



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

**EFFECTIVIDAD DE LA DETERMINACION DE TIROGLOBULINA (Tg)
PARA IDENTIFICAR METASTASIS,
EN EL ASPIRADO DE GANGLIOS SOSPECHOSOS
DE PACIENTES CON CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR PRESENTA:**

DRA. DAFNE ODEMARIS MORENO PEÑA

ASESOR DE TESIS:

DRA. LISNDEY ALAMILLA LUGO

México D.F.

2011

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedico este preludio de investigación a:

Las personas que amo y que han creído en mí en cada etapa de mi vida...

Papá aunque lejos, siempre has estado a mi lado.

Mamá tu paciencia me ha mantenido en el camino.

Monse, con dificultades pero por ti lo logro todo. Te amo.

Dios, por otorgarme la capacidad de vivir, amar y maravillarme con cada instante.

Agradezco infinitamente a todos aquéllos que formaron parte de mi formación durante estos tres años dentro de Centro Médico La Raza.

En especial a mis maestros:

Dra. Linsdey, por dejarme participar en un proyecto, darme otra visión de la complementación clínico-diagnóstica.

Dr. Emidio, por darme otra perspectiva del especialista y del ser humano.

Dr. Alfredo, Dr. Juan Carlos y Dr. José Antonio, por impulsar mi fortalecimiento académico, y a moldear mi visión como profesionalista.

Al alma de mi servicio que son todos mis compañeros de trabajo en Centro Médico La Raza:

Sin su apoyo incondicional no lo habría logrado. Este trabajo lleva partículas de cada uno de ustedes.

A mis amigos: Fabián, Margarita, César, Martha, Nora, Julián, Araceli; cada uno de ustedes saben en particular, cuánto los amo y el haber estado en el momento preciso.

INDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Hasta 20% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) desarrollan recurrencias, principalmente ganglionares a nivel cervical. La determinación de tiroglobulina (Tg) y el ultrasonido de alta resolución constituyen el eje del seguimiento, la primera es el marcador más específico para actividad tumoral, mientras que el segundo es altamente sensible. Agregando la realización de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y la determinación de Tg en el lavado de la aguja de la BAAF de ganglios sospechosos, incrementamos ambos parámetros hasta en un 84-100%. **OBJETIVO:** Conocer la efectividad de la determinación de Tg para identificar metástasis, en el aspirado de ganglios sospechosos de pacientes con CDT. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realiza el análisis preliminar en 39 pacientes de un total de 116, a quienes se realizó USG, BAAF de ganglios sospechosos y lavado de la aguja de BAAF, se procedió a colectar el resultado histopatológico y la determinación de Tg para evaluar sensibilidad y especificidad. **RESULTADOS:** La BAAF presentó un 88% de sensibilidad y un 96% de especificidad; mientras que la determinación de Tg en el lavado de la aguja resultó con un 100% de ambos parámetros. Con el primer método la variación se debió a muestras inadecuadas. **CONCLUSIONES:** Hasta el momento podemos coincidir con estudios previos y concluir que es un método sencillo, rápido y económico para determinar recidiva por CDT. Favorece el tratamiento oportuno, aumentando la sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave: cáncer diferenciado de tiroides; determinación tiroglobulina; lavado de aguja.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Up to 20% of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) developed recurrences, mainly in the cervical ganglion. The determination of thyroglobulin (Tg) and high-resolution ultrasound are the backbone of the track, the first is the most specific marker for tumor activity, while the latter is highly sensitive. Adding the biopsy by fine needle aspiration (FNA) and Tg in the wash of the needle of FNAB suspicious node, we increase both parameters up to 84-100%. **OBJECTIVE:** To determine the effectiveness of Tg to identify metastases in lymph node aspirates from patients with suspected CDT. **MATERIAL AND METHODS:** We performed a preliminary analysis in 39 patients out of 116, who underwent USG FNA of suspicious nodes and washing of the FNA needle, we proceeded to collect the histopathological results and to evaluate Tg sensitivity and specificity. **RESULTS:** The FNA showed a 88% sensitivity and 96% specificity, while the Tg washing needle with 100% of both parameters. With the first method, the variation was due to inadequate samples. **CONCLUSIONS:** So far we can agree with previous studies and concluded that it is a simple, quick and inexpensive to determine recurrence by CDT. Promotes timely treatment, increasing survival of these patients.

