



unab

Universidad Autónoma de Bucaramanga

POSGRADOS

VIGILADA MINEDUCACIÓN





Rendimiento diagnóstico de la detección de tiroglobulina del lavado de la aguja del aspirado de lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral combinado con el BACAF en pacientes con antecedente de tiroidectomía total por cáncer de tiroides en un centro medico de alta complejidad.

Gloria Stephanie Acevedo Duarte

Médico Residente aspirante al título de Radióloga.

Universidad autónoma de Bucaramanga

Oscar Fabián Valdivieso Cárdenas

Médico Radiólogo, profesor asociado UNAB

Director del proyecto de Grado

Juan Carlos Uribe Caputti

Codirector y asesor epidemiológico, profesor asociado UNAB.

Coordinador académico

Universidad autónoma de Bucaramanga

Diciembre 13 del 2022

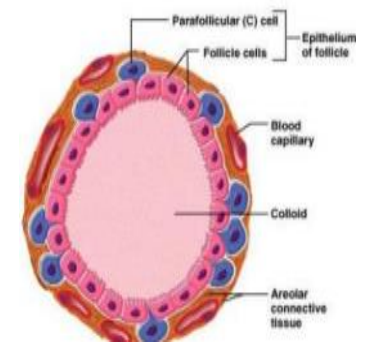


1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- El CA de tiroides constituye la neoplasia endocrinológica mas común a nivel mundial. 90% CDT (1).
- Incidencia que viene en aumento con el paso de los años (1,2).
- Buen pronostico, baja letalidad con una recurrencia a nivel cervical entre 5 – 30% de los casos (1,2,3).
- Importancia del seguimiento posquirúrgico posterior al tratamiento inicial.
- Objetivo detectar precozmente la recurrencia de la enfermedad en pro de realizar un tratamiento oportuno (3,4).
- Sospecha inicial : *Ecografía de cuello*.
- Confirmación de hallazgos ecográficos sospechosos de malignidad: *Cito PAAF* (Estudio citológico por aspiración con aguja fina) (5,6). Limitantes practicas y metodológicas repercuten en el rendimiento diagnostico. S: 60-85% . Especificidad (80%)(6,7,8).
- Utilidad de la Tiroglobulina en el lavado de la aguja fina de aspiración. S: 93-100% . En la actualidad se considera marcador de recidiva tumoral (3,5,7,9)

2. MARCO TEORICO:

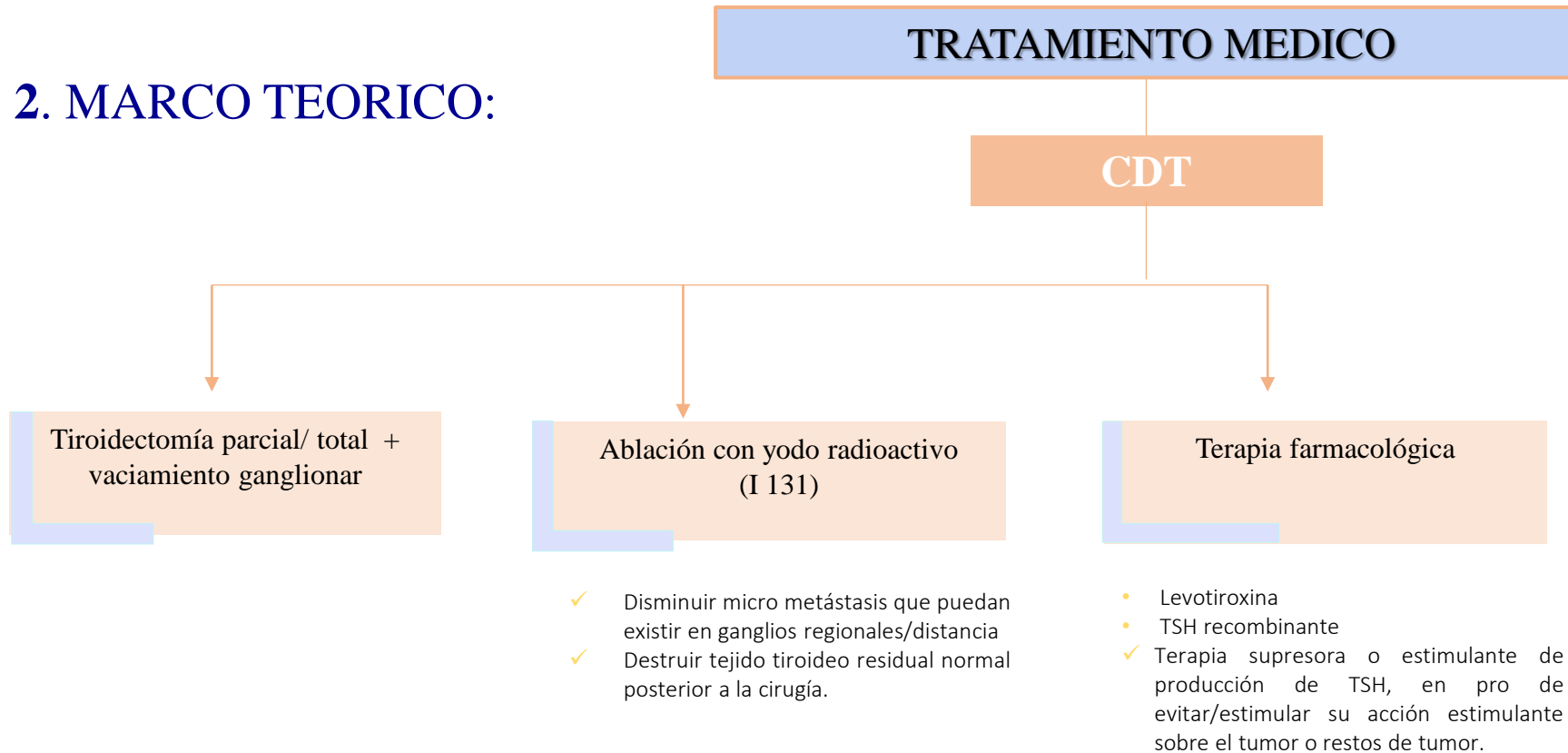
- ✓ El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrinológica mas común en el mundo, correspondiendo al 6to cáncer mas frecuente en la población general, el 5to en frecuencia entre las mujeres (1).
- ✓ El quinto cáncer más común en población santandereana y el segundo entre las mujeres, después del cáncer de mama (2).
- ✓ Fondo Colombiano de enfermedades de alto costo - Hasta el año 2018, se reportaron 20.721 casos de neoplasias de glándulas tiroides (19.987 registrados como invasivos). 2018 se reportaron 2.068 casos nuevos, de los cuales 2.032 fueron invasivos (N1).



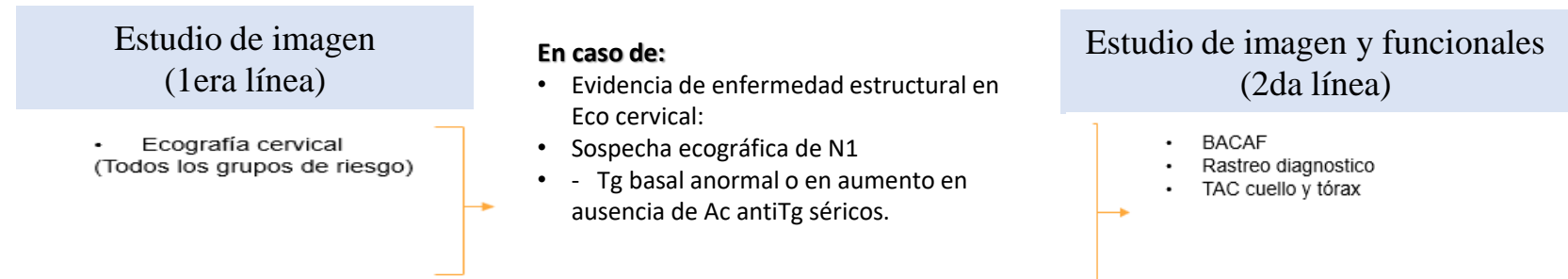
CANCER DE TIROIDES	
Células foliculares	Células Parafoliculares
Tumores derivados de C. Foliculares. 90 – 95 %	Carcinoma Medular 5 %
CARCINOMAS BIEN DIFERENCIADOS	CARCINOMAS MAL DIFERENCIADOS
<ul style="list-style-type: none"> • Papilar 85 % • Folicular 10% • Células de Hurthle 3 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Medular • Anaplásico (< 5-10%)
Evolución mas lenta, comportamiento menos nocivo.	Evolución rápida, comportamiento agresivo
Metástasis por vía sanguínea y linfática	
Buen pronostico	Mal pronostico, con mayor letalidad.
Recurrencia loco regional (> ganglionar) 5 - 30 %	

(2,10)

2. MARCO TEORICO:



SEGUIMIENTO POST QUIRURGICO



2. MARCO TEORICO:

Tg sérica

- Glucoproteína producida exclusiva por las células epiteliales tiroideas, en respuesta a la estimulación de la TSH (3).
- Estado post-tiroidectomía: Marcador de presencia de tejido tiroideo sistémico (*Residual o metastásico*) (13)
- Libre de enfermedad: Post-TT = $< 1 \text{ ng/mL}$ (14)
- Falsos negativos: Presencia de Ac anti-tiroglobulina.

