

*Pedro Wesley S. Rosário
Ludmilla David Cardoso
Tales Alvarenga Fagundes
Álvaro Luís Barroso
Eduardo Lanza Padrão
Leonardo Lamego Rezende
Saulo Purisch*

*Departamento de Tireóide do
Serviço de Endocrinologia e
Metabologia e Serviço de Medicina
Nuclear da Santa Casa de Belo
Horizonte, Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 05/03/04
Revisado em 01/06/04
Aceito em 23/06/04*

RESUMO

Este estudo avaliou a tireoglobulina (Tg) sérica dosada em hipotireoidismo em 207 pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide tratados com tireoidectomia total e ablação com radioiodo e anticorpos anti-Tg indetectáveis. O estadiamento da doença foi definido pelo exame clínico, Tg estimulada, varredura com radioiodo pré e/ou pós-terapia ablativa e outros métodos de imagem (RX, US, TC e varredura com sestamibi). O intervalo médio desde a terapia inicial foi de 2,3 anos. Dos pacientes, 153 (74%) não apresentavam doença evidente, 34 (16,4%) tinham metástases (Mt) cervicais ou mediastinais e 20 (9,6%) Mt distantes. O valor de 1ng/ml da Tg foi o que melhor discriminou pacientes com e sem doença aparente, com 100% de sensibilidade para Mt distantes, 88,2% para doença em leito tireoidiano ou linfonodos e especificidade de 88,8% para Mt de qualquer natureza, e 74,8% considerando apenas Mt distantes. Dos pacientes com Tg \leq 1ng/ml, 2,8% apresentavam Mt cervicais. Doença cervical ou mediastinal representou 26% dos casos com valores de Tg entre 1 e 5ng/ml. Tg entre 5 e 10ng/ml foi associada a Mt distantes em 14,2% dos casos, os demais apresentavam Mt linfonodais. Mt distantes foram diagnosticadas em 51,3% dos pacientes com Tg $>$ 10ng/ml. Sugerimos a necessidade de US cervical mesmo em pacientes com Tg \leq 1ng/ml; que pacientes com Tg $<$ 5ng/ml sejam investigados apenas com US cervical e TC de mediastino; e que a terapia empírica fique reservada aos casos com Tg no mínimo $>$ 5ng/ml. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:480-486)**

Descritores: Tireoglobulina; Carcinoma de tireóide; Seguimento

ABSTRACT

Revisiting Serum Thyroglobulin in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma.

This study analyzed serum thyroglobulin (Tg) during hypothyroidism in 207 patients with differentiated thyroid carcinoma treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation and undetectable anti-Tg antibodies. Disease staging was defined by clinical examination, stimulated Tg, pre- and post-ablative radioiodine scanning, and other imaging methods (X-Ray, US, CT and MIBI-scan). The average interval from initial therapy was 2.3 years. 153 patients (74%) had no evident disease, 34 (16.4%) presented neck/mediastinal disease, and 20 (9.6%) had distant metastases (Mt). The best cut-off for Tg was 1ng/ml, showing 100% sensitivity for distant Mt and 88.2% for local recurrence or lymph node Mt, and 88.8% specificity for any Mt and 74.8% for distant Mt. In patients with Tg $<$ 1ng/ml, 2.8% showed cervical lymph nodes Mt. Cervical or mediastinal disease were 26% of cases with Tg between 1 and 5ng/ml. Tg from 5 to 10ng/ml was associated to distant Mt in 14.2% of the cases and others showed lymph nodes Mt. In patients with Tg $>$ 10ng/ml, 51.3% presented distant Mt. We suggest the need for neck US even in cases with Tg $<$ 1ng/ml. In addition, patients with Tg levels $<$ 5ng/ml should be investigated by neck US and medi-

astinal CT only, and empirical therapy should be limited to patients with a minimum Tg level >5ng/ml. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:480-486)