Keywords: differentiated thyroid cancer, thyroglobulin determination; washing needle.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) abarca al carcinoma papilar y folicular. (1-9)

El manejo convencional: tiroidectomía, ablación con radioyodo y la supresión con levotiroxina (LT4), disminuyen el riesgo de recidiva; además de que permite dar un seguimiento mediante la determinación de tiroglobulina sérica como marcador tumoral. (10-14)

Hasta 20% de los pacientes con CDT desarrollan recurrencias, principalmente ganglionares a nivel cervical; 70% se presenta durante los 5 primeros años del tratamiento inicial.

Sin embargo tanto la recidiva como la mortalidad se ven influidas de manera importante por el tratamiento adecuado y oportuno, así como de la detección temprana de recidiva de la enfermedad.

El seguimiento del CDT está enfocado en identificar a los pacientes “Libres de Enfermedad” y aquellos con actividad tumoral (AT). Dentro de las herramientas para el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides contamos con:

- Exploración física
- Medición de tiroglobulina
- Rastreo corporal con yodo 131
- Ultrasonido de alta resolución de cuello
- Otros: TC cuello sin contraste, RMN de cuello y mediastino, MIBI-TC⁹⁹, Talio ²⁰¹, PET FDG.

Dentro de los cuales la determinación de tiroglobulina y el ultrasonido de alta resolución conforman la columna vertebral en el seguimiento de los pacientes. El rastreo con radioyodo ha mostrado una tendencia a usarse con menos frecuencia. Y el resto de los estudios quedan reservados para casos especiales.

Los niveles de tiroglobulina son el marcador más específico para actividad tumoral siempre y cuando se haya realizado tiroidectomía total o casi total junto con ablación con radioyodo aunado a que no se tengan títulos elevados de anticuerpos contra la tiroglobulina. (29,30)

El nivel de tiroglobulina > 2 ng/mL bajo estimulación (nivel de TSH \geq 30 mIU/L) es predictor de actividad tumoral y aun mayor si la misma se eleva a más de 10 ng/mL (VPP 50 % y 80 % respectivamente) (31-35)

La principal limitante de la Tg sérica es que no determina localización del tejido recidivante, además de la interferencia ya mencionada cuando existen AcTg positivos.

El ultrasonido (US) es altamente sensible para identificar tejido tiroideo residual y/o metástasis en ganglios cervicales. Sin embargo Su especificidad es baja (37%), además de ser un parámetro operador-dependiente.

Las características de los ganglios sospechosos de AT por US son: hipoecogenicidad, forma redondeada, vascularización difusa, pérdida de hilio, patrón heterogéneo, cambios quísticos o microcalcificaciones y en ocasiones pueden adquirir características ultrasonográficas similares al tejido glandular.

Al agregar la realización de una biopsia por aspiración por aguja fina (BAAF) se logra incrementar la especificidad para determinar metástasis ganglionares en un 76 %. Restando un 5 a 10% no diagnósticos y 6 a 8 % falsos negativos. ⁽³⁷⁻⁴⁸⁾

La determinación de Tg en el lavado de la aguja de la BAAF de ganglios sospechosos, fue introducido por Pacini en 1992, lográndose incrementar la sensibilidad y especificidad para determinar las metástasis ganglionares hasta en un 100%. Diversos estudios han reproducido este ensayo clínico con excelentes resultados, reportando una especificidad 84 al 100%. ⁽³⁷⁻⁴⁸⁾

La técnica utilizada para dicha determinación consiste en agregar 1 ml. de solución salina 0.9% a la jeringa y aguja con la cual se realizó el aspirado, y colectarse en un tubo de ensayo para su posterior centrifugación. El método de cuantificación es similar al de la tiroglobulina sérica y no requiere de implementaciones especiales.