BACAF

- Mínimamente invasivo
- Baja tasas de complicaciones
- Permite obtener material citológico para descartar malignidad
- S: 60-80%
- E: 85% (11,)
- Limitantes prácticas y diagnósticas
- Falsos negativos: 22-38%
- Resultados no diagnósticos o insuficientes (5-25%) (3,7)

Tg PAAF

- Mínimamente invasivo
- Bajas tasas de complicaciones
- Bajo costo
- Procesamiento en menor tiempo.
- Marcador de recidiva tumoral en lesiones sospechosas (Metástasis ganglionar o recurrencia en lecho quirúrgico) (15,16)
- No hay consenso definido sobre el valor de corte (libre de enfermedad: $< 10 \text{ ng/ml}$). (17)
- S: 94 % E:98%
- Técnica: Electroquimioluminiscencia

BIOPSIA QUIRURGICA

- Estudio histopatológico de la pieza quirúrgica extraída
- Gold estándar
- S: 100% E: 100%

3. ESTADO DEL ARTE:

Pacini y colaboradores en 1992 (18). Los primeros en describir la utilidad de la determinación de la tiroglobulina en el lavado de la aguja fina, utilizada en la biopsia por aspiración de adenopatía cervical. No consenso sobre el valor de corte de la Tg del lavado de la aguja de citología. Nivel de corte superior a los 10 ng/ml.

Las guías de tratamiento de la American Thyroid Association y la European Thyroid Association recomiendan enfáticamente la realización de la detección de la Tg en el lavado de la aguja de punción y aspirado para evaluar la presencia ganglios metastásicos en pacientes sin glándulas tiroideas

Pitoia F et al. (2014) (19). Lee et al (2016)(20). Al-Hill et al (2017) (21). Para mejorar el diagnóstico citológico por PAAF los autores sugieren medir la tiroglobulina (Tg) en el lavado de PAAF (Tg-PAAF), la que detecta un mayor número de metástasis ganglionares, con una sensibilidad y especificidad del 100% (20) S Y E: 96 y 90% (21)

3. ESTADO DEL ARTE:

Tabla 3 Resumen de algunos métodos de Tg-PAAF publicados

Trabajo	Líquido del lavado de aguja (volumen en ml)	Ensayo para Tg (kit)	Método para establecer valor de corte	Valor de corte
Pacini et al. ³²	Suero libre de Tg (0,5)	IRMA (Sorin)	M + 2 DE ^a	21,7 ng/PAAF
Lee et al. ³⁸	Suero con Tg < 0,2 ng/ml (0,6)	RIA (Kronus)	M + 2 DE ^a	-
Frasoldati et al. ²⁷	Suero salino (1)	IRMA (Radim)	Percentil 97,5	39,1 ng/mL o 1,1 ng/mL ^c
Cignarelli et al. ³⁷	Suero salino (1)	QL (Byk Gulden)	M + 2 DE ^a	7,4 ng/mL
Baskin ³⁹	Suero salino (1)	IRMA (Kronus)	M + 2 DE ^a	10 ng/mL
Urano et al. ⁴⁰	Suero salino (1)	-	Tg sérica	-
Boi et al. ³⁴	Solución libre de Tg (0,5)	IRMA (Cis Bio International) o IQL IMMULITE 2000 (Siemens)	Valor mayor de GG no MTS ^b	36 ng/ml o 1,7 ng/ml ^c
Cunha et al. ³⁶	Suero salino (1)	IQL (Euro/DPC Ltd)	LSF	0,9 ng/ml
Snozok et al. ³⁵	Suero salino (1)	Inmunoanálisis automatizado DXI (Beckam Coulter) o IQL IMMULITE 2000 (Siemens)	Curvas ROC	1 ng/ml
Borel et al. ⁴⁵	Suero salino (1)	IRMA (Cis Bio International)	LSF	1 ng/PAAF
Baloch et al. ⁴³	Suero salino (toda la PAAF)	QL (Nichols)	-	10 ng/ml
Jeon et al. ⁴²	Suero salino (1)	-	Tg sérica	-
Martin Hernández et al. ⁵³	Suero salino (1)	IQL IMMULITE 2000 (Siemens)		1 ng/ml
Bournaud et al. ²⁵	Solución libre de Tg (1)	IRMA (Cis Bio International)	Curvas ROC	0,93 ng/PAAF
Giovanella et al. ²⁶	Suero salino (1)	IRMA (DYNO test Tg-plus, BRAHMS)	Curvas ROC	1,1 ng/ml

IQL: inmunoquimioluminiscente; IRMA: inmunoradiométrico; LSF: límite de sensibilidad funcional; QL: quimioluminiscente; RIA: radioinmunoanálisis; Tg: tiroglobulina.

^a Media + 2 desviaciones estándar.

^b Valor mayor de Tg-PAAF hallado en ganglios no metastásicos por cáncer de tiroides.

^c Valor de corte distinto dependiendo de la presencia o ausencia de glándula tiroidea.

(5). Familiar C, Antón T, Moraga I et al. Utilidad de la tiroglobulina en lavado de aguja del aspirado de 16 lesiones cervicales en pacientes con cáncer de tiroides. Elsevier.2013 Nov; 495-503.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL:

- ✓ Evaluar el rendimiento diagnóstico de la detección de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF combinado con el BACAF de lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral en pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides en comparación con el resultado patológico de la pieza quirúrgica, durante el tiempo comprendido del estudio en el centro médico de la Clínica FOSCAL.

4. OBJETIVOS

4.2 ESPECIFICOS:

- ✓ Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de recidiva tumoral, en el tiempo comprendido del estudio
- ✓ Correlacionar los hallazgos ecográficos de la lesión nodular sospechosa de recidiva tumoral (metástasis ganglionar o recurrencia del lecho quirúrgico) con el diagnóstico definitivo histopatológico de la pieza quirúrgica y con el test positivo de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF.
- ✓ Determinar el rendimiento diagnóstico de la Tiroglobulina sérica y combinada con la Tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF de las lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral, comparado con el resultado de la patología quirúrgica
- ✓ Determinar una aproximación al punto de corte más representativo de la tiroglobulina del lavado de la aguja fina de aspiración para considerar recidiva tumoral

5. METODOLOGÍA:

5.1 TIPO DEL ESTUDIO:

- ✓ Estudio transversal de evaluación de tecnología diagnóstica con datos secundarios anonimizados.

5.2 POBLACIÓN:

- ✓ Se estudiaron todos los pacientes mayores de 18 años con antecedente de tiroidectomía total por cáncer de tiroides, con hallazgo ecográfico de nódulo cervical sospechoso de recidiva tumoral o adenopatía metastásico, que tuviesen indicación de estudio citológico por BACAF durante el tiempo del estudio.

5. METODOLOGÍA:

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente adulto mayor de 18 años de edad
- Antecedente de tiroidectomía total por cáncer de tiroides con hallazgo ecográfico de nódulo cervical sospechosa de recidiva tumoral o adenopatía de aspecto metastásico.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con trastornos severos de la coagulación

5. METODOLOGÍA:

5.5 DISEÑO DEL ESTUDIO, PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA:

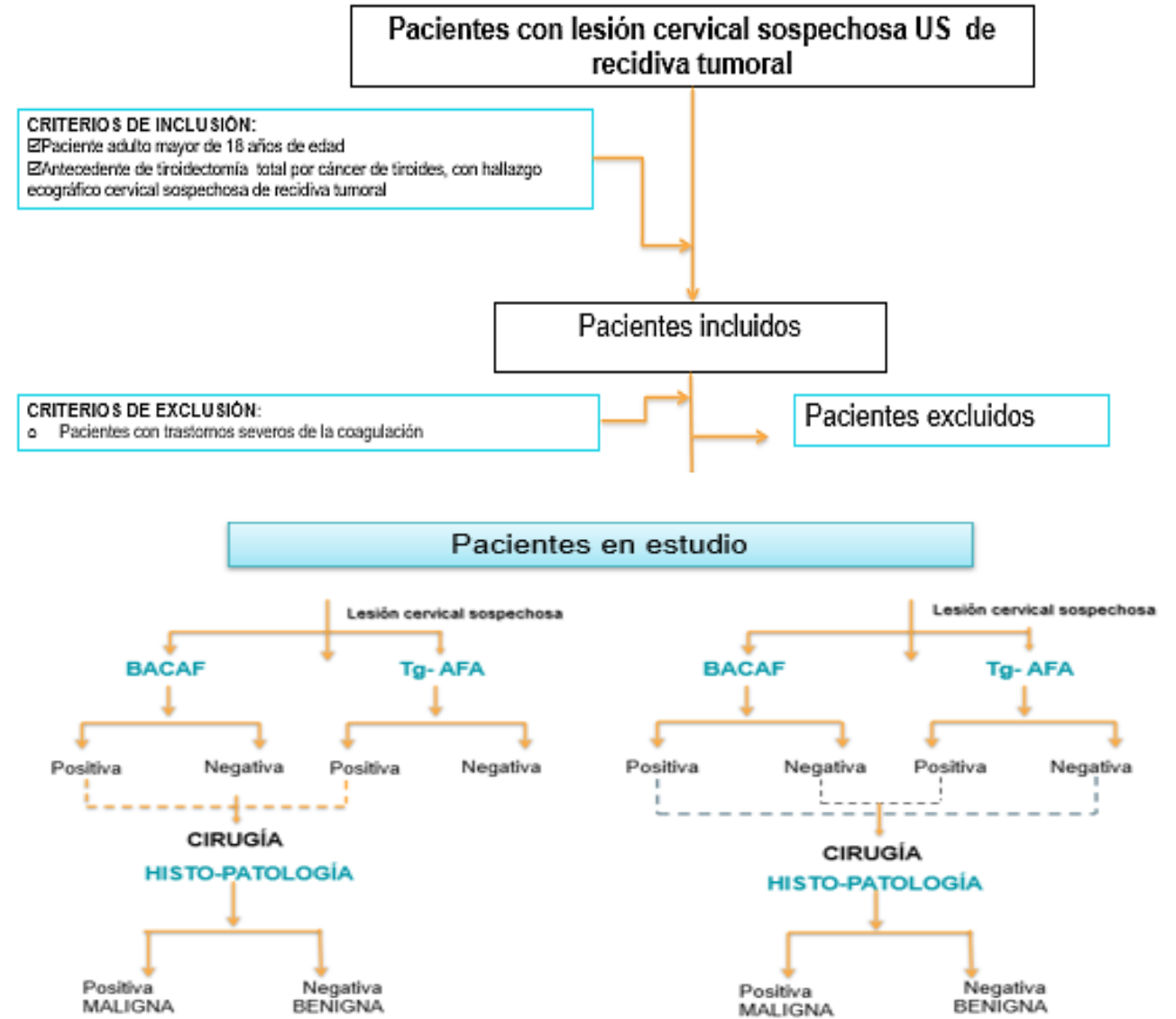


Materiales utilizados para la medición de la tiroglobulina en el lavado de la aguja del aspirado.