Keywords: Thyroglobulin; Thyroid carcinoma; Follow-up

NO SEGUIMENTO DOS PACIENTES com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT) após a terapia inicial, a tireoglobulina sérica (Tg) é um excelente método na separação daqueles com e sem doença (1-5). A ablação dos remanescentes tireoideanos após a tireoidectomia total incrementa a sua especificidade (2). A sensibilidade da Tg, na ausência da interferência de anticorpos anti-tireoglobulina (TgAc) (6), é maior quando dosada após estímulo com TSH recombinante (4,7) ou em hipotireoidismo com TSH superior a 25-30mUI/l (1-5), sendo dispensáveis exames adicionais em pacientes de baixo risco com Tg estimulada indetectável, segundo um recente consenso (7).

Devemos considerar algumas limitações no seguimento com a Tg sérica. Alguns pacientes podem permanecer com restos tireoidianos normais, mesmo após uma dose terapêutica de iodo 131, que também são estimulados pelo TSH elevado, apresentando Tg detectável mesmo sem doença evidente (2,3,5,7). Além disso, resultados falso-negativos da Tg podem ocorrer em metástases muito pequenas ou linfonodais (3,5,8-13). Devemos ressaltar que a propedêutica para os pacientes com Tg detectável geralmente não distingue aqueles com maior probabilidade de metástase distantes daqueles com provável doença cervical apenas, que necessitariam de menor investigação.

O objetivo deste estudo foi avaliar a Tg em hipotireoidismo após o tratamento inicial, enfatizando a sua sensibilidade como método isolado, a especificidade, na tentativa de poupar indivíduos sem evidência de doença de uma propedêutica e até mesmo tratamentos desnecessários, e a racionalização da investigação, separando pacientes com maior probabilidade de metástases distantes daqueles com provável doença cervical apenas.

PACIENTES E MÉTODOS

Avaliamos retrospectivamente 207 pacientes (166 mulheres e 41 homens, idade de 21 a 81 anos (média de 40,2 anos e mediana de 42,3 anos) com carcinoma diferenciado de tireóide (carcinoma papilífero em 151, folicular em 43 e Hurthle em 13), com estadiamento inicial, segundo a classificação de DeGroot (15), I

(tumor restrito à tireóide) em 104, II (linfonodos metastáticos) em 52, III (invasão além da cápsula tireoideana) em 25 e IV (metástases distantes) em 26. Todos foram tratados com tireoidectomia total e ablação com iodo 131 (100mCi ou mais) e atendidos na Santa Casa de Belo Horizonte até dezembro de 2003, com anticorpos anti-tireoglobulina (TgAc) indetectáveis. Avaliamos a tireoglobulina (Tg) após a suspensão de levotiroxina e elevação do TSH para valores >25mUI/l, o estadiamento atual foi definido pelo exame clínico, Tg, varredura com radioiodo pré e/ou pós-terapia ablativa e outros métodos de imagem (radiografia, ultra-som, tomografia e varredura com sestamibi) com confirmação histológica em casos selecionados. O intervalo entre a terapia inicial e esta avaliação variou de 6 a 72 meses, média de 2,3 anos, com seguimento posterior de, no mínimo, 1 ano. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da instituição.

Para dosagem da Tg e realização da varredura com radioiodo, a terapia com levotiroxina foi suspensa por 4 semanas (nas 2 primeiras semanas, os pacientes recebiam triiodotironina) e prescreveu-se uma dieta hipoiódica nas 2 semanas anteriores à varredura. A opção por este preparo baseou-se no maior custo do TSH recombinante, que também é eficaz na geração da Tg (4,7,9,16) e para realização da varredura com radioiodo (4,16-18).

