

O DOSEAMENTO DA TIROGLOBULINA NO ESTUDO DOS DOENTES COM CARCINOMAS DIFERENCIADOS DA TIROIDEIA

E. LIMBERT, J. M. DINARÉS, M. A. SANTOS, M. M. HENRIQUES

Consulta de Endocrinologia e Laboratório de Endocrinologia do Centro de Lisboa do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

RESUMO

A fim de avaliar a importância da tiroglobulina (TG) no estudo dos doentes com tumores diferenciados da tiroideia, procedeu-se ao seu doseamento por um método imunoradiométrico em 30 controlos, 251 doentes com carcinoma diferenciado da tiroideia (233 submetidos a tiroidectomia total) e em 77 doentes com patologia tiroideia não neoplásica. Em 111 doentes com carcinoma diferenciado em remissão e sob tratamento supressivo (TSH < 5 µU/ml) a média das TG foi de 1,8 ng/ml, enquanto em 30 doentes igualmente em remissão mas sem tratamento supressivo (TSH > 30 µU/ml) a média das TG foi de 7,2 ng/ml. Em 56 doentes com evidência de tumor, os valores médios da TG foram sempre elevados, atingindo nos doentes com metastases ósseas o valor máximo de 10 457 ng/ml. A fim de definir o valor comparativo do doseamento da TG com as gamagrafias corporais, procedeu-se à realização simultânea dos dois métodos de diagnóstico em 86 doentes com carcinoma diferenciado da tiroideia (TSH > 30 µU/ml). Em 30 doentes em remissão, a TG foi detectável em 3; todas as gamagrafias foram negativas neste grupo. De 56 doentes com evidência de tumor apenas 3 tinham valores indetectáveis da TG (5,2% de falsos negativos) enquanto 8 tinham gamagrafias negativas (14,2% de falsos negativos). Nos doentes com evidência de tumor os valores da TG subiram sempre que por suspensão da medicação supressiva houve subida da TSH. Conclui-se que: 1) O doseamento da TG é um bom método para o estudo da evolução dos doentes submetidos a tiroidectomia total; 2) Os valores da TG são mais valorizáveis sob TSH elevada; 3) O doseamento da TG não permitiu a distinção entre tumores e situações não neoplásicas no pré-operatório; 4) O doseamento da TG mostrou-se um melhor índice da actividade tumoral do que as gamagrafias corporais se bem que a realização simultânea dos dois métodos se mostre superior na detecção de tecido residual funcionante do que qualquer dos métodos isolados.

SUMMARY

Thyroglobulin assay in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma

In order to evaluate the usefulness of thyroglobulin immunoradiometric assay in the follow-up of differentiated thyroid carcinomas, TG determinations were performed in 30 normal controls, 251 patients with differentiated carcinoma (233 treated by total thyroidectomy) and in 77 patients with non neoplastic thyroid disorders. In all patients with thyroid cancer in remission and under T₄ treatment (TSH < 5 µU/ml) mean TG levels was 1,8 ng/ml, while in 30 patients, after 2 weeks off T₃ (TSH > 30 µU/ml) mean TG values was 7,2 ng/ml. The average TG levels was high in all groups with evidence of tumour. Highest mean values (10 457) were seen in patients with bone metastasis. In order to compare the diagnostic value of TG determinations with whole body scans in differentiated thyroid cancer, TG, TSH and whole body scans were performed simultaneously in 86 patients who were off T₃ (TSH > 30 µU/ml). Of 30 patients in remission, TG was detectable in 3. All scans were negative. Of 56 patients with neoplastic tissue (recurrent tumour or metastases), 3 had undetectable TG levels (5,2% false negative) while 8 had negative scans (14,2% false negatives). We concluded that: 1) TG measurement is useful for the management of differentiated thyroid cancer patients who have undergone total thyroidectomy; 2) TG measurements are much more sensitive to the presence of residual thyroid tissue while off replacement therapy; 3) TG measurements are without value to distinguish malignant from benign disease before thyroidectomy; 4) TG measurements were superior in detecting recurrence of tumour or metastases than ¹³¹I scans. However, the combination of the two methods yields the highest diagnostic accuracy.

INTRODUÇÃO

A Tiroglobulina (TG) tem sido tema de numerosos estudos nos últimos vinte anos.¹⁻³ Trata-se duma glicoproteína de peso molecular 660 000 e coeficiente de sedimentação 19 S⁴ que serve de suporte à síntese e armazenamento das hormonas tiroideias.