Los valores de cohorte para considerarse positivos dependen de la sensibilidad del método utilizado para medir Tg (RIA, IMA, IRMA); métodos ultrasensibles cuya determinación es menor de 0.03 ng/ml. El valor que se considera positivo es de 0.1 ng/ml. Con otros métodos el límite considerado como positivo es de 10 ng/ml.

En la mayoría de los estudios realizados se sugiere realizar dicha determinación junto con la BAAF, para evitar la presencia de falsos negativos; es decir aquellos pacientes con AT, pero con un alto grado de desdiferenciación celular, donde ya no se produce tiroglobulina.

En nuestro hospital se realiza la BAAF como parte del protocolo de estudio, sin

embargo aún no se cuenta con datos de la utilidad de la determinación de tiroglobulina en el lavado de la aguja, como herramienta complementaria en la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se llevó a cabo por los Departamentos de Endocrinología, Radiología, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica de la Unidad de Especialidades, dentro del periodo comprendido de noviembre del 2010 realizándose una cohorte para el análisis preliminar al mes de junio del 2011.

Se incluyeron pacientes con mayoría de edad, en seguimiento por CDT (con tratamiento previo), con niveles altos de tiroglobulina sérica, hallazgo de ganglios sospechosos de malignidad por USG, sin contraindicaciones para la realización de BAAF. Todos los pacientes firmaron hoja de consentimiento informado.

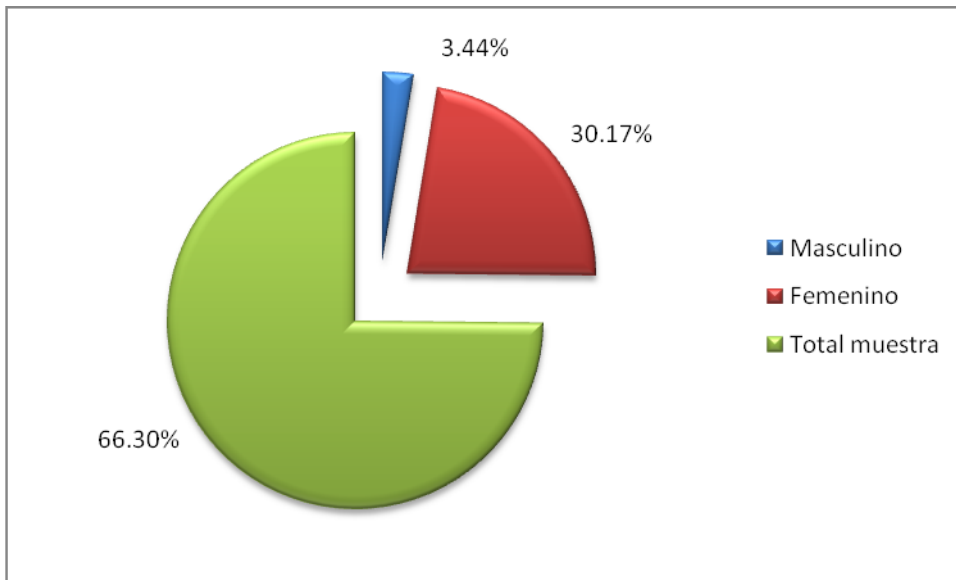
Los pacientes fueron captados en la Clínica de Tiroides del HECMNR, los que cumplieron con los criterios indicados, se enviaron a realización de BAAF guiada por ultrasonido de la adenopatía sospechosa, la cual se programó en el servicio de radiología e imagen. Posteriormente el día del estudio se procedió a la realización de la BAAF de manera convencional del ganglio sospechoso, una vez colectada la muestra para frotis y fijada en alcohol, se agrega 1 ml de solución salina 0.9% a la jeringa utilizada, y posteriormente se verterá en un tubo de ensaye para proceder a su centrifugación con posterior determinación de nivel de tiroglobulina por el método de quimioluminiscencia. Una vez contando con resultados de BAAF y Tg en caso de ser positivos, serán enviados al servicio de cirugía de cabeza y cuello para tratamiento quirúrgico.