Dosagem da Tireoglobulina Sérica

Tg foi determinada por ensaio imunorradiométrico (ELSA-hTG, CIS bio international, France) com sensibilidade funcional de 0,8ng/ml, precisão intra-ensaio de 6,6, 3,3 e 2,4% para valores de 4,9, 100,8 e 263,7ng/L, respectivamente, e precisão inter-ensaio (intervalo de 2 meses) de 8, 6,9 e 5,1% para valores de 4,9, 223,2 e 312,9ng/L, respectivamente. Seguindo a recomendação da NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) (19), estabelecemos o valor de referência em nossa população normal eutireoideana que foi de 3 – 42ng/ml. TgAc foram medidos usando um ensaio quimiluminescente (*Chemiluminescent ICMA*, Nichols *Institute Diagnostic*, San Juan Capistrano, CA), com limite de detecção de 1IU/mL, precisão intra- e inter-ensaio de 8,7 e 5,9% para valores de 2 a 40IU/mL (valores fornecidos pelo fabricante) e valor de referência até 2IU/ml.

Métodos de Imagem

Varredura de corpo inteiro foi realizada com dose traçadora de 5mCi de iodo 131 após suspensão de levotiroxina e prescrição de dieta hipoiódica durante duas semanas antes do exame. Imagens anteriores e

posteriores de corpo inteiro foram obtidas 72h após a administração do radioiodo. Varredura pós-dose foi realizada sete dias após a dose ablativa (100mCi a 200mCi), seguindo o mesmo procedimento anterior. Os resultados foram classificados como negativo, captação cervical (leito tireoidiano ou ectópica), mediastinal e metástases distantes. Outros métodos de imagens usados para definir o estadiamento da doença foram o ultra-som cervical, radiografia e tomografia de tórax e mediastino, radiografia e cintilografia óssea e varredura com sestamibi. A opção pelo sestamibi e não pelo Fluor-Desoxi-Glicose para os casos com varredura negativa levou em consideração a disponibilidade e menor custo do primeiro (20).

Estatística

Curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) foi usada para determinar o valor de Tg que melhor discriminou pacientes com e sem doença aparente (21).

RESULTADOS

Dos 207 pacientes avaliados, 153 (74%) não tinham doença aparente pelos diferentes métodos complementares, 34 (16,4%) apresentavam carcinoma residual ou metástases linfonodais (recidiva em leito tireoidiano em 5, linfonodos cervicais em 32 e medi-

astinais em 8) e 20 (9,6%) tinham metástases distantes (pulmonares em 18, ósseas em 8, sistema nervoso central em 3 e hepáticas em 2).

Sensibilidade e Especificidade da Tg Sérica (tabela 1 e tabela 2)

A especificidade da Tg dosada em hipotireoidismo foi 100%, 91,5% e 88,8% para valores de corte de 5ng/ml, 2ng/ml e 1ng/ml, respectivamente. A sensibilidade para carcinoma residual em leito tireoidiano ou linfonodos metastáticos foi de 70,6%, 79,4% e 88,2%, considerando os valores anteriores de Tg. Para metástases distantes, a sensibilidade foi de 100% com valor de corte de 5ng/ml e 95% com 10ng/ml. Analisando sensibilidade e especificidade, o valor de Tg de 1ng/ml foi o que melhor discriminou os pacientes com e sem doença aparente (figura 1).

Valor Preditivo da Tg Sérica

Dos pacientes com Tg menor ou igual a 1ng/ml, 2,8% apresentavam doença evidente, sendo linfonodos cervicais nestes casos. Em oposição, recorrência em leito tireoideano ou metástases linfonodais foram diagnosticadas em 26% dos pacientes com valores de Tg entre 1 e 5ng/ml. Tg entre 5 e 10ng/ml foi associada a metástases distantes em 14,2% dos casos, com os demais apresentando doença cervical ou mediastinal. Metástases distantes foram detectadas em 51,3% dos

Tabela 1. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da tireoglobulina sérica durante hipotireoidismo para metástases de qualquer natureza (loco-regional e distantes).

