroid gland: the Lahey Clinic

experience. Surg. Clin. North Am., 65:211-30, 1985.

141. ROTI, E.; ROBUSCHI, G.; EMANUELE, R.; BANDINI, P.; GNUDI, A. Radioimmunoassay of thyroglobulin in human serum: concentrations in normal subjects and in patients with thyroid disease. J. Nucl. Med. Allied Sci., 25:57-63, 1981.
142. RUSSEL, W.O.; IBANEZ, M.L.; LEE CLARCK, R.; WHITE, E.C. Thyroid carcinoma: classification, intra-glandular dissemination, and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. Cancer, 16: 1425-60, 1963.
143. RYFF-DE-LÈCHE, A.; STAUB, J.J.; KOHLER-FADEN, R.; MULLER-BRAND, J.; HEITZ, P.U. Thyroglobulin production by malignant thyroid tumors: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. Cancer, 57:1145-53, 1986.
144. SAMAN, N.A.; MAHESHWARI, Y.K.; NADER, S.; HILL JR.; C. S.; SCHULTZ, P.N.; HAYNIE, T.P.; HICKEY, R.C.; CLARK, R.L.; GOEPFERT, H.; IBANEZ, M.L.; LITTON, C.E. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56:1131-8, 1983.
145. SAMAN, N.A.; SCHULTZ, P.N.; HAYNIE, T.P.; ORDONEZ, N.G. Pulmonary metastases of differentiated thyroid carcinomas: treatment results in 101 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65:376-80, 1985.

146. SARKAR, S.D.; BEIERWALTES, W.H.; GILL, S.P.; COWLEY, B.
J. Subsequent fertility and birth histories of
children and adolescents treated with ^{131}I for thyroid
cancer. J. Nucl. Med., 17:460-4, 1976.
147. SCHATZ, H.; GREBE, S.F.; HORN, F.; MÜLLER, H.
Thyroglobulin and thyroid carcinoma: comparison between
thyroglobulin levels on and off T4, 2 mCi- ^{131}I -scans
and post-therapeutic scans. Acta Endocrinol. Suppl.,
252:65-6, 1983.
148. SCHATZ, H.; GREBE, S.F.; HORN, W.; MÜLLER, H. Nachsorge
bei differenziertem schilddrüsenkarzinom:
Serumthyreoglobulinbestimmung statt routinemäßigem
 ^{131}I -jog-szintigramm? Wien Klin Wochenschr., 96(10):389-
93, 1984.
149. SCHATZ, H.; GREBE, S.; MÄSER, E.; TEUBER, J.; HORN, W.;
SCHRÖDER, O.; SCHATZ, C.L. Serum-thyreoglobulinspiegel
als tumormarker bei schilddrüsenencarcinom. Klin
Wochenschr., 60:457-64, 1982.
150. SCHLUMBERGER, M.; DE VATHAIRE, F.; TRAVAGLI, J.P.; VASSAL,
G.; LEMERLE, J.; PARMENTIER, C.; TUBIANA, M.
Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term
follow-up of 72 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab.,
65:1088-94, 1987.
151. SCHLUMBERGER, M.; CHARBORD, P.; FRAGU, P.; LUMBROSO, J.;
PARMENTIER, C.; TUBIANA, M. Circulating thyroglobulin

and thyroid hormone in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51: 513-9, 1980.

152. SCHLUMBERGER, M.; FRAGU, P.; GARDET, P.; LUMBROSO, J.; PARMENTIER, C. Dépistage de rechutes chez les patients atteints d'épithélioma différencié de la thyroïde. Ann. Med. Interne, 135(5):351-5, 1984.
153. SCHLUMBERGER, M.; FRAGU, P.; PARMENTIER, C.; TUBIANA, M. Thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinomas: comparison of its value in patients with or without normal residual tissue. Acta Endocrinol., 98:215-21, 1981.
154. SCHLUMBERGER, M.; FRAGU, P.; TRAVAGLI, J.P.; GARDET, P.; LUMBROSO, J.; CHARBORD, P.; LACOUR, J.; PARMENTIER, C. Intérêt du dosage de la thyroglobuline sérique dans le cancer de la thyroïde. Nouv. Presse Med., 11:3101-5, 1982.
155. SCHLUMBERGER, M.; TUBIANA, M.; DE VATHAIRE, P.; HILL, C.; GARDET, P.; TRAVAGLI, J.P.; FRAGU, P.; LUMBROSO, J.; CAILLON, B.; PARMENTIER, C. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 63(4):960-7, 1986.
156. SCHNEIDER, A.B.; FAVUS, M.J.; STACHURÁ, M.E.; ARNOLD, J.