Se hizo la determinación de Tg por ensayo de inmunoquimioluminiscencia (ICMA) con sensibilidad analítica de 0.2ng/mL. Para el US cervical se utilizó un equipo de alta resolución; con transductor lineal, en escala de grises y con mapeo de cuello.

Se presentan variables como edad, dosis acumulada de yodo radiactivo, Tg sérica y Tg del lavado de la aguja, expresadas en promedios \pm DE. Se utilizó el programa SPSS 13 para el presente análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

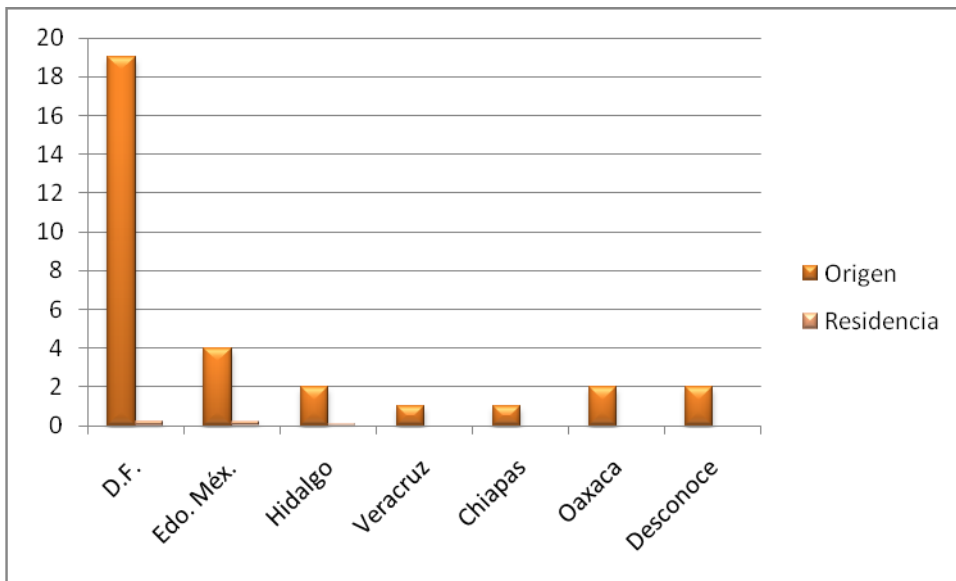
Se procedió a realizar el análisis preliminar del estudio contando con un total hasta el momento de 39 pacientes, 35 mujeres (89.74%) y 4 hombres (10.25%), que corresponden a un 33.6% de la muestra calculada.



Gráfica 1. Distribución por género (muestra preliminar).

En promedio con una edad de 53 ± 19.9 años (33 a 73 años), con un paciente adolescente cuyo diagnóstico se realizó en edad pediátrica. Una edad promedio al diagnóstico de 46 ± 16 años y un tiempo de seguimiento de 5 ± 7.23 años.

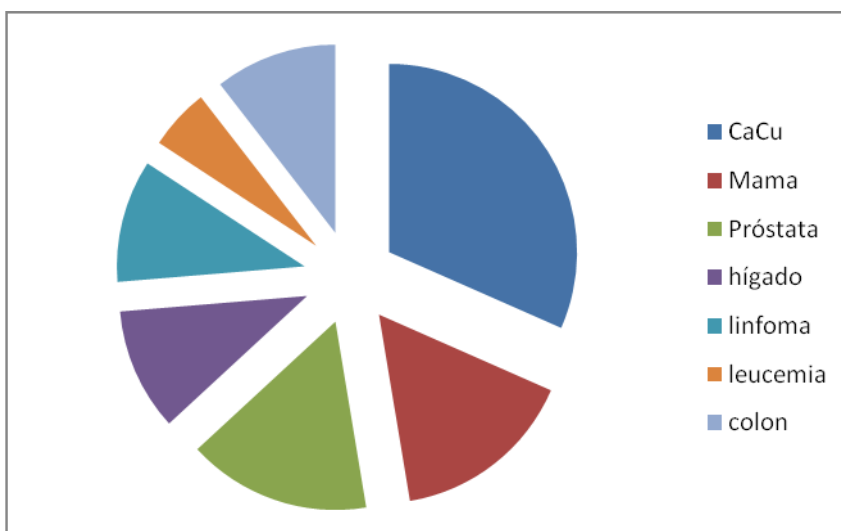
Su localidad de origen se distribuyó como sigue: D.F. 19 (48.2%), Estado de México 4 (10.2%), Oaxaca 2 (5.12%) e Hidalgo 2 (5.12%), Veracruz 1 y Chiapas 1 (2.5% respectivamente), con dos pacientes que se desconoce su origen (5.12%).