Valor de corte da Tg (ng/ml)	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo *	Valor Preditivo Negativo **
1	92,6%	88,8%	74,6%	97,1%
2	87%	91,5%	78,3%	95,2%
5	81,4%	100%	100%	93,8%
10	68%	100%	100%	90%

* Probabilidade pré-teste de doença na população estudada 26%.

** Probabilidade pré-teste de ausência de doença na população estudada 74%.

Tabela 2. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da tireoglobulina sérica durante hipotireoidismo para metástases distantes.

Valor de corte da Tg (ng/ml)	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo *	Valor Preditivo Negativo **
1	100%	74,8%	29,8%	100%
2	100%	78,6%	33,3%	100%
5	100%	87,1%	45,4%	100%
10	95%	90,3%	51,3%	99,5%

* Probabilidade pré-teste de metástases distantes na população estudada 9,6%.

** Probabilidade pré-teste de ausência de metástases distantes na população estudada 90,4%

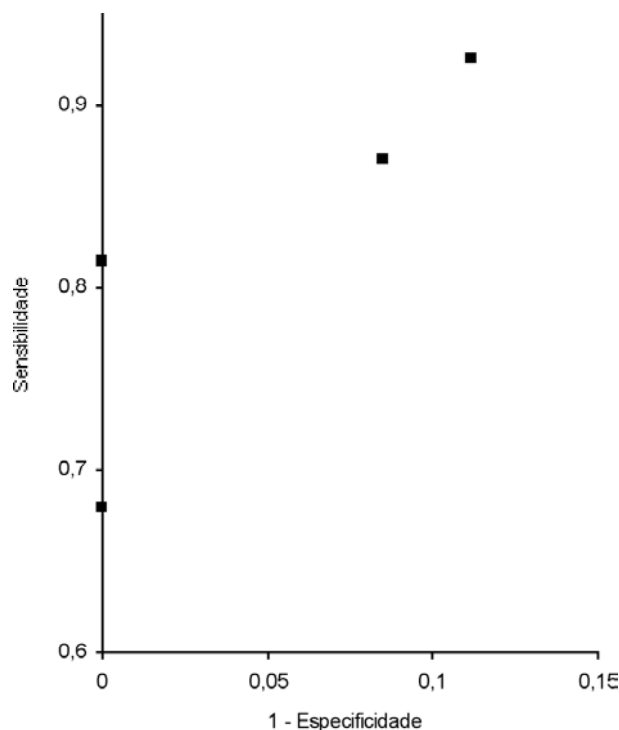


Figura 1. Sensibilidade e especificidade da Tg estimulada com diferentes valores de corte (10, 5, 2 e 1ng/ml), considerando recorrência ou persistência de doença de qualquer natureza.

pacientes com Tg maior que 10ng/ml (figura 2).

DISCUSSÃO

Com a melhora no limite de detecção dos ensaios da Tg, a sensibilidade deste marcador incrementou consideravelmente (1,3). Excluindo a interferência de TgAc (6), usando um ensaio de alta sensibilidade e realizando a dosagem com TSH elevado (1-5), uma Tg indetectável torna improvável a presença de doença (3,5). Isso levou à recente recomendação de que métodos adicionais sejam dispensados se, após estímulo com TSH recombinante, a Tg for menor que 2ng/ml em pacientes de baixo risco após a terapia inicial (7). Nesta série, mesmo em hipotireoidismo, usando um ensaio sensível, a Tg (corte de 1ng/ml) falhou em detectar 11% dos casos de metástases linfonodais. E, tomando o valor de corte de 2ng/ml, seriam 20%. Mesmo considerando exclusivamente pacientes de baixo risco, 7,8% dos pacientes com Tg menor que 2ng/ml após TSH recombinante apresentavam doença cervical no estudo de Robbins e cols. (9), e Torlontano e cols. (11) também encontraram metástases para linfonodos cervicais em 3% dos pacientes de baixo risco com Tg inferior a 1ng/ml após estímulo