Fuente: Clínica FOSCAL, servicio de Radiología e imágenes diagnósticas.



Aguja Fina de aspirado. CHIBA/18 G



BACAF: Biopsia por aspiración con aguja fina
Tg AFA: Tiroglobulina de la aguja fina del aspirado

5. METODOLOGÍA:

5.6 CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:

- ✓ Se ingresará todo el universo que cumpla con los criterios de inclusión durante las fechas estipuladas del estudio comprendidas desde el 1 de febrero del 2021 al 31 de mayo del 2022

5. METODOLOGÍA:

5.7 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Clasificación	Definición operacional	Tipo y escala	Indicador	Valor
Edad	Independiente	Tiempo entre el día del estudio y fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua Razón	Años	Numero entero
Sexo	Independiente	Referente al genero o características sexuales al nacimiento	Cualitativo Nominal	Femenino Masculino	0 1
Lugar de residencia	Independiente	Ubicación geográfica del sitio del sitio donde vive	Cualitativo Nominal	Zona Urbana Zona Rural	0 1

5.7 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Clasificación	Definición operacional	Tipo y escala	Indicador	Valor
TSH-Post-Tiroidectomía.	Independiente	Concentración sérica de hormona estimulante de tiroides post-tiroidectomía total. Se considera TSH suprimido, valores de ($<0,1 \mu\text{UI/ml}$)	Cuantitativa Continua	Numero	Numero entero
Anticuerpos antitiroglobulina_ Post. Tiroidectomía.	Independiente	Concentración sérica de anticuerpos contra una proteína llamada tiroglobulina en estado de post-tiroidectomía total. Se considera presencia de anticuerpos, valores ($\geq 40\text{UI/ml}$)	Cualitativo Nominal	Negativo Positivo	0 1
Terapia supresora con levotiroxina Post. Tiroidectomía.	Independiente	Terapia farmacológica oral supresora con levotiroxina posterior a la Tiroidectomía Total.	Cualitativo nominal	No Si	0 1

5.7 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Clasificación	Definición operacional	Tipo y escala	Indicador	Valor
Niveles de Tg-ACAF	Independiente	Concentración de tiro globulina obtenida al lavar la aguja de aspiración con SSN (1 ml). Se considera positivo valores (≥ 10 ng/ml)	Cuantitativa Continua	Numero	Numero entero
R-BACAF	Independiente	Citología obtenida por punción – aspiración con aguja fina. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Positivo: Acorde con cáncer de tiroides. ✓ Negativo: Acorde a patología indolente por otras causas o lesiones benignas posquirúrgicas ✓ No diagnostica: Ausencia de células epiteliales, linfocitos o cel. Plasmáticas con la posible presencia de células sanguíneas 	Cuantitativo Nominal	Indeterminado Negativo Positivo	0 1 2
Niveles de Tg- sérica	Independiente	Concentración de tiro globulina sérica posquirúrgica. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Positivo: Tg basal ≥ 1 ng/ml (T. supresora) o > 2 ng/ml (rh TSH) ✓ Negativo: Tg basal inferior a 1 ng/ml o de 2 ng/ml, respectivamente. 	Cuantitativa Continua	Negativo Positivo	0 1
R-Histopatológico pieza quirúrgica	Dependiente	Diagnostico histológico, equivalente al diagnostico definitivo de la pieza quirúrgica. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Benigno: Negativo para recidiva tumoral ✓ Maligno: Positivo para recidiva tumoral. 	Cualitativo Nominal	Benigno (Negativo) Maligno (Positiva)	0 1

5.7 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Clasificación	Definición operacional	Tipo y escala	Indicador	Valor
Hallazgos ecográficos posoperatorios de metástasis ganglionar.	Independiente	<p>Características ecográficas de la lesión sospechosa de <i>metástasis ganglionar</i> que podrían atribuirse con recidiva tumoral.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forma redonda • Perdida del hilio central • Cortical engrosada o con ecos al interior • Mas alto que ancho • Contornos no circunscritos • Componente quístico • Vascularización periférica o ausente • Eco estructura hiperecogénica • Micro calcificaciones • Compromiso de estructuras vecinas • Cambios inflamatorios vecinos. 	Cualitativo Nominal	No Si	0 1 2 3

5.7 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Clasificación	Definición operacional	Tipo y escala	Indicador	Valor
Hallazgos ecográficos posoperatorios de recurrencia del lecho quirúrgico	Independiente	<p>Características ecográficas de la lesión sospechosa de recurrencia en el lecho quirúrgico que podrían atribuirse con recidiva tumoral.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forma redonda • Cortical engrosada o con ecos al interior • Mas alto que ancho • Contornos no circunscritos • Componente quístico • Vascularización periférica o ausente • Eco estructura hiperecogénica • Micro calcificaciones • Compromiso de estructuras vecinas • Cambios inflamatorios vecinos. 	Cualitativo Nominal	No Si	0 1

5. METODOLOGÍA:

5.8 PLAN ANÁLISIS DE DATOS

- ✓ Se realizará el análisis univariado con cada variable a modo independiente, trabajando con las medidas de tendencia central como lo son la media o medianas en las variables continuas y con proporciones en las discretas
- ✓ Se estudiará la relación de variables entre las características ecográficas y los desenlaces establecidos mediante prueba de χ^2 con un nivel de significancia de 0.05.
- ✓ Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la biopsia por aspirado con aguja fina, tiroglobulina en el lavado de aguja fina del aspirado y de la tiroglobulina sérica para la detección de lesiones sospechosas de recidiva tumoral, comparándolo con el diagnóstico definitivo (Reporte histopatológico pieza quirúrgica).
- ✓ Los resultados del estudio serán presentados en texto, tablas y diversas gráficas de acuerdo a su carácter cuantitativo o cualitativo.
- ✓ El Software STATA V14®. fue la herramienta utilizada para la realización del análisis estadístico

5. METODOLOGÍA:

5.9 CONSIDERACIONES ETICAS:

1. De acuerdo al **Artículo 11** sobre los **aspectos éticos de la investigación en seres humanos**, de la **resolución 8430 del 4 de octubre de 1993** del Ministerio de salud de Colombia, el proyecto presentado se considera un estudio **SIN RIESGO**.
- ✓ Confidencialidad:
- La identidad de los pacientes será confidencial y anónima.
 - Todos los pacientes previos al procedimiento e independiente de la participación en el estudio, firmaron consentimiento informado para la realización del procedimiento y tratamiento de la información.

6. RESULTADOS:

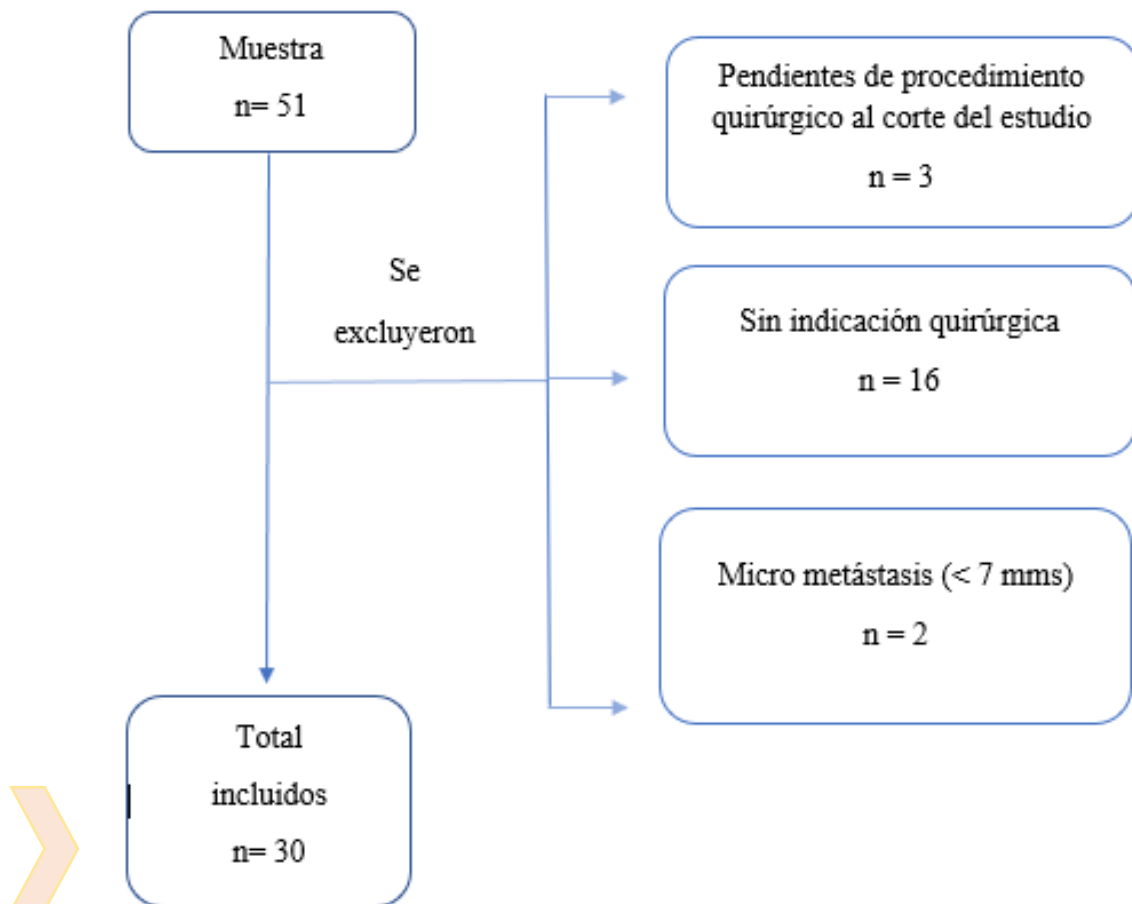


Figura 1. Diagrama de pacientes excluidos durante el desarrollo del estudio.