A síntese da TG,⁵ o seu armazenamento na substância colóide⁶ e a sua secreção para o sangue⁷ dependem da acção da tirotropina hipofisária.

A partir de 1973, data em que Van Erle e colaboradores desenvolveram um método radioimunológico específico e sensível para o doseamento da TG sérica,⁸ numerosos trabalhos têm vindo a evidenciar a presença dessa glicoproteína

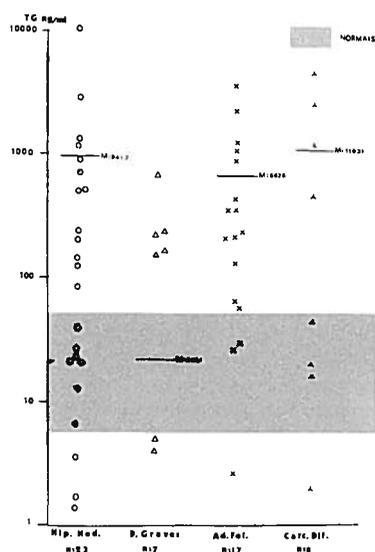


Figura 1: Tiroglobulina: valores pré-operatórios.

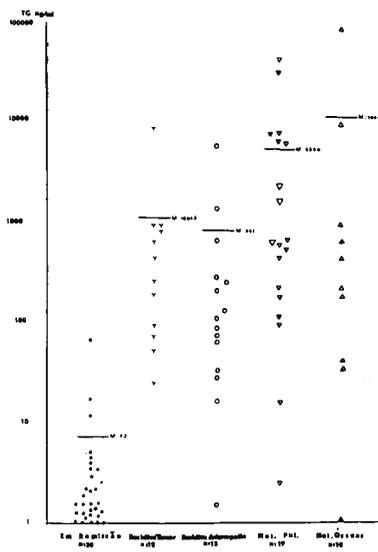


Figura 2: Tiroglobulina em carcinomas diferenciados da tiroideia.

no soro de indivíduos normais e o seu aumento em numerosas situações patológicas tiroideias nomeadamente nos carcinomas diferenciados.⁸⁻¹¹

A ausência de TG no soro, constitui poderosa evidência de que todo o tecido tiroideu foi erradicado. Este objectivo é sempre procurado quando se tratam tumores da tiroideia por tiroidectomia total. Nestas circunstâncias, o doseamento da TG tem sido considerado importante no diagnóstico de recidivas ou metástases dos tumores diferenciados da tiroideia.^{1, 12-16}

Pretendeu-se com este trabalho, baseado nas primeiras 500 determinações da TG efectuadas no Laboratório de Endocrinologia do Centro de Lisboa do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil definir:

- 1) A importância da TG como marcador tumoral na nossa população de doentes com carcinomas diferenciados da tiroideia;
- 2) O valor comparativo do doseamento da TG com as gamagrafias corporais com ¹³¹I no *follow-up* desses doentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Controlos

30 indivíduos de ambos os sexos de idades compreendidas entre 15 e 64 anos sem doença.

Doentes com carcinomas diferenciados da tiroideia

251 doentes tratados ou seguidos na consulta e Serviço de Isótopos do IPOFG entre Dezembro de 1981 e Fevereiro de 1983; 51 homens e 200 mulheres de idades compreendidas entre 9 e 75 anos com carcinomas foliculares ou papilíferos da tiroideia. Todos os doentes tiveram exame histológico sendo a classificação adoptada a da OMS.

O grupo de doentes com carcinoma diferenciado da tiroideia compreendeu:

- 1) 8 doentes no pré-operatório;
- 2) 141 doentes submetidos a terapêutica radical (tiroidectomia total *) seguida de tratamento com ¹³¹I até ao de

saparecimento da fixação e em remissão (avaliada por exame clínico, Rx do torax e esqueleto e gamagrafia corporal).

Estes doentes foram subdivididos em dois grupos:

- a) 111 doentes sob tratamento supressivo com tiroxina (TSH < 5 µUI/ml) em que a gamagrafia corporal foi efectuada com um intervalo de 1 a seis meses em relação ao doseamento da TG;
 - b) 30 doentes em que a gamagrafia corporal foi efectuada simultaneamente com o doseamento da TG e que portanto se encontravam transitariamente sem terapêutica supressiva (TSH > 30 µUI/ml).
- 3) 35 doentes com resíduos cervicais tiroideus 15 dias após tiroidectomia total *.
 - 4) 10 doentes submetidos a hemitiroidectomia e istmectomia em remissão (exame clínico e radiológico), sob tratamento supressivo (TSH < 5 µUI/ml).
 - 5) 56 doentes com recidiva do tumor a quem foi feita a paragem transitória da terapêutica supressiva para a realização de gamagrafias corporais com ¹³¹I (TSH > 30 UI/ml).

