

Utilidad de la detección de tiroglobulina en el aspirado de punción ganglionar cervical en el seguimiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides

Jesús Véliz^{1,3}, Sergio Brantes^{1,3}, Claudia Ramos¹, Jaime Aguayo¹, Edith Cáceres⁴, Mónica Herrera¹, Ana Barber⁴, Manuel Barría², Nelson Wohllk^{1,3,5}.

Thyroglobulin levels in needle lymph node cytology for the detection of papillary thyroid cancer recurrence

Background: During the detection of neck recurrence in patients with Papillary Thyroid Carcinoma (PTC), sometimes it is difficult to distinguish metastatic from inflammatory neck lymph nodes. The measurement of serum thyroglobulin (sTg) under thyroid hormone suppression therapy, the presence of serum thyroglobulin antibodies (sAbTg), the diagnostic whole body scan and cytology can give false negative results. Measurement of thyroglobulin in the washout fluid from fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of suspicious neck lymph nodes could improve the diagnostic accuracy. **Aim:** To evaluate the usefulness of detecting Tg in lymph nodes (LTg) suspicious by ultrasonography (US) and compare it to cytology. **Patients and Methods:** Between the years 2004 and 2007 we prospectively studied 30 patients with PTC and cervical US findings of suspicious recurrence. LTg was assayed in US guided FNAB used for cytology. **Results:** Sixteen out of 30 patients underwent surgery using as selective criteria an LTg higher than sTg or a positive cytology. Surgery confirmed the presence of metastasis in all 15 patients with positive LTg (8 with positive cytology) and in 1 patient with negative LTg and positive cytology (a case with undifferentiated thyroid cancer). The sensitivity was 93.7% for LTg and 56.2% for cytology. We identified by LTg 3 of 6 patients with undetectable sTg and positive sAbTg. **Conclusions:** The presence of LTg showed a higher sensitivity than cytology for the detection of cervical lymph node metastasis. This method is useful even in the presence of sAbTg (Rev Méd Chile 2008; 136: 1107-12).

(Key words: Biopsy, fine-needle; Neoplasm metastasis; Thyroid neoplasms)

Recibido el 18 de enero, 2008. Aceptado el 28 de abril, 2008.

¹Sección Endocrinología, Servicio de Medicina y ²Sección Cirugía Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía, Hospital del Salvador. Santiago de Chile. ³Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Campus Oriente, Universidad de Chile. ⁴Médicos Asociados, Santiago de Chile. ⁵Instituto de Estudios Médicos Avanzados. Santiago de Chile.

Correspondencia a: Dr. Nelson Wohllk. Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile. Rancagua 835, Providencia. Santiago-Chile. Teléfono: (562) 378 0517. Fax: (562) 251 8536. E mail: nwohllk@gmail.com

Hasta 20% de los pacientes con cáncer diferenciado del tiroides (CDT) desarrollan recurrencias locorregionales, principalmente ganglionares, en el compartimento central (nivel VI) y yugular (niveles II, III y IV); 70% se presenta durante los 5 primeros años del tratamiento inicial. Los principales factores de riesgo para la recidiva local incluyen: edad mayor de 40 años, ganglio positivo al diagnóstico, compromiso capsular tiroideo, tamaño tumoral inicial mayor de 4 cm e invasión extratiroidea¹. Ocho por ciento de pacientes con recidiva local, eventualmente podría fallecer por esta causa².

La determinación de tiroglobulina sérica (sTg) en ausencia de anticuerpo antitiroglobulina sérica (sAcTg) es considerado el marcador más sensible y específico para la evaluación del CDT. Un valor de sTg elevado se asocia a la presencia de tejido tiroideo residual o metastásico, siendo la adenopatía cervical el principal sitio de recurrencia en pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT)^{3,4}. La demostración de metástasis ganglionares es indispensable para decidir una cirugía más radical, pero los métodos diagnósticos actualmente disponibles no siempre son suficientemente sensibles. La cuantificación de sTg bajo terapia de supresión con hormonas tiroideas puede fallar en identificar pacientes que tienen sAcTg, los cuales interfieren en el ensayo de sTg, disminuyendo sus niveles y dando falsos negativos^{5,6}. Otra causa de error de medición de sTg es la existencia de escasa masa tisular, sea de tejido residual, recidiva o metástasis ganglionares. La sensibilidad de sTg mejora cuando es estimulada con TSH endógena, lo cual se obtiene suspendiendo la terapia hormonal tiroidea por 4-5 semanas, o exógena, administrando TSH recombinante humana (rh-TSH)⁴. Aproximadamente 20% de los pacientes considerados clínicamente libre de enfermedad con niveles de sTg <1 ng/mL, medida bajo supresión con hormonas tiroideas, tendrán niveles de sTg >2 ng/mL después del uso de rh-TSH o suspensión de hormonas tiroideas. En un tercio de estos pacientes se comprobará persistencia del tumor al realizar estudios con imágenes⁴. Sin embargo, la sTg estimulada también puede dar falsos negativos en pacientes con compromiso ganglionar debido a la presencia de sAcTg, secreción defectuosa de tiroglobulina, tumor muy agresivo o indiferenciado^{4,7-9}. Otros métodos usados para el seguimiento