CARACTERÍSTICA	PORCENTAJE DE PACIENTES O MEDIA.
Sexo femenino	87% (26/30)
Edad (años)	45,5
Lugar de residencia:	
Urbana	100%
Antecedente del Subtipo Histológico:	
Papilar	77% (23/30)
Folicular	20% (6/30)
Mixto	3% (1/30)
Antecedente familiar de Cáncer tiroideo:	
Si	30% (9/30)
No	70% (21/30)
Comorbilidades:	
Diabetes Mellitus T2	7% (2/30)
Hipotiroidismo	3% (1/30)
HTA	17% (5/30)

Tabla 1. Características de los pacientes finalmente incluidos (n=30) con lesiones nodulares sospechosas de recidiva tumoral

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

- EDAD

Cuadro 1. Distribución por grupos de edad según el sexo (n:30)

Grupo de edad (años)	Mujeres		Hombres		Total	
	n	%	n	%	n	%
19-38	8	30	2	50	10	37
39-58	10	36	0	0	10	43,1
>59	8	31	2	50	10	23,5
Total	26	100	4	100	30	100

Años

Rango de edad 19 a 71

Media: 45,5

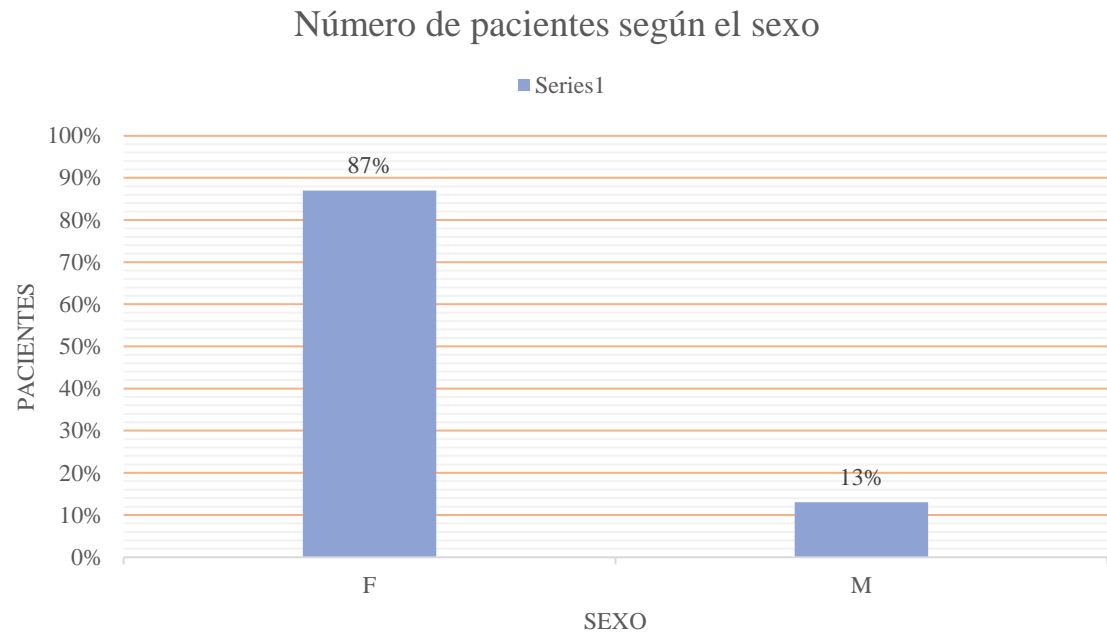
Mediana: 44,5

Moda: 33

Cuadro 2: Medidas de tendencia central de la variable edad

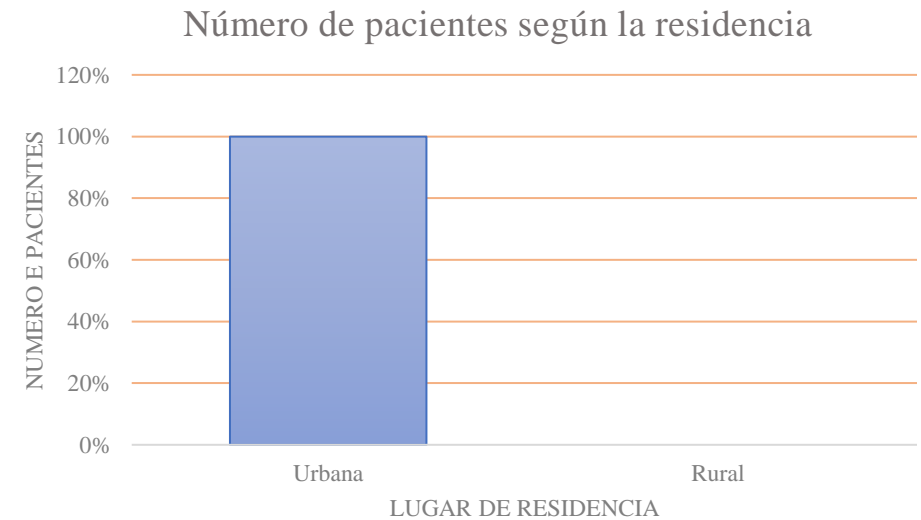
ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

- SEXO



Grafica 1: Porcentaje de pacientes según el sexo

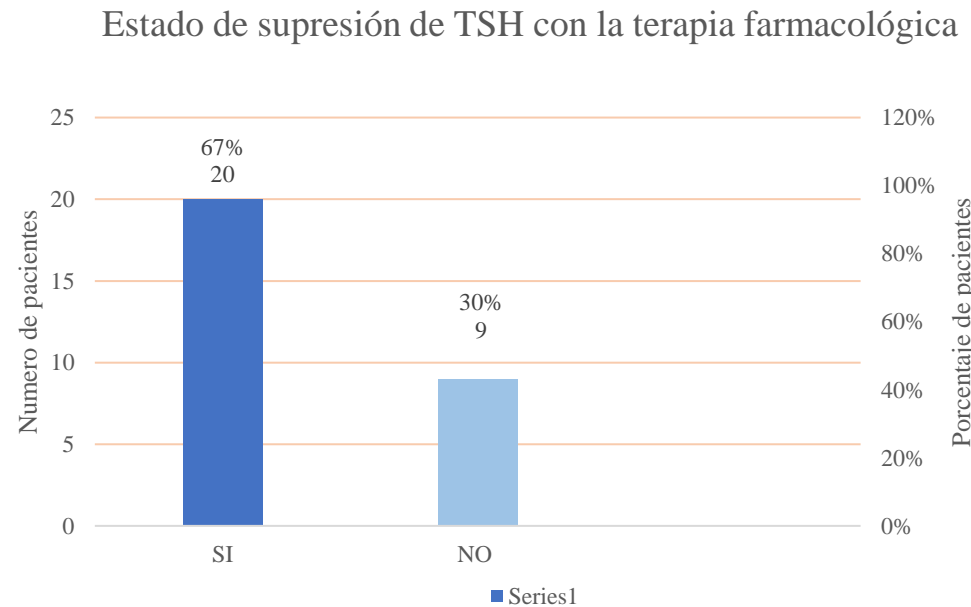
- LUGAR DE RESIDENCIA



Grafica 2: Porcentaje de pacientes según el lugar de residencia

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

- ESTADO DE SUPRESION DE TSH POST-TIROIDECTOMÍA CON TERAPIA FARMACOLOGICA CON LEVOTIROXINA

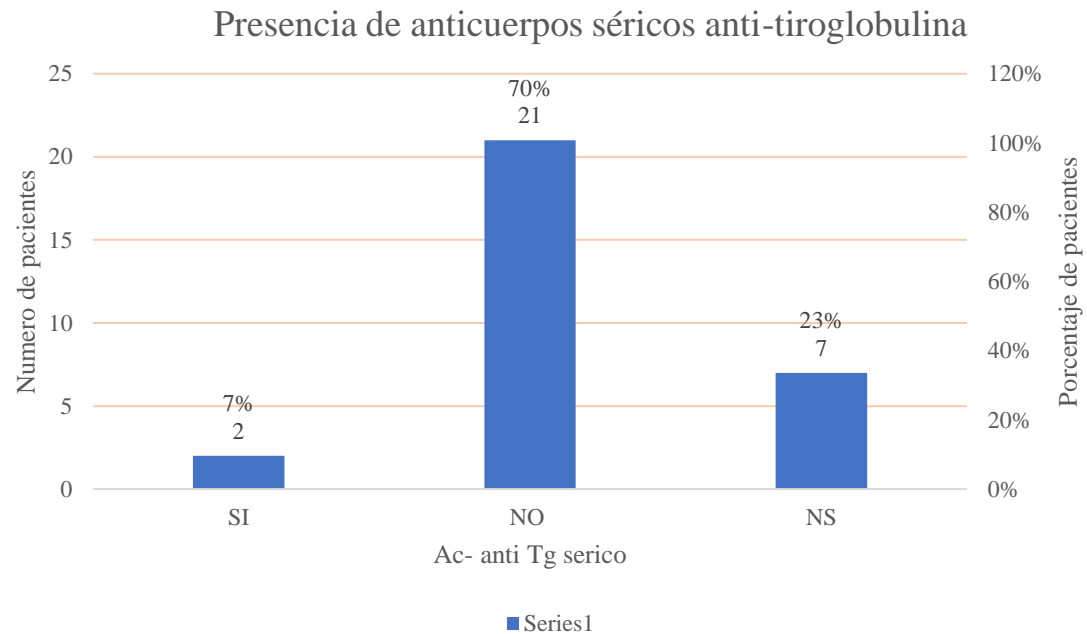


Grafica 3: Porcentaje de pacientes que se encuentran en supresión de TSH post tiroidectomía con Levotiroxina