Estes doentes incluíram:

- a) 12 doentes com recidiva cervical;
- b) 15 doentes com adenopatias cervicais;
- c) 19 doentes com metástases pulmonares;
- d) 10 doentes com metástases ósseas.

Doentes com outras doenças da tiroideia

88 doentes de ambos os sexos com idades compreendidas entre 18 e 70 anos:

- 10 doentes com bócio difuso simples;
- 53 doentes com bócios nodulares (35 nódulos frios únicos com citologia negativa e 18 bócios multinodulares);
- 7 doentes com doença de Graves;
- 3 doentes com nódulos tóxicos;
- 4 doentes com hipotireoidismo primário;
- 8 doentes com carcinoma medular da tiroideia;
- 3 doentes com carcinoma indiferenciado da tiroideia.

* Corresponde à ablação deliberada de toda a tiroideia independentemente da persistência de resíduos que quase sempre se verifica.

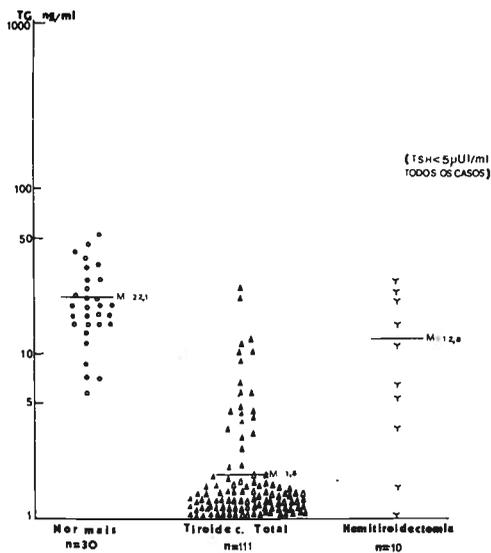


Figura 3: Tiroglobulina nos ca. dif. da tiroideia tiroidec. Total versus hemitiroidectomia.

Dos 53 doentes com bócios nodulares, 40 foram submetidos a tiroidectomia, tendo o exame histológico revelado 23 hiperplasias nodulares e 17 adenomas foliculares.

Doseamento da TG

As determinações da TG foram feitas por um método imunoradiométrico usando um *Kit* da CIS. Neste método usaram-se tubos de polistereno revestidos com um anticorpo anti-tiroglobulina humana e como marcador o mesmo anticorpo marcado com ^{125}I e purificado por cromatografia de afinidade.

Anticorpos anti TG

A determinação dos anticorpos anti-tiroglobulina foi feita por um método de hemaglutinação usando o *Kit* Thymu-T da Wellcome.

TSH

O doseamento da TSH foi feito por um método radioimunológico anteriormente descrito.¹⁷

Gamagrafias corporais

As gamagrafias corporais foram feitas 2 semanas após a suspensão da T_3 e 6 semanas após a suspensão da T_4 . Utilizou-se uma actividade standard de 2 mCi de ^{131}I sendo o exame efectuado em gamacâmara Picker 24 horas após a administração do radioiodo.

51 doentes foram recusados por terem anticorpos anti TG positivos com títulos variando entre 1/10 e 1/5.120.^{8, 18}

RESULTADOS

Doseamento da TG em normais

Em 30 indivíduos sem doença tiroideia (Fig. 3) a média dos valores da TG foi de $22,1 \pm 11,7$ ng/ml, variando os valores entre 7 e 52,9 ng/ml.

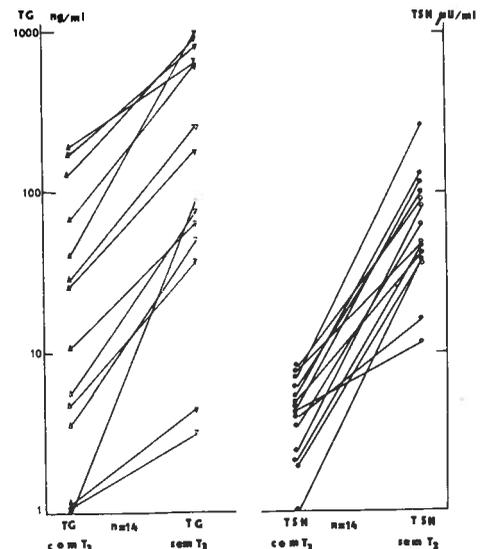


Figura 4: Tiroglobulina: Influência dos valores da TSH.