de pacientes con CDT son: el rastreo sistémico diagnóstico con radioyodo (RSD), que tiene muy baja sensibilidad para pesquisar recidiva ganglionar cervical, la ultrasonografía (US) que tiene una sensibilidad de 94% en la detección de metástasis cervicales, aun con sTg no detectable, pero menor especificidad, ya sea por la presencia de adenopatías inflamatorias que son frecuentes en la región cervical, o por tratarse de metástasis ganglionares por cánceres no relacionados con el tiroides¹⁰⁻¹³. En conjunto, US y sTg estimulada, en ausencia de sAcTg, alcanza una sensibilidad de 96%, considerándose como el estudio de primera línea en el seguimiento del CPT^{2,4,7,14-16}.

Aunque la citología por punción con aguja fina (PAF) guiada por US es una herramienta esencial en la detección de metástasis ganglionares, tiene hasta 22% de falsos negativos, cifra que se eleva a 38% en presencia de cambios quísticos^{3,12,13,17}. Por estas razones se ha propuesto la medición de tiroglobulina en el lavado de la aguja de punción ganglionar (gTg) bajo visión US de adenopatías sospechosas, como un método más sensible que US y sTg estimulada, con la ventaja de no necesitar suspender el tratamiento supresor con hormonas tiroideas^{3,18-20}.

El objetivo del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en la medición de gTg mediante PAF guiada por US en adenopatía cervical sospechosa de recidiva, en pacientes con CPT en tratamiento supresor con hormonas tiroideas, evaluar su utilidad y comparar su sensibilidad con respecto a la citología.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre los años 2004 y 2007 se estudiaron prospectivamente en el Policlínico de Endocrinología del Hospital del Salvador, 30 pacientes (28 mujeres y 2 hombres) con CPT y adenopatías cervicales sospechosas de recidiva tumoral en la US (imagen hipoecogénica, forma redondeada, vascularización difusa, pérdida de hilio, patrón heterogéneo, cambios quísticos o microcalcificaciones)²¹. La dispersión de edad al diagnóstico de CPT fue 16-80 años, con promedio de 47 años. A 29 de 30 se les realizó tiroidectomía total con o sin disección ganglionar y a los 30 pacientes se les administró radioyodo posterior a la cirugía, en las dosis convencionales.

El RSD durante el seguimiento fue negativo en 22 casos y en los 8 restantes no se realizó por presentar precozmente (antes de los 6 meses) niveles elevados de sTg o imagen sospechosa en la ecografía. Todos los pacientes estaban en tratamiento con levotiroxina al momento de la punción.

La PAF se realizó bajo US utilizando una aguja de 23 G y jeringa de 20 mL. Todos los pacientes manifestaron su consentimiento después de ser informados del procedimiento.

Se preparó material para estudio citológico y se lavó la aguja con 1 mL de suero fisiológico para medir gTg. De forma simultánea, se tomó muestra de sangre para medir sTg y sAcTg. Todas las mediciones de Tg y AcTg (suero y ganglio) se realizaron por quimioluminiscencia (DPC[®], Los Angeles, USA). Cualquier valor de AcTg >2,2 IU/L (sensibilidad analítica del método) fue considerado como positivo. Se definió como gTg positiva cuando sus valores fueron mayores que los de sTg¹⁷. Se procedió a diluir la muestra si los niveles de gTg excedían el nivel superior del ensayo.

Se envió a cirugía para disección cervical a todos los pacientes con gTg positiva o citología sospechosa. Los demás casos quedaron en estrecho control clínico, de laboratorio e imágenes.