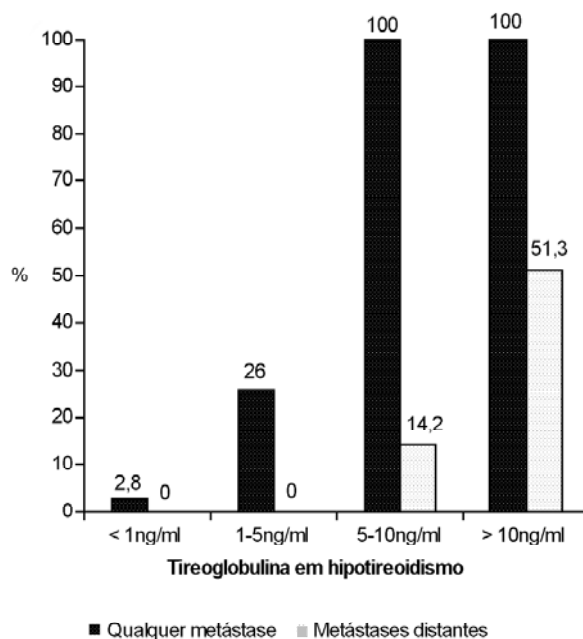


Figura 2. Correlação entre o valor da Tg sérica estimulada e a presença de metástases.

com TSH recombinante. Outras publicações confirmam a limitação da Tg isoladamente no diagnóstico de recidiva de CDT, sobretudo recorrência cervical. Frasoldati e cols. (8) encontraram 43,2% dos casos de recidiva no pescoço com Tg menor que 2ng/ml em hipotireoidismo. Outro estudo confirma a limitação da Tg para doença loco-regional, apresentando 34% de falso-negativo com valor de corte de 2ng/ml (12). A falha da Tg estimulada em detectar recidiva cervical é relativamente alta para que ela seja usada isoladamente no seguimento dos pacientes com CDT. Como a varredura diagnóstica tem uma sensibilidade limitada para metástase cervical (4,7,8,10-12,22), não parece interessante sua recomendação nos pacientes com Tg estimulada menor que 1ng/ml (7,10,11,14). Em oposição, o US tem grande sensibilidade na identificação destas metástases (8,10-12,14,22) e, nesta série, os casos com Tg indetectável foram detectados com este método, além de ser mais acessível, de menor custo e não exigir preparo como a varredura com radioiodo. Por isso a combinação com US cervical nos casos com Tg indetectável parece ideal ao invés da Tg isoladamente ou combinada à varredura (8,10-12,14), mesmo em pacientes de baixo risco (11,14).

Para metástases distantes, a Tg em hipotireoidismo apresenta elevada sensibilidade (2-5,7,23). Todos os pacientes deste estudo apresentaram Tg maior que 5ng/ml (sensibilidade 100%), e 95% tinham valores maiores que 10ng/ml. Haugen e

cols. (4) também encontraram 100% de sensibilidade com a Tg de 5ng/ml para metástases extracervicais. Na maior série apresentada de metástases distantes de CDT, a totalidade dos casos apresentava Tg superior a 5ng/ml após a suspensão de levotiroxina e a imensa maioria com valores maiores que 10ng/ml (3,5,23). Quando consideramos a Tg dosada após estímulo com TSH recombinante, o corte de 2ng/ml tem sido o proposto com sensibilidade para lesões distantes próxima a 100% (4,7,9). Assim, considerando a raridade da ocorrência de metástases distantes com Tg em hipotireoidismo menor que 5ng/ml ou após TSH recombinante menor que 2ng/ml, estes pacientes podem ser poupados de uma propedêutica extensa e cara e de métodos de avaliação de corpo inteiro. A investigação poderia limitar-se ao US cervical, exame sensível e vantajoso para este fim, e possivelmente TC de tórax.