TSH Suprimida: \leq a 0,01 mUI/L

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

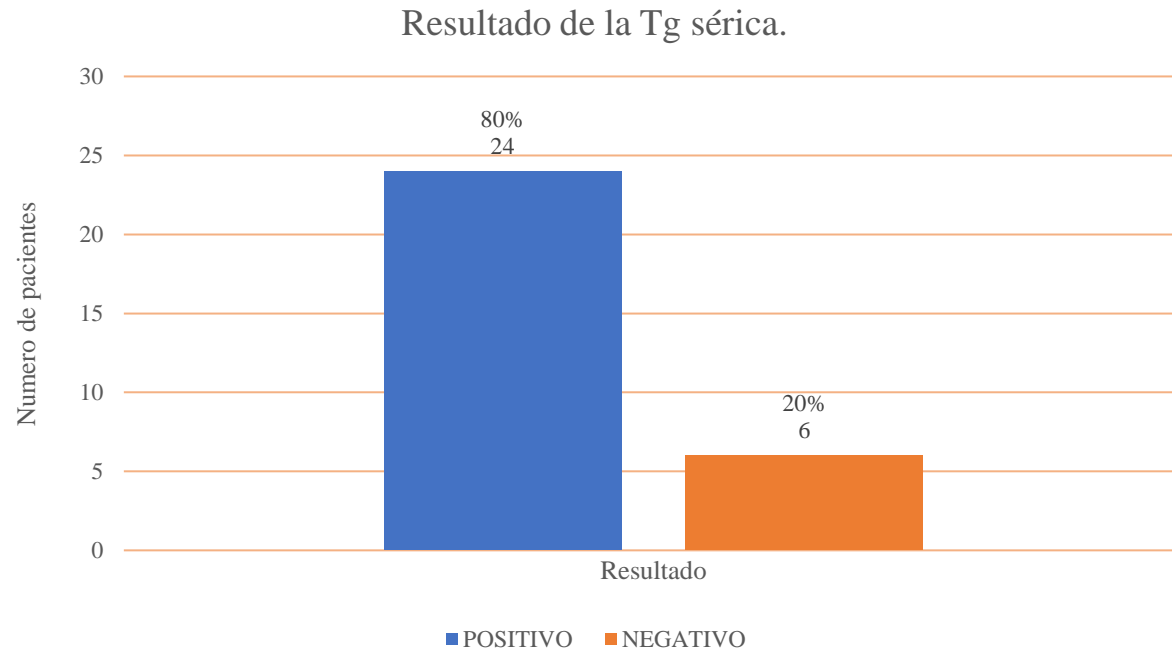
- PRESENCIA DE ANTICUERPOS SERICOS ANTITIROGLOBULINA POST-TIROIDECTOMIA



Grafica 4: Porcentaje de pacientes que presentan anticuerpos séricos anti-tiroglobulina

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

- NIVELES DE Tg SERICA



Grafica 5: Resultado de la Tg sérica en la población del estudio (n=30)

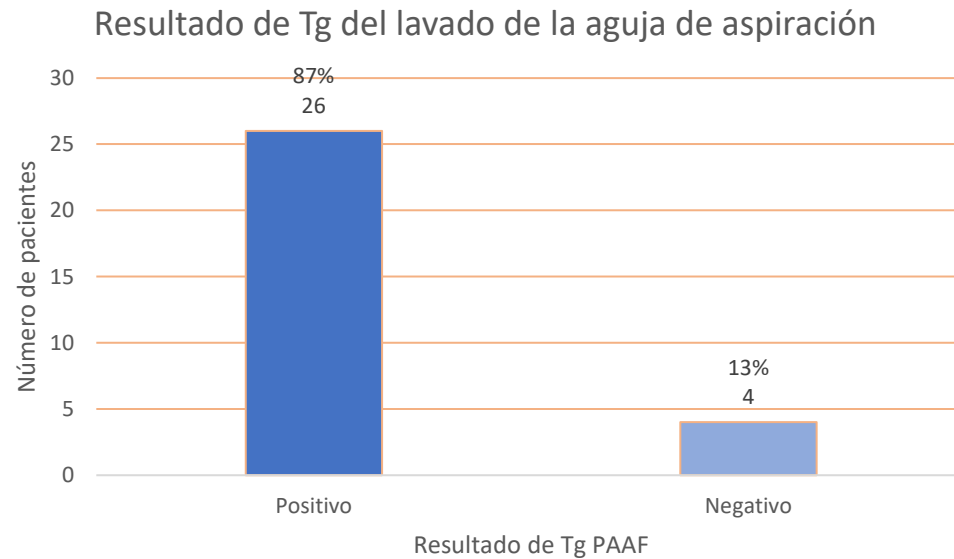
Media	20,6 ng/ml
Mediana	8,9 ng/ml
Moda	0,04 ng/ml

Cuadro 2: Medidas de tendencia central de la variable Tg sérica.

Valor de corte: \leq a 1.0 ng/ml (libre de recidiva tumoral con TSH suprimida)

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

- NIVELES DE Tg ACAF



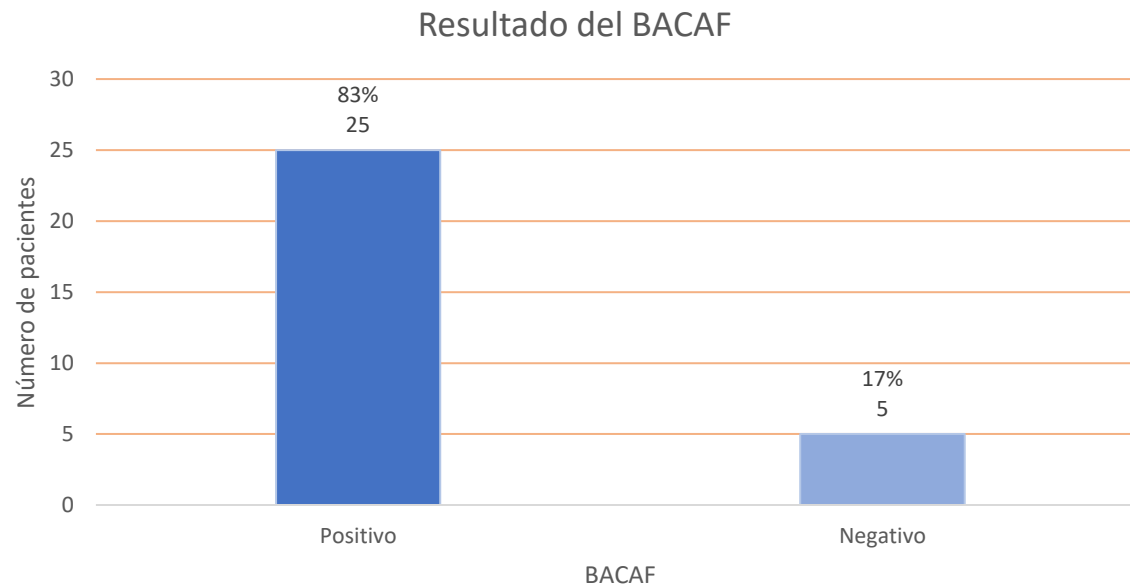
Grafica 6: Resultado de la Tg del lavado de la aguja de aspiración en la población del estudio (n=30)

Media	1757 ng/ml
Mediana	462,5 ng/ml
Moda	5000 ng/ml

Cuadro 3: Medidas de tendencia central de la variable Tg del lavado de la aguja de aspiración

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

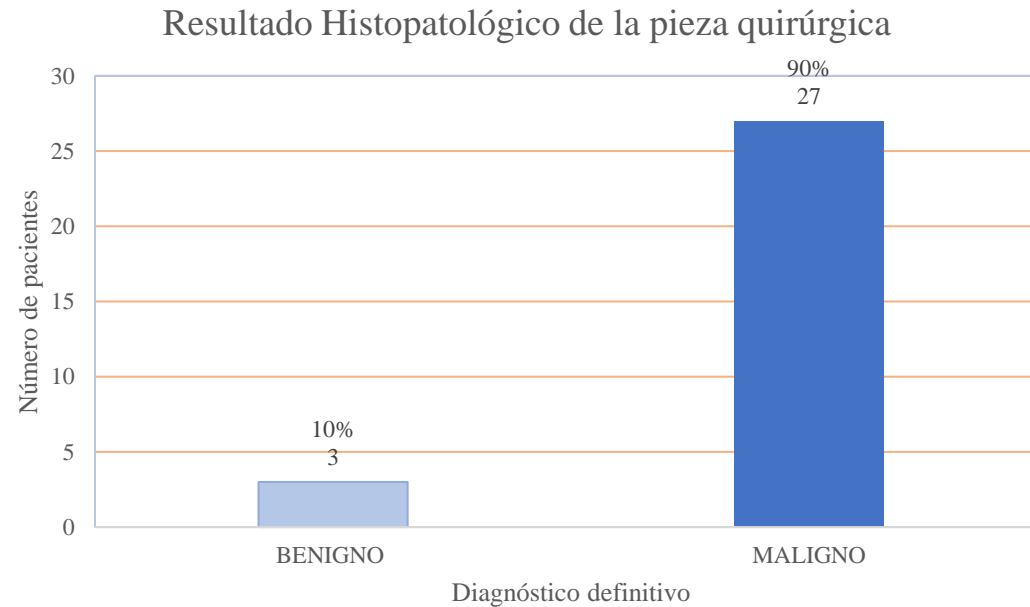
- REPORTE DEL BACAF



Grafica 7: Resultado del BACAF en la población del estudio (n=30)