Gráfica 2. Distribución de origen y residencia (muestra preliminar)

Residentes en su mayoría del D.F. (21%) y el Estado de México (17.9%), con un solo paciente en Hidalgo(2.5%).

El total de la muestra sin antecedentes familiares para cáncer diferenciado de tiroides. Sin embargo, 17 pacientes (43.5%) cuentan con antecedentes familiares para otros tipos de cáncer, encontrándose: 6 CaCu, 3 Próstata, 3 mama, 2 Hígado, leucemia 1, linfoma 2, 2 colon; correspondientes al 48.7% del total de la muestra.



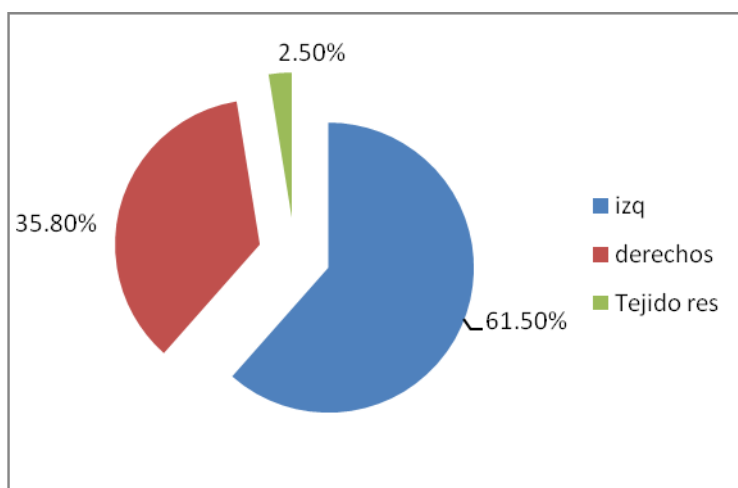
Gráfica 3. Antecedentes familiares de cáncer no tiroideo (muestra preliminar).

En cuanto a los factores que incrementan el riesgo, tales como tabaquismo y exposición a radiaciones, en el primer caso 8 pacientes se expusieron de manera crónica, actualmente suspendidos, y en el segundo caso, ningún paciente contó con exposición.

Contando con las siguiente comorbilidades: 2 pacientes diabéticos, 2 con HAS y DM2, 1 con HAS, 1 con HAS y EPOC, 1 con IRC. El resto de los pacientes sin comorbilidades.

Recibieron entre 1 y 3 dosis terapéuticas de yodo radiactivo, con una dosis acumulada promedio de 5550 ± 7622 MBq (150 ± 206 mCi). 2 pacientes recibieron radioterapia externa.