Se, por um lado, a sensibilidade da Tg é incrementada quando reduzimos o valor de corte, por outro aumenta-se o número de pacientes sem doença aparente que são submetidos à propedêutica, muitas vezes de alto custo, por apresentarem Tg positiva. Isso é mais proeminente quando se avalia um grupo de baixo risco, onde a grande maioria não apresenta persistência ou recorrência da doença. Em populações com alta probabilidade de apresentar recidiva ou doença residual, o impacto é menor. Nesta série em que a doença estava presente em 26% dos casos, para um valor detectável de Tg, foi encontrado 74,6% de valor preditivo positivo (VPP), portanto poucos pacientes sem doença foram abordados. Em consonância, Robbins e cols. (16), estudando duas populações, uma avaliada após suspensão de levotiroxina e outra com TSH recombinante, em que a doença estava comprovadamente presente em 45% e 51%, respectivamente, demonstraram que o VPP da Tg com corte de 2ng/ml foi 95% e 87%, respectivamente, excluindo os casos indefinidos. O mesmo autor, em outra publicação (9), encontrou um VPP de 84% para Tg de 2ng/ml após TSH recombinante no subgrupo não baixo risco, onde a doença estava presente em 60% dos pacientes. Porém, a proporção de pacientes sem doença evidente que são investigados quando se avalia grupos de baixo risco, consequentemente com menor probabilidade de doença, é maior e merece destaque. Em uma revisão de 8 estudos com 784 pacientes de baixo risco e Tg em uso de levotiroxina < 2ng/ml (7), a presença de doença foi tão incomum (7,39%) que, mesmo com corte de 2ng/ml para Tg estimulada por TSH recombinante, o VPP foi de apenas 36%. Em outro estudo (24) em

que apenas 9/256 pacientes apresentavam recorrência, mesmo com valores de corte de 5 e 10ng/ml, o VPP foi de 42 e 53%, respectivamente. Significa dizer que, em grupo de pacientes com baixa probabilidade de doença, serão investigados muitos mais indivíduos sem a doença que casos com recorrência, especialmente com a adoção de pontos de corte baixos para Tg. Portanto, é fundamental o conhecimento da probabilidade de doença antes de estabelecer o valor de corte, já que isto resulta na população normal que será desnecessariamente investigada. Apesar da propedêutica nesta situação ser relativamente isenta de risco, o custo dos métodos de imagem e do TSH recombinante faz com que um diagnóstico de doença saia a um elevado preço se investigar sistematicamente pacientes com baixa probabilidade de doença com valores cada vez menores de Tg.

Outro aspecto relevante é o tratamento de pacientes com Tg positiva e varredura negativa sem outra evidência de metástase. Considerando valores baixos de Tg como positivo, submete-se ao custo e risco de um tratamento com radioiodo muitos pacientes sem doença. Por isso, enfatiza-se a necessidade de se respeitar um corte de Tg com uma elevada especificidade e VPP, para que pacientes sem doença não sejam expostos ao risco do tratamento. Neste estudo, 5ng/ml obteve 100% de especificidade. Nos dados apresentados por Tenenbaum e cols. (25), 11% dos pacientes com Tg em hipotireoidismo menor que 5ng/ml tinham captação ectópica na varredura pós-dose, 24% nos que tinham Tg entre 6 e 15ng/ml e 46% naqueles com valores maiores que 15ng/ml. Somente 3,5% dos pacientes com Tg estimulada detectável inferior a 10ng/ml evoluíram com metástases aparentes em outro estudo (26). Na série de Mazzaferrri e Kloss (27), dos casos com Tg estimulada menor que 5ng/ml somente 14% apresentaram captação ectópica na varredura pós-dose ablativa (metástase linfonodal), entre 5 e 15ng/ml 30% (linfonodos em todos) e acima de 15ng/ml 40% apresentaram captação ectópica correspondente a metástases linfonodais e 26% a metástases distantes. O valor de Tg de 10ng/ml é o recomendado e aceito atualmente para terapia empírica com altas doses de iodo, mesmo com varredura negativa por alguns autores (4,5,26,28-30). Apesar dos possíveis benefícios para os casos com doença, reduções neste valor devem ser feitas com cautela, pelo risco de exposição dos casos sem doença ao tratamento. Para Tg após TSH recombinante, mesmo sem outra evidência de doença, um valor superior a 5ng/ml constituiria uma indicação

de tratamento empírico com radioiodo (4,28).