E.; YUN RYO, Y.; PINSKY, S.; COLMAN, M.; ARNOLD, M.J.;
FROHMAN, L.A. Plasma thyroglobulin in detecting thyroid
carcinoma after childhood head and neck irradiation.
Ann. Int. Med., 86:29-34, 1977.

157. SCHNEIDER, A.B.; IKEKUBO, K.; KUMA, K. Iodine content of
serum thyroglobulin in normal individuals and patients
with thyroid tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57(6):
1251-6, 1983.

158. SCHNEIDER, A.B.; LINE, B.R.; GOLDMAN, J.M.; ROBBINS, J.
Sequential serum thyroglobulin determinations, ¹³¹I
scans, and ¹³¹I uptakes after triiodothyronine withdrawal
in patients with thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol.
Metab., 53:1199-206, 1981.

159. SCHNEIDER, A.S. & PERVOS, R. Radioimmunoassay of human
thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 47:126-37, 1978.

160. SCHNEIDER, A.B.; RECANT, W.; PINSKY, S.M.; RYO, U.Y.;
BEKERMAN, C.; SHORE-FREEDMAN, E. Radiation-induced
thyroid carcinoma. Ann. Int. Med., 105:405-12, 1986.

161. SCHNEIDER, A.B.; SHORE-FREEDMAN, E.; WEINSTEIN, R.A.
Radiation-induced thyroid and other head and neck tumors:
occurrence of multiple tumors and analysis of risk
factors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 63(1):107-12,
1986.

162. SCHWARTZ, M.A.; BLAHD, W.H.; BAUMGARTNER, W.A.; SANGHA, J.S.; SULTANIAN, I.V. Clinical experience with a new double antibody radioassay of serum thyroglobulin. J. Nucl. Med., 22, p.68, Abstract, 1981.
163. SEIDLIN, S.M.; MARINELLI, L.D.; OSHRY, E. Radioactive iodine therapy: Effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J. Amer. Med. Assoc., 132:838-47, 1946.
164. SHAH, D.H.; DANDEKAR, S.R.; JEEVANRAM, R.K.; KUMAR, A.; SHARMA, S.M.; GANATRA, R.D. Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: histological and metastatic classification. Acta Endocrinol., 98:222-6, 1981.
165. SHEPPARD, M.C.; BLACK, E.G.; HOFFENBERG, R. Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. In: THYROID, 9th International Congress, held in São Paulo, Brasil, 1985.
166. SHLOSSBERG, A.H.; JACOBSON, J.C.; IBBERTSON, H.K. Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. Clin. Endocrinol., 10:17-27, 1979.
167. SIEGEL, S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. Tokyo, Japan, Mc Graw Hill, 1956.
168. SIMPSON, W.J.; MC KINNEY, S.E.; CARRUTHERS, J.S.; GOSPODAROWICZ, M.K.; SUTCLIFFE, S.B.; PANZARELLA, T.

Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. Am. J. Med., 83:479-88, 1987.

169. SINADINOVIC, J.; MICIC, J.V.; KRAINČANIĆ, M. Thyroglobulin in and other soluble thyroid iodoproteins in papillary carcinoma and follicular adenoma: properties and biosynthesis in vitro. Endokrinologie, 76(2):143-51, 1980.
170. SLUITER, W.J.; SIJPERDA, A.; PIERS, D.A.; REITSMA, W.D.; FLEUREN, G.J.; OOSTERHUIS, J.W.; VERMEY, A.; DOORENBOS, H. De thyreoglobulinspiegel in bloed: een betrouwbare maatstaf voor metastasering bij het vervolgonderzoek van patiënten met functionerend schildkliercarcinoom. Ned Tijdschr. Geneeskd, 127(26):1133-8, 1983.
171. SPIRO, M.J. Presence of a glucuronic acid-containing carbohydrate unit in human thyroglobulin. J. Biol. Chem., 252:5424-30, 1977.
172. STANBURY, J.B. & MORRIS, M.L. Deiodination of diiodotyrosine by cell-free systems. J. Biol. Chem., 233:106-8, 1958.
173. STUMPF, H.P.; HUFNER, M.; HERMANN, H.J.; KIMMING, B. Long-term follow-up of 15 patients with differentiated thyroid cancer and elevated plasma thyroglobulin levels without evidence of recurrence. Klin. Wochenschr., 62(9):417-22, 1984.
174. TORRES, J.; VOLPATO, R.D.; POWER, E.G.; LOPEZ, E.C.;