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

- REPORTE HISTOPATOLOGICO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA (GOLD ESTÁNDAR)



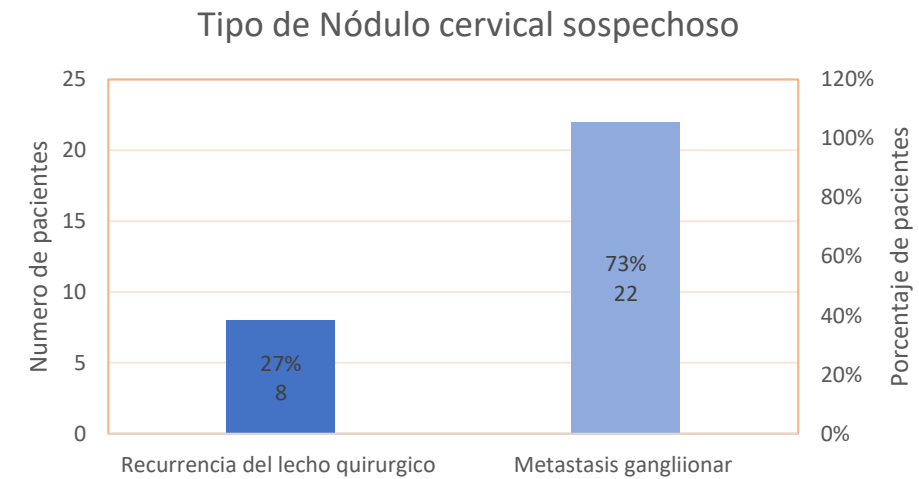
Grafica 8: : Reporte definitivo histopatológico de la pieza quirúrgica de la población del estudio (n=30).

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

• CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE METÁSTASIS GANGLIONAR O RECURRENCIA DEL LECHO QUIRURGICO

HALLAZGOS ECOGRAFICOS DE METASTASIS GLANGLIONAR				
FORMA		1 OVALADA	10	45%
		2 REDONDA	8	36%
		3 IRREGULAR	4	18%
	T		22	100%
HILIO GRASO		1 PRESENTE	2	9%
		2 AUSENTE	20	91%
	T		22	100%
CORTICAL		1 ENGROSADO	16	73%
		2 ECOS INTERIOR	6	27%
		3 SIN ALTERACION	0	0%
	T		22	100%
MAS ALTO QUE ANCHO		1 SI	4	18%
		0 NO	18	82%
	T		22	100%
CONTORNOS		1 CIRCUNSCRITO	18	82%
		2 NO CIRCUNSCR	4	18%
	T		22	100%
COMP. QUISTICO		1 SI	10	45%
		0 NO	12	55%
	T		22	100%
YASCULARIZACION		1 CENTRAL	9	41%
		2 PERIFERICA	8	36%
		0 AUSENTE	5	23%
	T		22	100%
FOCOS AL INTERIOR		1 SI (Hipercogeno)	18	82%
		0 NO	4	18%
	T		22	100%
CALCIFICACIONES		1 SI	4	18%
		0 NO	18	82%
	T		22	100%
COMPROMISO ESTRUCT. VECINAS		1 SI	0	0%
		0 NO	22	100%
	T		22	100%
CAMBIOS INFLAMATORIOS VECINOS		1 SI	0	0%
		0 NO	22	100%
	T		22	100%

HALLAZGOS ECOGRAFICOS DE RECURRENCIA DEL LECHO QUIRURGICO				
FORMA		1 OVALADA	5	63%
		2 REDONDA	0	0%
		3 IRREGULAR	3	38%
	T		8	100%
MAS ALTO QUE ANCHO		1 SI	1	13%
		0 NO	7	88%
	T		8	100%
CONTORNOS		1 CIRCUNSCR	6	75%
		2 NO CIRCUNSCR	2	25%
	T		8	100%
COMP. QUISTICO		1 SI	5	63%
		0 NO	3	38%
	T		8	100%
YASCULARIZACION		1 CENTRAL	2	25%
		2 PERIFERICA	3	38%
		0 AUSENTE	2	25%
		4 MIXTA	1	13%
	T		8	100%
FOCOS AL INTERIOR		1 SI	5	63%
		0 NO	3	38%
	T		8	100%
CALCIFICACIONES		1 SI	3	38%
		0 NO	5	63%
	T		8	100%
COMPROMISO ESTRUCT. VECINAS		1 SI	0	0%
		0 NO	8	100%
	T		8	100%
CAMBIOS INFLAMATORIOS VECINOS		1 SI	8	20%
		0 NO	6	80%
	T		8	100%



Grafica 9: Sospecha ecográfica inicial previo a la resección quirúrgica (n=30).

Directrices de la Asociación Europea y americana de Tiroides para ecografía cervical.

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de recidiva tumoral en el tiempo comprendido del estudio

Característica	Frecuencia
Sexo:	
Femenino	23(85%)
Masculino	4 (15 %)
Edad (años)	45
Grupos de edad:	
Mujeres:	
19 a 38 (años)	8 (35%)
>59 años	8 (35%)
Hombres:	
19 a 38 (años)	2 (50%)
>59 años	2 (50 %)
Residencia Urbana	27 (100%)
Antecedente familiar de Cáncer tiroideo:	
Si	7 (25%)
No	20(75%)
Comorbilidades:	
Diabetes Mellitus T2	2 (7%)
Hipotiroidismo	0%
HTA	5 (19%)

Tabla 2. Características del grupo final de pacientes con diagnóstico definitivo de malignidad. (n=27/30).

2. Correlacionar los hallazgos ecográficos de la lesión nodular sospechosa de recidiva tumoral (metástasis ganglionar o recurrencia del lecho quirúrgico) con el diagnóstico definitivo histopatológico de la pieza quirúrgica y con el test positivo de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF.

HALLAZGOS ECOGRAFICOS DE METASTASIS GLANGLIONAR									
CATEGORIA	ITEM	MALIGNOS				BENIGNOS			
		ITEM	CANTIDAD	PROCENTAJE	ITEM	CANTIDAD	PROCENTAJE		
FORMA	1 OVALADA	8	42%	1 OVALADA	2	67%			
	2 REDONDA	7	37%	2 REDONDA	1	33%			
	3 IRREGULAR	4	21%	3 IRREGULAR	0	0%			
	T	19	100%	T	3	100%			
HILO GRASO	1 PRESENTE	0	0%	1 PRESENTE	2	67%			
	2 AUSENTE	19	100%	2 AUSENTE	1	33%			
	T	19	100%	T	3	100%			
CORTICAL	1 ENGROSADO	13	68%	1 ENGROSADO	3	100%			
	2 ECOS INTER	6	32%	2 ECOS INTERIC	0	0%			
	3 NODULO INT	0	0%	3 NODULO INTE	0	0%			
	T	19	100%	T	3	100%			
MAS ALTO QUE ANCHO	1 SI	4	21%	1 SI	0	0%			
	0 NO	15	79%	0 NO	3	100%			
	T	19	100%	T	3	100%			
CONTORNOS	1 CIRCUNSCR	16	84%	1 CIRCUNSCRIT	2	67%			
	2 NO CIRCUNSC	3	16%	2 NO CIRCUNSC	1	33%			
	T	19	100%	T	3	100%			
COMP. QUISTICO	1 SI	9	47%	1 SI	1	33%			
	0 NO	10	53%	0 NO	2	67%			
	T	19	100%	T	3	100%			
VASCULARIZACION	1 CENTRAL	7	37%	1 CENTRAL	2	67%			
	2 PERIFERICA	8	42%	2 PERIFERICA	0	0%			
	0 AUSENTE	4	21%	0 AUSENTE	1	33%			
	T	19	100%	T	3	100%			
FOCOS AL INTERIOR	1 SI	15	79%	1 SI	3	100%			
	0 NO	4	21%	0 NO	0	0%			
	T	19	100%	T	3	100%			
CALCIFICACIONES	1 SI	4	21%	1 SI	0	0%			
	0 NO	15	79%	0 NO	3	100%			
	T	19	100%	T	3	100%			
COMPROMISO ESTRUCT. VECINAS	1 SI	0	0%	1 SI	0	0%			
	0 NO	19	100%	0 NO	3	100%			
	T	19	100%	T	3	100%			
CAMBIOS INFLAMATORIOS VECINOS	1 SI	0	0%	1 SI	0	0%			
	0 NO	19	100%	0 NO	3	100%			
	T	19	100%	T	3	100%			



No se observo **significancia** entre las características ecográficas y el **Diagnóstico definitivo**

2. Correlacionar los hallazgos ecográficos de la lesión nodular sospechosa de recidiva tumoral (metástasis ganglionar o recurrencia del lecho quirúrgico) con el test positivo de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF.

Características del ganglio sospechoso y valor de Tg PAAF		
	Tg PAAF	
	< 10 ng/ml	≥10 ng/ml
Forma redonda	50%	35%
Perdida del Hilio	50%	100%
Cortical engrosada	100%	71%
Mas alto que ancho	25%	29%
Contornos no circunscritos	25%	12%
Cambios quísticos	25%	47%
Vascularización periférica	25%	35%
Hiperecogénico	75%	82%
microcalcificaciones	0%	6%
compromiso E. vecinas	0%	0%
Cambios inflamatorios	0%	0%

Tg PAAF: Tiroglobulina del lavado de la aguja fina de aspiración

• Se obtuvo significancia

- ✓ Análisis individual: Presencia de componente quístico
- ✓ Análisis combinado: Componente quístico y contornos no circunscritos

3. Determinar una aproximación al punto de corte más representativo de la tiroglobulina del lavado de la aguja fina de aspiración para considerar recidiva tumoral

- ✓ El punto de corte mas representativo de la Tg PAAF para predecir recidiva tumoral se encontraba en **0,66 ng/ml** para la población del estudio, considerándose el mayor valor de la tiroglobulina en el lavado de la aguja entre los diagnósticos definitivos benignos.