CONCLUSÕES

Sugerimos, para racionalização dos custos e não exposição de muitos pacientes sem doença a procedimentos desnecessários sem comprometer a detecção dos casos com recorrência, que valores menores que 5ng/ml em hipotireoidismo sejam investigados apenas com US cervical e possivelmente TC de tórax, e que procedimentos invasivos ou tratamento empírico sejam reservados aos casos com Tg maior que 10ng/ml em hipotireoidismo, valores em que praticamente não encontramos pacientes sem doença. Novos estudos são necessários para confirmar a nossa observação de uma especificidade de 100% mesmo com 5ng/ml, o que poderia redefinir o valor da Tg que, isoladamente, constitui indicação para tratamento. Por outro lado, mesmo os pacientes com Tg estimulada indetectável devem ser investigados com US cervical, mas dispensam a varredura com radioiodo.

REFERÊNCIAS

1. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. **Thyroid** 1999;9:435-41.
2. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:98-105.
3. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Endocrinol** 1998;138:249-52.
4. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3877-85.
5. Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-306.
6. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Gutler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1121-7.
7. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1433-41.
8. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D,

Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Cancer** 2003;97:90-6.

9. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by self, to monitor for residual thyroid carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3242-7.
10. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3668-73.
11. Tortolano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. **Eur J Endocrinol** 2003;148:19-24.
12. Rosário PS, Fagundes TA, Ribeiro Maia FF, Messias Franco AH, Figueiredo MB, Purisch S. Ultrasonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. **J Ultrasound Med** 2004 (in press).
13. Muller-Gartner HW, Schneider C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer. **Cancer** 1988;61:976-81.
14. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas D, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. **Eur J Endocrinol** 2004;150:105-12.
15. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:414-24.
16. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:619-25.
17. Giovanni V, Arianna LG, Antonio C, Francesco F, Michele K, Giovanni S, et al. The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;56:247-52.
18. Durski JM, Weigel RJ, McDougall IR. Recombinant human thyrotropin (rTSH) in the management of differentiated thyroid cancer. **Nucl Med Commun** 2000;21:521-8.
19. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry - Professional Association. 2002. 125 pages. <http://www.nacb.org>
20. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:469-92.
21. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. **Science** 1988;240:1285-93.
22. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated

- on for thyroid cancer. **Thyroid** **1995**;5:25-8.
23. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. **J Nucl Med** **1996**;37:598-605.
 24. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:1107-11.
 25. Tenenbaum F, Corone C, Schlumberger M, Parmentier C. Thyroglobulin measurement and postablative iodine-131 total body scan after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma in patients with no evidence of disease. **Eur J Cancer** **1996**;32A:1262.
 26. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? **J Clin Endocrinol Metab** **2000**;85:175-8.
 27. Mazzaferri EL, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** **2001**;86:1447-63.
 28. Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. **Oncology** **1999**;13(suppl. 11A):391-442.
 29. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. **Thyroid** **1997**;7:273-6.
 30. Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulins with radioiodine. A magic bullet or a shot in the dark? **J Clin Endocrinol Metab** **1995**;80:1485-7.

Endereço para correspondência:

Pedro Wesley Souza Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa
Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av. Francisco Sales 1111, 5^o andar, Ala D
30150-221 Belo Horizonte, MG
Fax: (31) 3213-0836
e-mail: cepcem.bhz@terra.com.br