- DOMINGUES, M.E.; MAIRA, J.L.; UGARTE, J.A.; MARTINEZ, V.C. Thyroid cancer: survival in 148 cases followed for 10 years or more. Cancer, 56:2298-304, 1985.
175. TORRIGIANI, G.; DONIACH, D.; ROITT, I.M. Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 29: 305-14, 1969.
176. ULLER, R.P. & VAN HERLE, A.J. Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46(5):747-55, 1978.
177. ULLER, R.P.; VAN HERLE, A.J.; CHOPRA, I.J. Comparison of alterations in circulating thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) thyrotropin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 37:741-5, 1973.
178. UNGER, J.; VAN HEYBERSWYN, B.; DECOSTER, C.; CANTRINE, F.; MOCKEL, J.; VAN HERLE, A. Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51:590-4, 1980.
179. VALENTA, L.J. & MICHEL-BÉCHET, M. Ultrastructure and biochemistry of thyroid carcinoma. Cancer, 40:284-300, 1977.
180. VÄLIMÄKI, M. & LAMBERG, B.A. How to deal with

undetectable and low measurable serum thyroglobulin levels in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma? Acta Endocrinol., 110:487-92, 1985.

181. VAN HERLE, A.J. Circulating thyroglobulin in thyroid cancer. Prog. Endocrine Res. Therapy, 2:317-23, 1985.

182. VAN HERLE, A.J. Serum thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid carcinoma. Ann. Radiol., 20(8):743-5, 1977.

183. VAN HERLE, A.J. & ULLER, R.P. Elevated serum thyroglobulin: A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. J. Clin. Invest., 56:272-7, 1975.

184. VAN HERLE, A.J.; ULLER, R.P.; MATTHEWS, N.L.; BROWN, J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. J. Clin. Invest., 52:1320-7, 1973.

185. VAN HERLE, A.J.; VASSART, G.; DUMONT, J.E. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. I. New Engl. J. Med., 301:239-49, 1979.

186. VAN HERLE, A.J.; VASSART, G.; DUMONT, J.E. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. II. New Engl. J. Med., 301:307-14, 1979.

187. VAN NOSTRAND, D.; NEUTZE, J.; ATKINS, F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-

- differentiated thyroid carcinoma. J. Nucl. Med., 27:
1519-27, 1986.
188. VARMA, V.M.; BEIERWALTES, W.H.; NOFAL, M.M.; NISHIYAMA,
R.H.; COPP, J.E. Treatment of thyroid cancer. Death
rates after surgery and after surgery followed by
sodium iodide ¹³¹I. J. Amer. Med. Assoc., 214:1437-42,
1970.
189. VASSART, G.; REFETOFF, S.; BROCAS, H.; DINSART, C.;
DUMONT, J.E. Translation of thyroglobulin 33S messenger
RNA as a means of determining thyroglobulin quaternary
structure. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72:3839-43, 1975.
190. WEAVER, J.C.; KAMM, M.L.; DODSON, R.L. Excretion of
radioiodine in human milk. J. Am. Med. Assoc., 173:872-
5, 1960.
191. WOOLNER, L.B. Thyroid carcinoma: pathologic classification
with data on prognosis. Semin. Nucl. Med., 1:481-502,
1971.
192. YALOW, R. & BERSON, S.A. Assay of plasma insulin in human
subjects by immunological methods. Nature, 184:1648-51,
1959.
193. YOUNG, R.L.; MAZZAFERRI, E.L.; RAHE, A.J.; DORFMAN, S.G.
Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in
214 patients. J. Nucl. Med., 21:733-7, 1980.