Doseamento da TG em doenças tiroideias não neoplásicas

As médias, respectivos desvios-padrão e intervalos de variação da TG em 88 doentes com doenças não neoplásicas da tiroideia estão indicadas no Quadro 1.

Doseamento da TG em doentes com carcinomas indiferenciados e medulares

Em doentes com carcinomas indiferenciados submetidos a intervenção cirúrgica a média dos valores da TG foi de $82,3 \pm 53,8$ ng/ml com uma variação de 0 a 165 ng/ml.

Em 8 doentes com carcinomas medulares submetidos a intervenção cirúrgica, a média dos valores da TG foi de $52,3 \pm 27,1$ ng/ml variando os valores entre 0 e 139,8 ng/ml.

Doseamento da TG em doentes com carcinomas diferenciados

Em 7 doentes que fizeram o doseamento da TG antes da tiroidectomia, a média dos valores da TG foi de $1.103,1 \pm 1516$ ng/ml, variando os valores entre 3 e 4447 ng/ml. Estes valores não foram significativamente diferentes dos obtidos nos doentes com hiperplasias nodulares e adenomas foliculares (Fig. 1).

Em 111 doentes submetidos a terapêutica radical, em remissão, sob tratamento supressivo a média das TG foi de $1,8 \pm 4,1$ ng/ml (Fig. 3). Destes doentes, 95 tinham valores da TG < 1 ng/ml, 12 valores > 1 e < 10 ng/ml e os restantes 4, valores entre 10 e 30 ng/ml.

Em 30 doentes submetidos a terapêutica radical em remissão, sem terapêutica supressiva (com TSH > 30 $\mu\text{U/ml}$) que fizeram simultaneamente gamagrafias corporais com 2 mCi de ^{131}I a média das TG foi de $7,2 \pm 17,7$ ng/ml, com um intervalo de variação de 1,0 a 67 ng/ml. Dois doentes com valores de 16,7 e 67 ng/ml, tinham tido metástases pulmonares fixantes consideradas curadas após a administração de 600 e 700 mCi de ^{131}I respectivamente (Fig. 2).

Em 12 doentes com recidiva de tumor no pescoço, todos tinham valores de TG elevados sendo a média de $1084,3 \pm 2295,6$ ng/ml (Fig. 2).

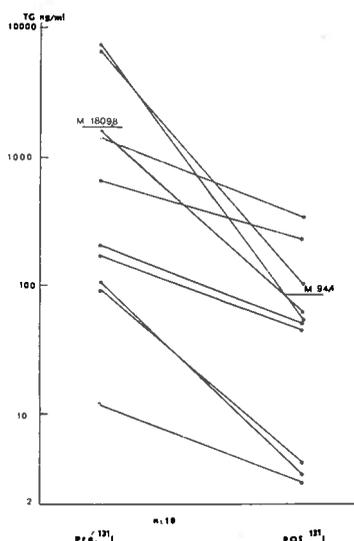


Figura 5: Carcinomas diferenciados da tireoideia. Tiroglobulina pré e pós¹³¹I.

Em 15 doentes com recidiva de adenopatias cervicais a média das TG foi de $851 \pm 1733,9$ ng/ml com um intervalo de variação de 1 a 6200 ng/ml. Neste grupo apenas um doente tinha valores indetectáveis de TG (Fig. 2).

Em 19 doentes com metástases pulmonares a média das TG foi de 5390 ± 11977 ng/ml com um intervalo de variação de 2,5 a 45.682 ng/ml, num total de 44 determinações. Neste grupo, apenas um doente tinha valores indetectáveis de TG (Fig. 2).

Em 10 doentes com metástases ósseas, a média das TG foi de 10.457 ± 27.366 ng/ml com um intervalo de variação de 0 a 92.092 ng/ml, num total de 22 determinações. Neste grupo um doente apresentava valores nulos de TG em 6 determinações sucessivas (Fig. 2).

Em 35 doentes submetidos a tireoidectomia total com fixação cervical residual do ¹³¹I, a média dos valores da TG doseada 15 dias após a intervenção cirúrgica foi de 18,6 35 ng/ml com um intervalo de variação de 1 a 359,7 ng/ml.

Em 10 doentes submetidos a hemitireoidectomia e istmectomia, em remissão clínica e sob terapêutica supressiva (TSH < 5 μ UI/ml) a média das TG foi de $12,8 \pm 8,9$ ng/ml com um intervalo de variação de 1 a 24 ng/ml (Fig. 3).