4. Determinar el rendimiento diagnóstico de la Tiroglobulina sérica y combinada con la Tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF de las lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral, comparado con el resultado de la patología quirúrgica.

VP

Valores 3,37 a 285 ng/ml
Tg PAAF desde 24,3 a >5000 ng/ml

FP

Valor de 4,5 ng/ml-
Tg PAAF 0,66 ng/ml

		Biopsia Quirúrgica		
		+	-	
		Lesión maligna	Lesión benigna	
Tg sérica	+	23	1	24
	-	4	2	6
Total		27	3	30

Tg sérica: Tiroglobulina sérica; Tg-ACAF tiroglobulina determinada en el lavado de aguja de la punción-aspiración con aguja fina..

FN

Valores 0,04 a 0,407 ng/ml
Tg PAAF desde 7,72 a 5000 ng/ml

S: 85%
E:66%
VPP:92%
VPN: 33%

VN

Valores 0,04 ng/ml
Tg PAAF 0,62 ng/ml

		Biopsia Quirúrgica		
		+	-	
		Lesión maligna	Lesión benigna	
Tg sérica + Tg ACAF	+	26	1	27
	-	1	2	3
Total		27	3	30

Tg sérica: Tiroglobulina sérica; Tg-ACAF tiroglobulina del lavado de la aguja de la punción-aspiración con aguja fina.

S: 96%
E:66%
VPP:96%
VPN: 66%

5. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la detección de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF combinado con el BACAF de lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral en pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides en comparación con el resultado patológico de la pieza quirúrgica, durante el tiempo comprendido del estudio en el centro médico de la Clínica FOSCAL.

VP

FP

		Biopsia Quirúrgica		
		+	-	
BACAF	+	23	2	25
	-	4	1	5
Total		27	3	30

- Valor de Tg-PAAF fue negativo o sospechosos de recidiva tumoral (límites de 0,62 y 0,66 ng/ml)

Cito-PAAF: citología de la punción-aspiración con aguja fina; Tg-PAAF: tiroglobulina determinada en el lavado de aguja de la punción-aspiración con aguja fina.

FN

- (1) Tejido con inflamación crónica (15 mms)
- (1) Tejido fibroso cicatricial (9 mms)

VN

- (1) Fibrosis focal y hemorrágica (7 mms).

- Valor de Tg-PAAF fue positivo o sospechoso de recidiva tumoral (límites de 245 a 1363 ng/ml)

S: 85%
E: 33%
VPP: 92%
VPN: 20%

- Valor de Tg-PAAF fue negativo (0,62 ng/ml)

4. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la detección de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF combinado con el BACAF de lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral en pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides en comparación con el resultado patológico de la pieza quirúrgica, durante el tiempo comprendido del estudio en el centro médico de la Clínica FOSCAL.

VP

- Valores de Tg PAAF entre 24,3 ng/dl a >5000 ng/ml

		Biopsia Quirúrgica		
		+	-	
		Lesión maligna	Lesión benigna	
Tg PAAF	+	26	0	26
	-	1	3	4
	Total	27	3	30

FP

- Valor de Tg-PAAF fue negativo o sospechosos de recidiva tumoral (límites de 0,62 y 0,66 ng/ml)

Cito-PAAF: citología de la punción-aspiración con aguja fina; Tg-PAAF: tiroglobulina determinada en el lavado de aguja de la punción-aspiración con aguja fina.

FN

(1) MTS por CPT.

“Foco tumoral mide 1,6 mm de diámetro, sin extensión extra nodal 1/1”

- Valor de Tg-PAAF de 7,72 ng/ml
- Tg sérica 0,04 ng/ml.

S: 96%
E:100%
VPP:100%
VPN: 75%

VN

- Valor de Tg PAAF < 1.0 ng/ml

4. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la detección de tiroglobulina del lavado de la aguja del ACAF combinado con el BACAF de lesiones cervicales sospechosas de recidiva tumoral en pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides en comparación con el resultado patológico de la pieza quirúrgica, durante el tiempo comprendido del estudio en el centro médico de la Clínica FOSCAL.

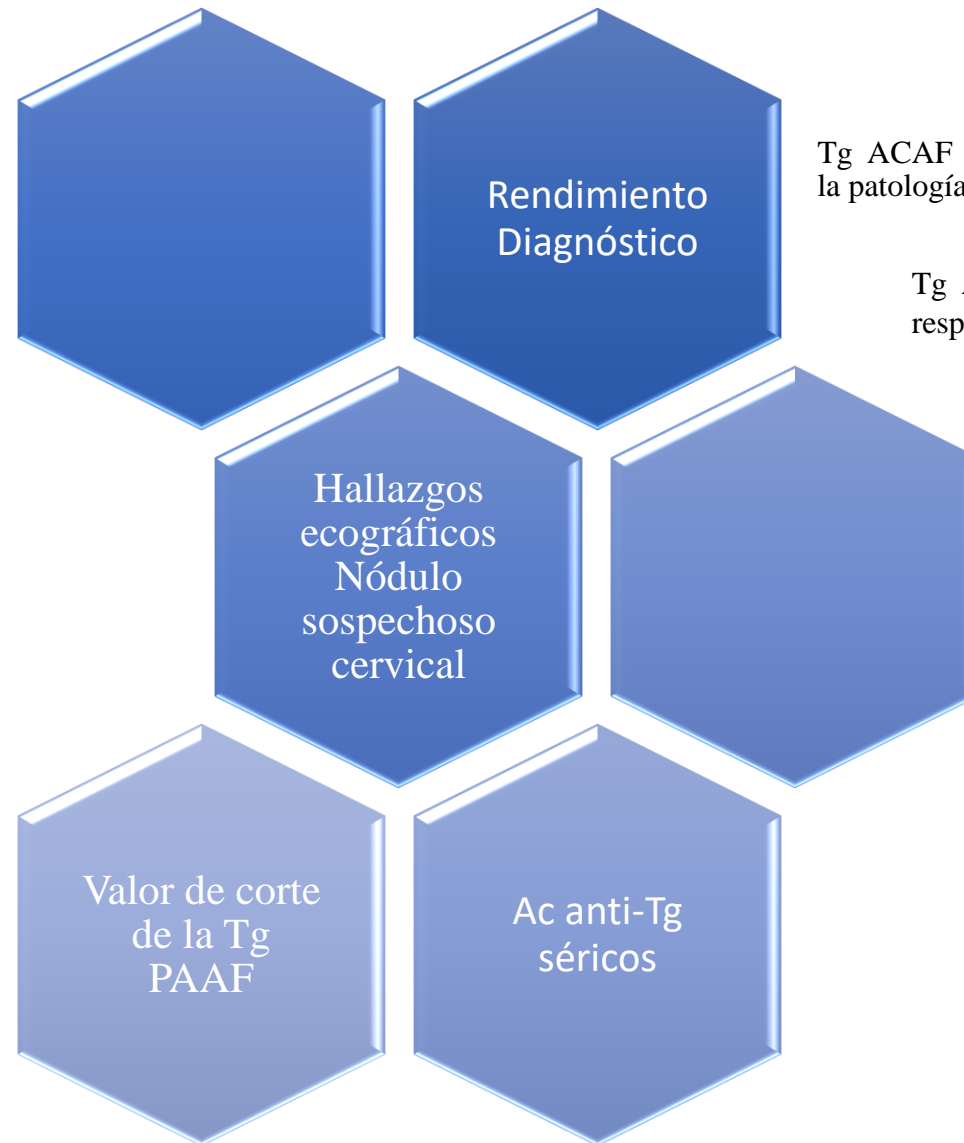
		Biopsia Quirúrgica			
			+	-	
			Lesión maligna	Lesión benigna	
Tg PAAF + BACAF	Tg + BACAF +	+	27	2	29
	Tg + BACAF -				
	Tg - BACAF +				
	Tg - BACAF -	-	0	1	1
	Total		27	3	30

S: 100%
E: 33%
VPP: 93%
VPN: 100%

Λβι: 100%
 Λββ: 33%

BACAF: Biopsia aspiración con aguja fina; **Tg-PAAF:** tiroglobulina determinada en el lavado de aguja de la punción-aspiración con aguja fina.

7. DISCUSIÓN





- ✓ Tg ACAF y BACAF respecto a la patología quirúrgica.
 - En nuestro trabajo se encontró que los 30 pacientes a los cuales se les realizó vaciamiento ganglionar 27 pacientes tuvieron un reporte definitivo de malignidad, informado como compromiso metastásico ganglionar. 26 de 27 lesiones malignas se confirmaron con la Tg PAAF frente a 23 de 27 con el BACAF demostrando una mayor sensibilidad de la tiroglobulina en el lavado de la aguja (S:96%) respecto la BACAF (S:85%).
- Li y colaboradores mostraron en su estudio de 35 pacientes con BACAF positivos que fueron sometidos a resección quirúrgica. 34 MTS de CDT, el caso restante benigno con Tg ACAF Indetectable. 26 MTS con Tg PAAF > 100 ng/ml y en 8 casos el valor fue menor a 4 ng/ml (Punto de corte).
- Estudio de Shan Zhang et al (2014) donde se observaron sensibilidades de la Tg PAAF del 95,7 % y de 76,1 % de la cito PAAF respecto a la patología quirúrgica.
- Estudio de Baldini y colaboradores de 32 ganglios con informe de anatomía patológica de carcinoma tiroideo, la Tg-PAAF con punto de corte de 1 ng/ml realizó diagnóstico correctamente en 29 ganglios (24 verdaderos positivos y cinco verdaderos negativos), dos falsos negativos y un falso positivo que correspondió a un linfoma.