Se calculó la sensibilidad del procedimiento para detectar ganglio metastásico mediante la fórmula de Galen y Gambino y test de Student para comparar niveles de gTg y sTg en presencia o ausencia de sAcTg, considerándose significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 30 pacientes que se sometieron a PAF por presentar adenopatía sospechosa, 15 resultaron positivos para gTg con dispersión de 2,9-13.853 ng/mL, cuyos valores individuales se presentan en la Tabla 1. Un caso con gTg negativa y citología positiva resultó ser el único falso negativo de la serie (Tabla 1), correspondiendo a un paciente con cáncer indiferenciado de tiroides; los 14 casos restantes fueron negativos para gTg. La citología realizada en los 30 casos, detectó 9 pacientes con metástasis ganglionares, 8 de los cuales tuvieron gTg positiva (Tabla 2). Considerando los 16 pacientes confirmados quirúrgica-

mente, la sensibilidad para gTg fue de 93,7% y para citología de 56,2%.

Se pesquisó gTg elevada en 3 de 6 pacientes con sAcTg positivos y sTg no detectable (bajo supresión con LT4), confirmándose la metástasis por cirugía en estos tres casos (Tabla 3). Los niveles promedio de gTg fueron más bajos en presencia de sAcTg, $160,2 \pm 246$ ng/mL que en los casos sin acTg (3.471 ± 4.004 ng/mL), lo que no alcanzó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,1$).

El seguimiento de los pacientes que no fueron a cirugía se ha realizado con determinación semestral de sTg, sAcTg y US, no encontrándose evidencia de recidiva hasta ahora. El promedio de seguimiento en ellos ha sido de 2 años.

DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en los últimos años, especialmente en el caso del cáncer papilar²²; dado que la recurrencia cervical de este tipo de neoplasia es frecuente, se han propuesto múltiples estrategias para identificar de forma precoz las metástasis ganglionares. En la actualidad se considera que la técnica más sensible para la detección precoz de metástasis ganglionares cervicales es la obtención simultánea de una muestra para citología y determinación de gTg mediante punción guiada por US^{2,23}. La medición de gTg bajo tratamiento de supresión con hormonas tiroideas en nuestros pacientes con CDT y adenopatías sospechosas a la US, fue más sensible que la citología ganglionar. En nuestro estudio no fue posible calcular la especificidad o valor predictivo negativo del método, pues los pacientes con gTg y citología negativas no fueron enviados a cirugía, pese a tener una US sospechosa. Hasta ahora ninguno de éstos ha mostrado aumento de sTg o crecimiento ganglionar, luego de un período de observación de más de 2 años.

Es sabido que la presencia de sAcTg, independiente de sus niveles, subestima los valores de sTg dando resultados falsos negativos. Su efecto sobre los valores de gTg es menos conocido. Algunos estudios excluyeron la medición de gTg en pacientes con sAcTg^{2,17}. Otros han señalado que la gTg no sería afectada por la presencia de sAcTg^{3,19,24}. En nuestro estudio se aprecia que la gTg fue de gran utilidad en aquellos pacientes con

Tabla 1. Características etarias de los pacientes, tiroglobulina sérica y ganglionar, anticuerpos antitiroglobulina, ultrasonografía cervical, citología ganglionar por punción y estudio histológico poscirugía