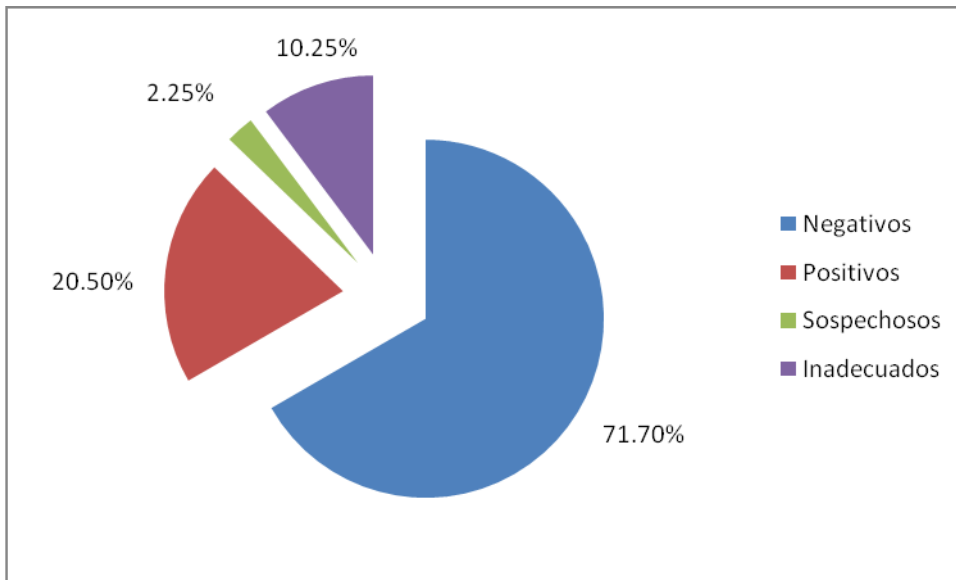
En su totalidad tuvieron presencia de ganglios sospechosos (24 izquierdos y 14 derechos, 2 con tejido residual) a los cuales se les realizó el procedimiento descrito.



Gráfica 4. Presencia de ganglios sospechosos y/o tejido residual por USG(muestra preliminar).

Del resultado de las BAAF se obtuvieron un total de 8 pacientes con resultado positivo para Ca diferenciado de tiroides (papilar), 26 negativos, 1 sospechoso, 4 con muestra inadecuada (88% sensibilidad y 96% especificidad).

En cuanto a la determinación de Tg en el lavado de la aguja, se encontraron un total de 9 pacientes con resultado positivo, 30 negativos, sin muestras inadecuadas (sensibilidad y especificidad del 100%).



Gráfica 5. Resultados BAAF (muestra preliminar)

Encontrándose un promedio de 0.24 ng/ml en pacientes negativos y de 200.2 ng/ml en pacientes positivos.

DISCUSIÓN

En los pacientes oncológicos, el seguimiento y la detección oportuna de recurrencia, son factores que inciden directamente en la sobrevida de los mismos.

En el caso de los pacientes con diagnóstico de CDT, la recurrencia a nivel cervical es la más frecuente, como previamente se comentó, durante los primeros 5 años de seguimiento. Por lo que se han tratado de elaborar métodos por los cuales se determine de manera más oportuna, la presencia de recidiva y/o metástasis.

En nuestra institución, el seguimiento y por consecuencia, el tratamiento oportuno se ve afectado por el tiempo de espera, debido a la sobrepoblación derechohabiente, lo que marca una cita programada aproximadamente en 3 meses, sumando el tiempo de programación con estudios de gabinete, los resultados histopatológicos, etc. Se calcula un tiempo de espera aproximado de año y medio hasta el diagnóstico final sin tomar en cuenta la canalización, en su caso, a tratamiento quirúrgico. Por lo que sería adecuado buscar alternativas sencillas, rápidas y efectivas para acortar este trayecto y ofrecer una mejor calidad de vida al paciente oncológico.

En el caso del método utilizado en el presente estudio, se tienen experiencias documentadas dentro de las cuales Snozek and et al.³⁸ evaluaron un total de 122 muestras de BAAF en 88 pacientes con diagnóstico de CDT y con tiroidectomía. 50 de 52 pacientes con resultado sin malignidad tuvieron Tg de 1ng/ml o menor, mientras que las 70 restantes con resultado maligno tuvieron Tg mayor de 1ng/ml. Del total de citologías diagnósticas, 5 tuvieron resultados de Tg discordantes, en 4 de ellas la Tg BAAF fue concordante con el diagnóstico final. Dieciocho de 19 BAAF no diagnósticas o con muestra inadecuada, fueron adecuadamente clasificadas con Tg-BAAF. Finalizando con un 100% de sensibilidad y 96.2% de especificidad.