Efeito das variações da TSH sobre os valores da TG

Em 14 doentes com carcinoma diferenciado da tireoideia a quem se fez a determinação das TG antes e após estimulação pela TSH endógena induzida pela suspensão da terapêutica de supressão, verificou-se (Fig. 4): à subida da TSH correspondeu sempre uma subida da TG. Em 3 destes doentes que sob supressão tinham valores indetectáveis da TG, estes tornaram-se detectáveis sob estimulação tirotrófica. Numa destas doentes com metástases pulmonares detectadas por gamagrafia os valores subiram para 94 ng/ml.

Efeito do Tratamento com ¹³¹I sobre os valores da TG

Em 10 doentes com carcinomas diferenciados da tireoideia que fizeram tratamento com 50 a 200 mCi de ¹³¹I, as médias das TG, pré e 3 a 6 meses pós tratamento (com valores de TSH > 30 ng/ml) foram respectivamente $1809 \pm 2610,4$ ng/ml e $94,4 \pm 110,4$ ng/ml (Fig. 5).

Capacidade diagnóstica da TG em relação às gamagrafias corporais em doentes com carcinomas diferenciados da tireoideia

O Quadro 2 mostra os resultados dos doseamentos da TG e das gamagrafias corporais com 2 mCi em 86 doentes submetidos a tireoidectomia total. Verifica-se que em 30 doentes em remissão, 2 tinham valores moderadamente elevados da TG (12 e 17 ng/ml) e 1 um valor mais elevado (65 ng/ml); todos os doentes tinham gamagrafias negativas.

Em 56 doentes com evidência de doença neoplásica (tumor, adenopatias cervicais e metástases a distância), 3 tinham valores indetectáveis de TG (5,3%) enquanto 8 (14,2%) tinham gamagrafias corporais negativas.

DISCUSSÃO

Os valores elevados da TG que encontramos em doentes com patologia tireoideia não neoplásica (bócios difusos e multinodulares, doença de Graves e adenomas), estão de acordo com outros trabalhos.^{1, 10, 19} Nos casos de doença de Graves e nos bócios com valores de TSH elevados a subida da TG é facilmente explicável à luz da fisiologia.^{11, 19-20} Nos casos em que não há hiperestimulação tirotrópica a subida da TG poderá ser explicada por alterações da sua própria composição molecular, nomeadamente a hipoidiodização que condicionará um *turnover* mais rápido com conseqüente aceleração da secreção.¹⁰

O nosso estudo da TG no pré-operatório de doentes com hiperplasias nodulares, doença de Graves, adenomas foliculares e carcinomas diferenciados da tireoideia, vem confirmar a impossibilidade de distinguir os carcinomas diferenciados de outras situações patológicas antes do tratamento cirúrgico.^{14, 16, 21}

No grupo de 111 doentes em remissão submetidos a terapêutica radical (Tireoidectomia seguida de ¹³¹I) e sob terapêutica supressiva (TSH < 5 μ UI/ml), 95 tinham valores indetectáveis de TG e 12 valores inferiores a 10 ng/ml. Apenas 4 doentes (3%) tinham valores entre 10 e 30 ng/ml. Estes resultados são semelhantes a outros.²² Só o estudo evolutivo destes doentes poderá indicar o interesse prognóstico destes valores mais altos.

A comparação do grupo de doentes em remissão sob terapêutica, cuja média da TG é de $1,8 \pm 4,1$ ng/ml com outro grupo igualmente em remissão com TSH > 30 — média $7,2 \pm 17,7$, vem salientar a importância do estímulo tiro-

QUADRO 1 Tiroglobulina em doenças tiroideias não neoplásicas

Doença	N.º	Média ng/ml	DP ng/ml	Variação ng/ml
Bócio Difuso	10	45,2	49,6	12,1 a 108,8
Bócio Nodular	53 **	748,8	1 724,4	11,8 a 11 844
Doença de Graves	7	212,4	209,8	5 a 692,7
Nódulo Tóxico	3	477,7	377,2	75,7 a 983,2
Hipotiroidismo	5	1,7	1,7	1 a 3,8
Hiperplasia Nodular *	23	941,2	2 414,1	6,8 11 844
Adenoma Folicular *	17	662,6	953,5	2,7 3 676

* Diagnóstico histológico.