Rendimiento Diagnostico


- ✓ Tg ACAF y BACAF respecto a la patología quirúrgica.
 - De los 3 casos benignos en nuestro estudio, Tg PAAF negativas en todos los casos, con valores de 0,62 ng/dl en 2 casos y 1 de 0,66 ng/dl, a diferencia de la Cito PAAF que registraba benignidad solo en 1 caso, en el cual se informo fibrosis focal y hemorragia. Pudiendo categorizarse como diagnostico diferencial.
- En nuestro estudio 1 FN de Tg PAAF de 27 lesiones maligna (MTS CPT) con un valor de 7,72 ng/ml. No se reporto variante del CPT. “ Foco tumoral mide 1,6 mm de diámetro, sin extensión extra nodal 1/1”
- Estudio de Baloch et al. 8 de 15 lesiones no identificadas por la Tg-PAAF pertenecían a MTS ganglionares de un CPT de la variante de células altas, variante agresiva.
- Estudio de Tang et al. (2016) el falso negativo con una Tg PAAF de 0,8 ng/dl se correspondía con un foco metastásico de tumor < 1 mm, lo que indica que escasas células tumorales pudieran haber mimetizado el resultado positivo



Rendimiento
Diagnostico

Valor de corte
de la Tg
PAAF


- ✓ Tg ACAF combinado con el BACAF respecto a la patología quirúrgica
 - En la gran mayoría de estudios (22,17,23,24,25) se describe una sensibilidad de la Tg PAAF mayor a la de la Cito PAAF.
 - En la mayoría se concluye que la información combinada de ambos procedimientos mejora la rentabilidad diagnóstica de la Cito PAAF aislada en concordancia con los resultados de nuestro estudio
- A pesar de tener una pequeña muestra en nuestro estudio se demostró que la Tg PAAF potencia la sensibilidad, VPP y VPN de la Cito PAAF.
 - ✓ Valor de corte de la Tg PAAF.
 - Se determinó el valor de corte de la Tg PAAF más representativo de 0,66 ng/ml
- En la actualidad no hay consenso sobre el valor de corte de la Tg en el lavado de la aguja para diagnosticar ganglios linfáticos cervicales metastásicos (17,7,8). No obstante, en distintos estudios se ha venido demostrando con alta frecuencia que valores de Tg PAAF \geq a 1,0 ng/ml son representativos de enfermedad persistente. (39,49,50). Punto de corte cercano al de nuestro estudio que correspondía a 0,66 ng/ml.



Rendimiento Diagnostico

✓ Tg sérica y Tg PAAF respecto a la patología quirúrgica.

- Tg sérica : S 85 % E 66%, frente una S: 96% y E : 100% Tg PAAF
 - Hubo 4 falsos negativos.
 - En el estudio combinado se demostró que la Tg PAAF mejora sustancialmente la sensibilidad, el VPP y VPN de la Tg sérica frente al Gold estándar. No se obtuvieron cambios en la especificidad.
-
- En el estudio de Wu H, Zhang (2017) y de Aguayo, J et al. (2018). La Tg sérica es un método menos confiable, no suficientemente sensible (2017- 78%).
 - La Tg sérica requiere una cuantificación bajo adecuada terapia supresora con hormonas tiroideas y en ausencia de Ac anti-Tg séricos, que generarían disminución de los niveles séricos y posibles falsos negativos. (3)
 - Nuestro estudio de los 24 con Tg sérica (+) 17 pacientes en supresión con Levotiroxina (70%) y 16/17 no presentaba anticuerpos. Tg sérica confiable en el 66% de los pacientes.



Hallazgos
ecográficos del
nódulo cervical
sospechoso

- ✓ Correlación de características ecográficas con diagnóstico definitivo quirúrgico y test de Tg positivo en el lavado de la aguja del aspirado.
 - No se encontró significancia estadística entre los hallazgos ecográficos y el diagnóstico definitivo quirúrgico de malignidad, ni analizados de manera individual o combinada, resultados posiblemente asociados a la baja muestra del estudio.
 - Asociación estadística entre hallazgos ecográficos y test de Tg PAAF (+) entre :
 - ✓ A. individualizado: componente quístico (p: 0,028)
 - ✓ A. combinado: Componente quístico y contornos no circunscritos (p=0,0028)
- Las directrices de la *Asociación Europea de Tiroides* para ecografía cervical reportan las características de componente quístico (S:35%) y (E: 90- 100%) como predictores de malignidad ganglionar. De igual manera informan de las características de márgenes irregulares y cambios quísticos como predictoras de malignidad en el lecho quirúrgico

8. LIMITANTES:

- ✓ La principal limitante del estudio fue el número pequeño de pacientes y ganglios puncionados, limitando la utilidad de las pruebas estadísticas y asociación de las variables

9. CONCLUSIONES

1. En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides previamente sometidos a tiroidectomía total, la determinación de la tiroglobulina en el lavado de la aguja fina de punción es una técnica fácil de implementar cuya información añadida a la citología para el diagnóstico de lesiones cervicales ecográficamente sospechosas de recurrencia o metástasis tumoral mejora su rendimiento diagnóstico.
2. El alto y suficiente rendimiento diagnóstico de la detección de la tiroglobulina en el lavado de la aguja fina de la citología del BACAF, permitiría que a través de solo esta herramienta diagnóstica, se focalicen los recursos para la detección temprana de la recidiva tumoral, con ello evitando pasar por alto la enfermedad metastásica en pacientes que pueden beneficiarse de la linfadenectomía precoz, fortalecimiento de la atención y mejoría de la calidad de vida de los pacientes

10. BIBLIOGRAFIA

1. Uricoechea HV, Chaparro JH, Cabrera IM, Delgado VA. Epidemiología del cáncer de tiroides. *Medicina*. 2015;37(2):140-63.
2. Hernández F, Cristhian E. Cáncer de tiroides en Colombia, un común desconocido. *Medicas UIS*, 2018; 31(3), 9-11
3. Véliz, Jesús, Brantes, Sergio, Ramos, Claudia, Aguayo, Jaime, Cáceres, Edith, Herrera, Mónica, Barber, Ana, Barría, Manuel, & Wohlk, Nelson. Utilidad de la detección de tiroglobulina en el aspirado de punción ganglionar cervical en el seguimiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Revista médica de Chile*. 2018;136(9), 1107-1112.
4. Diaz ER, Veliz J, Wohlk N. Importancia de la tiroglobulina sérica preablativa en la predicción de sobrevida libre de enfermedad en cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Med Chile*.2013; 141: 1506-1511
5. Familiar C, Antón T, Moraga I et al. Utilidad de la tiroglobulina en lavado de aguja del aspirado de 16 lesiones cervicales en pacientes con cáncer de tiroides. *Elservier*.2013 Nov; 495-503.
6. Wu L, Gu H, Qu X, Zheng J, Zhang W, Yin Y, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012; 81(8): 1798-1805.
7. Marrero MT et al. Tiroglobulina en el lavado de la aguja de biopsia de nódulos tiroideos. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2016; 63 (3): 155-159
8. Y. Wang, et al. El valor diagnóstico de la tiroglobulina en la aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos metastásicos en pacientes con cáncer papilar de tiroides y sus factores influyentes. *Surgical Oncology*, 2021-12-01, Volumen 39, Artículo 101666

9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association. Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133
10. Kim WB. A closer look at papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab*. 2015;30(1):1-6.
11. Almeda VP, Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 2007; 1-82.
12. Romero Lluch AR, Dueñas Disotuar S, Navarro González E. Seguimiento postquirúrgico del paciente con carcinoma diferenciado de tiroides. *Cir Andal*. 2020;31(3):270
13. J.L Freeman et al. Cirugía Reoperatoria de Tiroides, Cirugía de las Glándulas Tiroides y Paratiroides, 50, 461-471, tercera edición.
14. Amy E.C, Shane O.L. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Radiologic Clinics of North America*, 2011-05-01, Volumen 49, Número 3, Páginas 453-462.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association. Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133

16. H. Wu MD, y B. Zhang MD. Tiroglobulina sérica o tiroglobulina en el lavado por aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos metastásicos: ¿en cuál debemos confiar para la vigilancia del carcinoma de tiroides. *Revista de la Sociedad Americana de citopatología*, 2017-03-01; Volumen 6, Número 2, Páginas 66-72.
17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167-1214
18. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(6):1401-4
19. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario* sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2014
20. Lee JH, Lee HC, Yi HW, Kim BK, Bae SY, Lee SK, et al. Influence of thyroid gland status on the thyroglobulin cutoff level in washout fluid from cervical lymph nodes of patients with recurrent/metastatic papillary thyroid cancer. *Head Neck* 2016; 38(Suppl 1):E1705-12
21. Al-Hilli Z, Strajina V, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Regina Castro M, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration improves the diagnosis of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(3):739-44
22. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1364-9
23. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, Rascão MJ, Ganho J, Gomes I, Pereira H, Real O, Figueiredo P, Campos B, Valido F. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jul;157(1):101-7. doi: 10.1530/EJE-07-0088. PMID: 17609408.

24. Shan Hai et al. Diagnostic value of Thyroglobulin Measurement with Fineneedle Aspiration Biopsy for Lymph Node Metastases in Patients with a History of Differentiated Thyroid Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* , 2014; 15(24): 10905-10909.
25. Tang S, Buck A, Jones C, Sara Jiang X. The utility of thyroglobulin washout studies in predicting cervical lymph node metastases: One academic medical center's experience. *Diagn Cytopathol.* 2016 Dec;44(12):964-968