En otro seguimiento documentado por Kim et al.⁴³, se evaluaron un total de 168 pacientes, encontrando una sensibilidad y especificidad del 100% con este método, siempre y cuando la muestra tomada durante el mapeo cervical ultrasonográfico, fuese adecuada, así como la variedad de cáncer tiroideo no perteneciera a poco diferenciado o anaplásico.

Por otro lado, en nuestro continente, en Chile, Velís et al ⁴¹ realizó un seguimiento en 30 pacientes con CDT, realizando el mismo procedimiento, encontrando una mayor sensibilidad 93.7% para la detección de metástasis agregando el lavado de la aguja; además de observar poca interferencia en pacientes con AcTg.

Mientras que en Brasil (Zanella et al ⁴⁰), con una muestra de 43 pacientes, mostraron una sensibilidad y especificidad del 100%. Encontrando también que en casos de cáncer poco diferenciado, se podría subestimar este valor, debido a la poca o nula capacidad de las células neoplásicas para la producción de tiroglobulina.

Un factor común de falsos positivos en los artículos revisados, es en el caso de ganglios sospechosos a nivel pretraqueal, así como la presencia de tejido residual, ya que se observó que la presencia de Tg ocurrió debido a contaminación durante el procedimiento con TgS, por daño a vasos contiguos. Además también se observó que los resultados obtenidos, no tenían interferencia en el caso de pacientes con tratamiento de supresión o estimulación.

A nivel nacional e institucional, no se encontraron referencias en las cuales se haya evaluado el procedimiento. En este momento continuamos con la captación de pacientes en el Departamento de Endocrinología para obtener un total de 116 pacientes, aunque el análisis preliminar muestra un comportamiento semejante a los estudios revisados sería precipitado dar una conclusión definitiva.

CONCLUSIONES:

Dentro de los avances del presente estudio aún queda por recabar el resultado histopatológico de la pieza quirúrgica, de los pacientes positivos y discordantes.

Sin embargo, a pesar de ser el 33.6% de la muestra calculada hemos tenido resultados que concuerdan con lo reportado en la bibliografía seleccionada.

En caso de concluir un comportamiento similar a otros estudios, se pretende instaurar el método como de rutina, ya que disminuye el tiempo de atención, ocasionando un tratamiento más oportuno que se reflejará en una sobrevida mayor para nuestro paciente oncológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.Cooper DS, Doherty GM, Haugen B, et al. Thyroid Cancer Guidelines. *Thyroid* 2006; 16:112-141.
- 2.Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, et al. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice* 2001; 7:203-219.
- 3.Hogdson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11:1093-1097.
- 4.Pacini F, Sciumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the Management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal Endocrinology* 2006; 154:787-803.
- 5.Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. *Surgery* 2001; 130:921-930.
- 6.Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma manager at the May Clinic during six decades (1940-1999); temporal tranes in inicial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World Journal of Surgery* 2002; 8:879-885.
- 7.Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States Turing 1996. *Cancer* 2000; 89:202-217.
- 8.Mazzaferri EL 2000. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of therapy. *Endocr Pract* 2000; 6:469-476.
- 9.Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737-744.
- 10.Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillar and follicular thyroid cancer. 1994; 97:418-428.
- 11.Samaan Na, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients, *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714-720.
- 12.Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high 131 I doses for thyroid remnant ablation in patients with

differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 2004; 25:1077-1081.

13. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of ¹³¹I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 77:2574-2580.

14. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2000; 52:765-773.

15. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511-2516.

16. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patients outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997; 79:2414-2423.

17. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metanalysis of the effectiveness of radioactive remnant ablation or well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3668-3676.

18. Kim S, Wei JP, Braverman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2004; 139:390-394.

19. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999; 46:209-216.

20. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83:2638-2648.

21. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153:651-659.

22. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol* 2002; 57:523-527.