** 35 nódulos frios + 18 bócios multinodulares.

tropical no doseamento da TG^{20, 23-25}, factor que deve ser sempre considerado ao analisar os valores obtidos. A subida da TG é no entanto mais marcada em doentes com recidivas ou metástases, o que está também de acordo com outras observações.²² Numa doente com metástases ósseas de carcinoma folicular muito indiferenciado os valores da TG subiram de 0 para 94 ng/ml para uma subida da TSH de 5,9 para 89,2 μ UI/ml.

A importância da subida da TG sob a estimulação tirotrópica nos carcinomas diferenciados, levanta-nos dois problemas práticos importantes:

1) Maior sensibilidade e precisão da TG como marcador na avaliação da actividade desses tumores após suspensão da medicação supressiva;^{13, 24, 26-27}

2) Valorização da própria subida da TG com a subida da TSH.

Nos doentes com recidiva tumoral ou metástases regionais ou a distância observamos valores da TG muito elevados (médias 1084, 851, 5390 e 10 457 ng/ml) o que contrasta com os valores de doentes em remissão (média 7,2 ng/ml) significativamente mais baixos que os obtidos em normais.

O tratamento com iodo radioactivo, eliminando ou reduzindo tecido neoplásico funcionante induziu diminuição significativa dos valores da TG em 10 doentes. O doseamento da TG mostra pois ser um complemento importante das gamagrafias corporais na avaliação dos resultados do tratamento com ¹³¹I.

A média das TG nos doentes submetidos a hemitiroidectomia e em remissão clínica sob tratamento supressivo (12,8 \pm 8,9 ng/ml), significativamente mais alta do que a encontrada em doentes tratados da mesma forma mas sem tecido tiroideu (1,8 \pm 4,1 ng/ml) reforça a ideia de maior dificuldade no diagnóstico da reactivação da doença em doentes que conservam um lobo da tiroideia.²² Isso porque pequenas subidas dos valores que podem corresponder ao reaparecimento de tecido neoplásico se confundem mais facilmente com os valores basais. Por outro lado, é difícil diagnosticar através de gamagrafias corporais a existência de tecido neoplásico funcionante em presença de tecido tiroideu normal muito mais *ávido de iodo*. Estas duas razões esclarecem bem a vantagem do tratamento radical no aspecto de permitir mais facilmente a detecção de eventual reactivação da neoplasia.

Do doseamento da TG efectuado em 33 doentes 15 dias após tiroidectomia total, com resíduos tiroideus cervicais (gamagrafia corporal com TSH > 30 UI/ml), observou-se que 9 doentes tinham valores elevados da TG (entre 30 e 359 ng/ml), enquanto os restantes 24 apresentavam valores de TG < 10 ng/ml. Julgamos que os 9 primeiros casos correspondem a presença de tecido neoplásico enquanto os 24 restantes correspondem a resíduos de tecido tiroideu normal. Segundo este critério, o valor de TG pós-operatório terá interesse na decisão da terapêutica complementar com ¹³¹I.

Da comparação dos resultados de gamagrafias corporais com doseamento das TG feitas simultaneamente em 86 doentes, observou-se que:

Nos 30 doentes em remissão, todos tinham gamagrafias corporais negativas, enquanto 3 doentes tinham valores de TG detectáveis. Dois desses valores (12 e 17 ng/ml) poderão considerar pequenas elevações atribuíveis a inespecificidade do método.²⁸ O terceiro valor, no entanto, está acima da média dos controlos normais. Só o estudo da evolução destes casos poderá mostrar se se trata de falsos

positivos citados por vários autores^{22, 24, 29} ou antes dum primeiro sinal biológico de reactivação da doença.

Nos 56 doentes com tecido tumoral (recidiva de tumor, metástases regionais e à distância), a gamagrafia corporal foi negativa em 8 (14,2%) enquanto a TG foi baixa apenas em 3 (5,3%). A percentagem de gamagrafias negativas foi elevada sobretudo no grupo de doentes com metástases pulmonares não funcionantes (26%). Em dois destes doentes as metástases tinham fixado o radioiodo numa primeira fase, persistindo sinais de actividade (radiológicos) embora houvesse desaparecimento da fixação após vários tratamentos com ¹³¹I.

Deste modo, o doseamento da TG mostrou-se um melhor índice da actividade tumoral do que as gamagrafias corporais com ¹³¹I, o que está de acordo com outros trabalhos.^{14-15, 24, 29}

As diferenças encontradas nestes dois parâmetros de actividade dos tumores diferenciados, traduzem por certo diferenças no seu comportamento biológico:

Enquanto nuns casos o tumor capta iodo e segrega quantidades doseáveis de TG, noutros apenas capta iodo perdendo a capacidade secretora dessa glicoproteína (ou segrega uma proteína anormal). Noutros ainda as captações de iodo são indetectáveis mantendo-se a secreção da TG a níveis que permitem o seu doseamento.