| Edad (años) | sTg (ng/mL) | sAcTg (IU/mL) | US mm | gTg (ng/mL) | Citología ganglionar | Biopsia quirúrgica |
|-------------|-------------|---------------|-------|-------------|----------------------|-------------------------|
| 49 | 0,28 | Negativo | 11 | 0,39 | Negativa | NE |
| 40 | 0,97 | Negativo | 6 | 3.950 | Insuficiente | Positiva |
| 67 | 1 | Negativo | 8 | 3.500 | Positiva | Positiva |
| 71 | 1,1 | Negativo | 13 | 243 | Positiva | Positiva |
| 41 | 1,1 | Negativo | 7 | 0,36 | Negativa | NE |
| 28 | 1,27 | Negativo | 7 | 7.860 | Negativa | Positiva |
| 34 | 1,74 | Negativo | 9 | 3.580 | Negativa | Positiva |
| 65 | 2,0 | Negativo | 10 | 0,37 | Negativa | NE |
| 40 | 2,0 | Negativo | 10 | 1.383 | Negativa | Positiva |
| 33 | 2,2 | Negativo | 8 | ND | Negativa | NE |
| 54 | 2,6 | Negativo | 19 | 41 | Insuficiente | Positiva |
| 71 | 3,6 | Negativo | 20 | 188 | Positiva | Positiva |
| 56 | 9,3 | Negativo | 7 | 13.853 | Positiva | Positiva |
| 16 | 12,1 | Negativo | 6 | >3.000 | Positiva | Positiva |
| 57 | 13,0 | Negativo | 9 | 0,99 | Negativa | NE |
| 28 | 17,3 | Negativo | 26 | 108 | Positiva | Positiva |
| 51 | ND | 22,2 | 12 | ND | Negativa | NE |
| 72 | ND | Negativo | 18 | ND | Negativa | NE |
| 34 | ND | 44,4 | 6 | 444 | Insuficiente | Positiva |
| 34 | ND | 280 | 17 | 2,9 | Positiva | Positiva |
| 32 | ND | 500 | 15 | ND | Negativa | NE |
| 37 | ND | Negativo | 13 | ND | Insuficiente | NE |
| 21 | ND | Negativo | 15 | 0,4 | Negativa | NE |
| 51 | ND | Negativo | 21 | ND | Negativa | NE |
| 74 | ND | Negativo | 40 | ND | Positiva | Positiva Indiferenciada |
| 51 | ND | 25,5 | 10 | ND | Insuficiente | NE |
| 41 | ND | Negativo | 20 | ND | Negativa | NE |
| 80 | ND | 1.482 | 23 | 33,7 | Negativa | Positiva |
| 30 | ND | Negativo | 10 | 3.950 | Positiva | Positiva |
| 53 | ND | Negativo | 11 | ND | Negativa | NE |

sTg: Tiroglobulina sérica

gTg: Tiroglobulina ganglionar

NE: No efectuado

sAcTg: Anticuerpo antitiroglobulina sérico

US: Ultrasonografía

ND: no detectable

sAcTg positivos y niveles no detectables de sTg, al identificar 3/6 pacientes con metástasis ganglionares (Tabla 3). Es probable que exista cierto grado de interferencia, pues los niveles de gTg alcanzados en este grupo de pacientes fueron menores que en aquellos sin sAcTg y esta interferencia podría ser minimizada por la alta concentración de Tg existente en el ganglio³.

La aparición de metástasis cervicales de origen desconocido constituye un importante problema diagnóstico. La orientación etiológica es clara cuando el paciente tiene historia previa de CDT asociado a sTg elevada pero existen otras enfermedades que pueden presentarse con adenopatías cervicales. Algunas pueden diagnosticarse incidentalmente por medio de la PAF, con más

Tabla 2. Relación entre resultado de punción y tiroglobulina en ganglio, de 16 casos operados

| | | gTg | |
|-----------------------------|----------|----------|----------|
| | | Positiva | Negativa |
| Citología ganglionar | Positiva | 8 | 1 |
| | Negativa | 7 | 14 |
| Biopsia quirúrgica positiva | | 15 | 1 |

gTg: Tiroglobulina ganglionar

Tabla 3. Valores de gTg en pacientes con sTg no detectable y sAcTg positivos. Resultados quirúrgicos

| sTg (ng/mL) | sAcTg (IU/mL) | gTg (ng/mL) | Citología | Biopsia quirúrgica |
|----------------|------------------|----------------|-----------|--------------------|
| ND | 22,2 | ND | Negativo | NE |
| ND | 25,5 | ND | Negativo | NE |
| ND | 44,4 | 444 | Negativo | Positiva |
| ND | 280 | 2,9 | Positivo | Positiva |
| ND | 500 | ND | Negativo | NE |
| ND | 1.482 | 33,7 | Negativo | Positiva |

sTg: Tiroglobulina sérica

gTg: Tiroglobulina ganglionar

ND: no detectable

sAcTg: Anticuerpo antitiroglobulina sérico

NE: No efectuado

frecuencia linfomas, metástasis de cáncer pulmonar y de mama; la medición de gTg puede orientar y excluir el origen tiroideo del cáncer^{13,15,16}.

Esta técnica sería incapaz de detectar Tg en tumores que no la producen o que no la contienen, lo cual la haría ineficaz para el estudio de metástasis por cáncer indiferenciado o anaplástico, tal como ocurrió en un caso de nuestra serie (Tabla 1). En esta situación se obtiene mejor sensibilidad con la citología³.