23. Sanchez R, Espinoza-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernandez I, Sosa E, Mercado M. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxin discontinuation in the Follow-up patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res* 2002; 33:478-481.

24. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotrophin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:878-884.
25. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotrophin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postquirurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4110-4115.
26. Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: An Chongoing dilemma. *Thyroid* 1997; 7:277-280.
27. Lassman M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C. Impact of (131) diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004; 45:619-625.
28. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormona supression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34:554-564.
29. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum tiroglobulina combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3668-3673.
30. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Sclumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer?. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:175-178.
31. Mazzaferri EL, Kloss RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1490-1498.
32. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-1441.
33. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant OR cancer. *J Clin Endocrinol* 1999; 84:3877-3885.
34. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermontt MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine sacn and serum thyroglobulin after

- stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12:37-43.
35. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12:583-590.
36. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma: An European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:105-112.
37. Uruno, Miyauchi, Shimizu, Tomoda, Takamura, Yasuhiro Ito, Akihiro Miya, Kaoru Kobayashi, Matzuzuka, Amino, Kuma. Usefulness of Thyroglobulin Measurement in Fine-needle Aspiration Biopsy Specimens for Diagnosing Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *World J. Surg.* 29, 483–485 (2005).
38. Snozek, Chambers, Reading, Sebo, Sistrunk, Singh. Thyroglobulin in diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma Nodal metastasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 92:4278-428.
39. Borel, Boizel, Faure, Barbe, Bottonat, Sturm, Seigneurin, Bricault, Caravel, Chaffanjon and Chabre. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid. *Eur J Endocrinol* (2008) 158 691–698.
40. Zanella, Souza Meyer, Balzan, Silva, Camargo, Migliavacca, Guimaraes. Thyroglobulin measurements in washout of fine needle aspirates in cervical lymph nodes for detection of papillary thyroid cancer metastases. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(6):550-4
41. Veliz, Brantes, Ramos, Aguayo, Cáceres, Herrera, Barber, Barria and Wohlk. Thyroglobulin levels in needle lymph node cytology for the detection of papillary thyroid cancer recurrence *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1107-12.
42. Baloch; Barroeta; Walsh; Gupta; LiVolsi; Langer; Mandel. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *CytoJournal* 2008, 5:1; 1-5
43. Jeon; Kim; Seon; Ri Son; Hwan Baek; Suk Kim; Joon Park; Youn Cho; Gyu Na. Diagnostic Benefit of Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Metastatic Cervical Lymph Nodes from Papillary Thyroid Cancer: Correlations with US Features. *Korean J Radiol* 2009;10:106-

- 44.Boi; Baghino; Atzeni; Lai; Faa and Mariotti. 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. . Clin. Endocrinol. Metab. 2006 91:1364-1369
- 45.Cunha; Rodrigues; Curado; Ilhe'u; Cruz; Naidenov et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer Eur J Endocrinol (2007) 157 101–107
- 46.Baier; Hahn; Gervais; Samir; Halpern; Mueller; Harisinghani. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules: Experience in a Cohort of 944 Patients AJR 2009; 193:1175–1179
47. Giovanella; Ceriani; Suriano and Crippa. Thyroglobulin Measurement on Fine-Needle Washout Fluids:Influence of Sample Collection Methods. Diagn. Cytopathol. 2009;37:42–44.
48. Yong Kin, Won Bae Kim; Sook Kim; Sook Ryu; Seok Yeo; Chul Kim; Joon Hong and Kee Shong. Serum Thyroglobulin Levels at the Time of 131I Remnant Ablation Just after Thyroidectomy Are Useful for Early Prediction of Clinical Recurrence in Low-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005;90: 1440–1445.
49. Argimon Pallás Josep Ma; Jiménez Villa Josep. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª edición. 2004- 393pp
- 50.Guyton Arthur C; Hall John E. Tratado de fisiología médica. 11a edición. 2006:(1115pp); 931-934.
- 51.Goodman Gilman Alfred et al. The pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. 1361-1364.