Alguns autores preconizam, para o estudo destes doentes, o doseamento da tiroglobulina sob tratamento supressivo.^{26, 30} Segundo esse protocolo, as gamagrafias corporais ficariam reservadas para os doentes com valores elevados de TG. Esta metodologia, tentadora sob o ponto de vista da execução (alía ao seu baixo custo e simplicidade um incómodo mínimo para o doente e evita os inconvenientes da suspensão da medicação supressiva) mostra-se no entanto, de acordo com os nossos resultados, desaconselhável. De facto a subida da TG quando há estimulação pela TSH, torna o seu doseamento mais valorizável. Uma TG indetectável com um valor de TSH elevado é índice praticamente seguro de que não há tecido tiroideu normal nem neoplásico.

A existência de doentes com evidência de tecido tumoral e valores de TG indetectáveis mas com gamagrafias positivas mostra que a utilização simultânea dos dois meios de diagnóstico, por ser mais segura é de preferir ao doseamento isolado da TG.

O estabelecimento dum protocolo para os nossos doentes depende, no entanto da aquisição duma maior experiência com o doseamento da TG. Para tumores de crescimento lento como os tumores diferenciados da tiroideia, só a evo-

QUADRO 2 Tiroglobulina e gamagrafias corporais. Valor diagnóstico

	Falso (+)		Falso (-)		Falso (+)		Falso (-)	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Em remissão	30	3	3	10	0	0	0	0
Rec. Tumor	12	12	0	0	12	0	0	0
Rec. Adenopatia	15	14	0	1	6,6	13	0	2
Met. Pulmonares	19	18	0	1	5,5	15	0	4
Met. Ósseas	10	9	0	1	10	8	0	2
Totais	56	53	0	3	5,3	48	0	8

lução dos casos ao longo dos anos poderá vir a indicar o significado prognóstico de pequenas elevações da TG observadas em doentes aparentemente em remissão.