Se pueden encontrar resultados falsos positivos de gTg en ganglios no metastásicos de pacientes con niveles elevados de sTg, por contaminación de los vasos sanguíneos durante la punción, conduciendo a una cirugía innecesaria. Este problema se puede superar aplicando un punto de corte a la concentración de gTg, consi-

derando que la punción es positiva cuando la concentración de gTg es mayor que sTg, siendo este criterio más confiable que el de fijar un valor absoluto^{17,19,23}. Este método no es adecuado para el estudio de ganglios sospechosos pre o paratraqueales en presencia de tejido tiroideo dada la alta posibilidad de contaminación¹⁷.

Podemos concluir que en pacientes con cáncer diferenciado del tiroides previamente sometidos a tiroidectomía total, la determinación de gTg en el lavado de la aguja de punción ganglionar es una técnica fácil de implementar y de mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de adenopatías sospechosas de compromiso tumoral en la US. Esta técnica permite incluir pacientes con sAcTg positivos, ya que la concentración de Tg que se obtienen en el lavado probablemente superaría la interferencia provocada por los anticuerpos.

REFERENCIAS

1. MAZZAFERRI EL, JIANG SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
2. FRASOLDATI A, PESENTI M, GALLO M. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 90-6.
3. 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.
4. MAZZAFERRI EL, ROBBINS RJ, SPENCER CA. 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.
5. SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M, WANG CC, GUTTLER RB, SINGER PA ET AL. Serum thyroglobulin antibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121-7.
6. CHUNG JK, PARK YJ, KIM TY, SO Y, KIM SK, PARK DJ ET AL. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 215-21.
7. BACHELOT A, LEBoulLEUX S, BAUDIN E, HARTL DM, CAILLOU B, TRAVAGLI JP, SCHLUMBERGER M. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 376-9.
8. VELASCO S, SOLAR A, CRUZ F, QUINTANA JC, LEÓN A, MOSSO L, FARDELLA C. Tiroglobulina y sus limitaciones en el seguimiento del carcinoma diferenciado del tiroides. *Rev Méd Chil* 2007; 135: 506-11.
9. GIOVANELLA L, GHELFO A. Undetectable serum thyroglobulin due to negative interference of heterophile antibodies in relapsing thyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007; 53: 1871-2.
10. MAXON HR. Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid* 1999; 9: 443-6.
11. TORLONTANO M, ATTARD M, CROCETTI U, TUMINO S, BRUNO R, COSTANTE G ET AL. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3402-7.
12. ÜSTÜN M, RISBERG B, DAVIDSON B, BERNER A. Cystic change in metastatic lymph nodes: A common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 387-92.
13. CIGNARELLI M, AMBROSI A, MARINO A, LAMACCHIA O, CAMPO M, PICCA G, GIORGINO F. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003; 13: 1163-7.
14. SCHLUMBERGER M, PACINI F, WIERSINGA WM, TOFT A, SMIT JW, SÁNCHEZ FRANCO F ET AL. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 539-48.
15. COOPER DS, DOHERTY GM, HAUGEN BR, KLOOS RT, LEE SL, MANDEL SJ ET AL. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
16. LEBoulLEUX S, GIRARD E, ROSE M, TRAVAGLI JP, SABBAH N, CAILLOU B ET AL. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3590-4.
17. URUNO T, MIYAUCHI A, SHIMIZU K, TOMODA C, TAKAMURA Y, ITO Y ET AL. 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* 2005; 29: 483-5.
18. PACINI F, SCHLUMBERGER M, DRALLE H, ELSEI R, SMIT JW, WIERSINGA W. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
19. CUNHA N, RODRIGUES F, CURADO F, ILHEU O, CRUZ C, NAIDENOV P 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: 101-7.
20. BISCOLLA RP, IKEJIRI ES, MAMONE MC, NAKABASHI CC, ANDRADE VP, KASAMATSU TS ET AL. Diagnóstico de metástases de carcinoma papilífero de tiróide através da dosagem de tiroglobulina no líquido obtido da lavagem da agulha utilizada na punção aspirativa. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 419-25.
21. AHUJA AT, YING M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1691-9.
22. MAZZAFERRI E, KLOOS RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
23. 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: 1401-4.
24. BASKIN HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004; 14: 959-63.