BIBLIOGRAFIA

1. LO GERFO, P.; COLACHIO, T.; D. e FIEND, C.: Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *JAMA* 1979; 241: 923.
2. UI, N.: 1974. Synthesis and Chemistry of iodoproteins. Handbook of Physiology. Section 7, Vol. 3 - Edit. by R. O. Greep, E. B. Astwood. Washington, DC. *American Physiological Society*, Page 55-79
3. VAN HERLE, A. J.; VASSAN, G. e DUMONT, J. E: Control of thyroglobulin synthesis and secretion (2.nd of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 307.
4. EDELPOCH, H.: The structure of thyroglobulin and its role in iodination Recent Prog. Horm. Res. 1965; 21: 1.
5. DE NAYER, PH.: Effects of TSH at the translational level in thyroid protein synthesis *Mol Cell Endocrinol.* 1978; 10: 81.
6. EKHMOLM, R.; ENGSTROM, G. e ERICSON, L.E.: Exocytosis of protein into the thyroid follicle lumen: an early effect of TSH *Endocrinol.* 1975; 97: 337.
7. FEENEY, L. e WISSIG, S. L.: A biochemical and radioautographic analysis of protein secretion by thyroid lobes incubated in vitro. *J. Cell. Biol.* 1972; 53: 510.
8. VAN HERLE, A. J.; ULLER, R. R.; MATHEWS, N. L. e BROWN, J.: Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 1320.
9. PACINI, F.; PINCHERA, A.; GUIANI, C.; GRASSO, L.; DOVERI, F. e BASCHIERI, L.: Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J. Endocrinol Invest.* 1980; 3: 283.
10. PEZZINO, V.; VIGNERI, R.; SQUATRITO, S.; FILETTI, S.; CAMUS, M. e POLOSA, P.: Increased serum thyroglobulin levels in patients with non toxic goiter. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1978; 46: 653.
11. VAN HERLE, A. J.; CHOPRA, I. J.; HERSHMAN, J. M. e HORNABROOK, R. W.: Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1976; 43: 512.
12. LO GERFO, P.; COLACHIO, D.; STILLMAN, T. e FEIND, C.: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet.* 1977; 1: 881.
13. PACINI, F.; PINCHERA, A.; GIANI, C.; GRASSO, L.; DOVERI, F. e BASCHIERI, L.: Serum thyroglobulin concentrations and ¹³¹I whole body scans in the diagnosis of metastasis from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy). *Clin. Endocrinol.* 1980; 13: 107.
14. SHLOSSBERG, A. H.; JACOBSON, J. C. e IBBERTSON, H. K.: Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1979; 10: 17.
15. TANG FUI, S. C.; HOFFENBERG, R.; MAISEY, M. N. e BLACK, E. G.: Serum thyroglobulin concentrations and whole body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Br. Med. J.* 1979; 2: 298.
16. VAN HERLE, A. J. e ULLER, R. P.: Elevated thyroglobulin: A marker of metastasis in differentiated thyroid carcinomas. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 272.
17. NUNES, M. C.; SANTOS, M. A. e SOBRINHO, L. G.: O valor do doseamento da TSH sérica em tiroidologia clínica. *Jornal do Médico.* 1977; 94: 12.
18. SCHNEIDER, A. B. e PERVOS, R.: Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978; 47: 126.
19. TORRIGIANI, G.; DONIACH, D. e ROITT, I. M.: Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1969; 29: 305.
20. ULLER, R. P.; VAN HERLE, A. J. e CHOPRA, I. J.: Comparison of alterations in circulating TG, T₃ and T₄ in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) TSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 37: 741.
21. SCHNEIDER, A. B.; FAVUS, M. J.; ATACHURA, M. E.; ARNOLD, J. E.; YUN RIO, U.; PINSKY, S.; COLMAN, M.; ARNOLD, M. J. e FROHMAN, A.: Plasma thyroglobulin in detecting carcinoma after childhood head and neck irradiation. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86: 29.
22. SCHLUMBERGER, M.; FRAGU, P.; PARMENTIER, C. e 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. (Cop.)* 1981; 98: 215.
23. SCHLUMBERGER, M.; CHARBORD, P.; FRAGU, P.; LUMBROSO, J.; PARMENTIER, C. e TUBIANA, M.: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastasis of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum TSH levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 513.
24. SCHNEIDER, A. B.; LINE, B. R.; GOLDMAN, J. M. e ROBBINS, J.: Sequential serum thyroglobulin determinations, ¹³¹I scans and ¹³¹I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 53: 1199.
25. UNGER, J.; VAN HEVVERSWIYN, D.; DECOSTER, C.; MOCKEL, J.; CANTRAINE, F. e VAN HERLE, A.: Thyroglobulin and thyroid hormone release after IV administration of bovine TSH in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 51: 1980.
26. CHARLES, M. A.; DODSON, L. E.; WALDECK, N.; HOFELDT, F.; GHAED, N.; TELEPAK, R.; OWNBEY, J. e BURSTEIN, P.: Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well differentiated thyroid carcinoma. *Am. J. Med.* 1980; 69: 401.
27. ECHENIQUE, R. L.; KASI, L.; HAYNIE, T. P.; GLENN, H. J.; SAMAN, N. A. e HILL, C. S.: Clinical evaluation of serum thyroglobulin levels and ¹³¹I scans in post therapy patients with differentiated thyroid carcinoma: concise communication. *J. Nucl. Med.* 1982 23: 235.
28. HENGST, K.; MIELICH, R.; HOSSDORF, TH. e WAGNER, H.: Measurement of serum thyroglobulin concentration in follow-up examination of patients with carcinomas during 3 Years. 3rd. International Thyroid Symposium - Innsbruck. *Acta Endocrinol. (Cop.), Supplementum.* 1983; 252: 64.
29. BRIDGMAN, M. C.; COOPER, R. A.; REEVE, T. S.; STIEL, J. N.; WILMSHURTS, E.G. e WISEMAN, J.: Evaluation of serum Tg levels in the follow-up of thyroid cancer following ablative therapy. a) STOLKIG, J. R. e NAGATAKI, S. (ed.) «Thyroid Research XIII», Proceedings of the VIII International Thyroid Congress, Sidney Australia, February 1980, Australian Academy of Science, Camberra, page 483; b) Abstract 182 — VIII International Thyroid Congress, Sidney 1980.
30. SCHLUMBERGER, M.; FRAGU, P.; GARDET, P.; PARMENTIER, C. e TUBIANA, M.: Thyroglobulin assay in the follow-up of 245 patients with differentiated thyroid carcinoma. 3rd. International Thyroid Symposium - Innsbruck. *Acta Endocrinol. (Cop.) Supplementum.* 1983; 252: 63.

Pedido de Separatas: E. Limbert

Consulta de Endocrinologia
 Instituto Português de Oncologia
 1093 Lisboa CODEX
 Portugal.