

Descripción y correlación histológica de linfonodos positivos mediante tiroglobulina en pacientes con cáncer de tiroides operados

María Francisca Wuth Izquierdo¹, Valeria Nataly Pulla Mejía¹,
Alejandro Javier Oyarzún Ramos¹, Daniel Andrés Rappoport Wurgaft¹,
Patricio Javier Gac Espinoza¹, Loreto Vasquez Rivera¹

Description and histological correlation of positive lymph nodes using thyroglobulin in patients with thyroid cancer who underwent surgery

Introduction: Papillary thyroid cancer is common and has a high recurrence rate of about 20%. Adequate treatment, including surgery and radioiodine, is crucial for a good prognosis. Staging to evaluate cervical lymph node metastasis is essential before surgery. Diagnostic methods such as fine-needle aspiration biopsy (FNAB) guided by ultrasound and thyroglobulin measurement are useful but can present false negatives, affecting the prognosis. **Objective:** To evaluate the correlation between the level of thyroglobulin from aspiration and the disease found in the histology of the lymph nodes. **Materials and Methods:** Patients with thyroid cancer operated at the Clinical Hospital of the University of Chile between 2012 and 2022 are described. These patients underwent aspiration and thyroglobulin measurement in suspicious lymph nodes. The thyroglobulin value was correlated with the histological result of the lymph nodes. **Results:** A total of 51 patients were included. The average thyroglobulin level was 298 ng/ml, with 363 ng/ml in those with a positive FNAB and 184 ng/ml in those with a negative FNAB. 39 patients underwent dissection, and their average FNAB thyroglobulin level was 359,02 ng/ml. **Discussion:** There is a statistically significant association between FNAB thyroglobulin levels and FNAB results (p -value = 0.010). Among patients with FNAB thyroglobulin levels < 100 ng/ml, about 30% had a positive FNAB, compared to 77% of those with FNAB thyroglobulin levels > 400 ng/ml. **Conclusion:** It is important to perform thyroglobulin measurement in FNAB to complement the diagnosis of cervical metastasis in all patients with suspicious lymph nodes.

Key words: thyroglobulin in adenopathy; puncture thyroglobulin; lymph node metastasis.

Resumen

Introducción: El cáncer de tiroides papilar es común y tiene una alta tasa de recurrencia, cerca del 20%. El tratamiento adecuado, que incluye cirugía y radioyodo, es crucial para un buen pronóstico. La etapificación para evaluar metástasis ganglionares cervicales es esencial antes de la cirugía. Métodos diagnósticos como la PAAF guiada por ecografía y la medición de tiroglobulina son útiles, pero pueden presentar falsos negativos que afectan el pronóstico. **Objetivo:** Evaluar la correlación entre el nivel de tiroglobulina de la punción y la enfermedad encontrada en la histología de las adenopatías. **Materiales y Métodos:** Se describe los pacientes con cáncer de tiroides operados en el nuestro hospital entre 2012 y 2022. Estos pacientes se sometieron a punción y medición de tiroglobulina en la adenopatía sospechosa. Se correlacionó el valor de la tiroglobulina con el resultado histológico de las adenopatías. **Resultados:** 51 pacientes en total. La tiroglobulina promedio fue de 298 ng/ml, mientras que en los con PAAF positiva fue de 363 ng/ml y en los con PAAF negativa fue de 184 ng/ml. 39 pacientes fueron a disección, estos tenían en promedio una Tg PAAF de 359,02 ng/ml. **Discusión:** Existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TgPAAF y PAAF (p -value = 0,010), en pacientes con TgPAAF < 100, cerca de un 30% tiene PAAF positiva, *versus* el 77% de los con TgPAAF > 400. **Conclusión:** Es importante realizar el estudio de tiroglobulina en punción para complementar el diagnóstico de metástasis cervicales en todos los pacientes con adenopatías sospechosas.

Palabras clave: tiroglobulina en adenopatías; tiroglobulina en punción; metástasis ganglionar.

¹Universidad de Chile-Hospital Clínico. Santiago, Chile.

Recibido el 2024-07-24 y aceptado para publicación el 2024-08-27

Correspondencia a:

Dra. Francisca Wuth Izquierdo
francisca.wuth@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

Durante las últimas tres décadas, ha habido un aumento significativo en la incidencia global de cáncer papilar de tiroides (CPT), con un 20% de los pacientes experimentando recurrencia de la enfermedad¹. Entre 30% y 80% de los pacientes presentan metástasis en linfonodos regionales al momento del diagnóstico^{2,3}, lo que destaca la importancia del adecuado estudio del compromiso linfonodal para mejorar la eficacia del tratamiento. Entre los métodos utilizados para identificar metástasis linfonodales se encuentran la ecografía cervical y la punción por aguja fina (PAAF)^{4,5}. Sin embargo, existe un porcentaje de falsos negativos y de resultados inconclusos en estos métodos, lo que conduce a errores diagnósticos y sobretratamiento. Como consecuencia se realizan disecciones cervicales, con la morbilidad asociada que conlleva, en pacientes que no la requerían. La ecografía, aunque altamente sensible, presenta una baja especificidad, mientras que la PAAF está condicionada por varios factores, incluido el sitio de muestreo y la calidad de la muestra^{5,6}.

La medición de tiroglobulina en el lavado de la PAAF (Tg-PAAF) ha surgido como una herramienta prometedora para mejorar la precisión diagnóstica. Estudios demuestran una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la PAAF sola. Sin embargo, aún existe debate sobre el valor de corte óptimo de Tg-PAAF que permitiría identificar las adenopatías metastásicas, que finalmente deben ir a resección quirúrgica para lograr el buen control de la enfermedad. Esto cobra mayor importancia en los casos de pacientes que presentan una incongruencia entre las imágenes y la PAAF. Aquí es donde la Tg-PAAF podría definir el diagnóstico, si se encuentra negativa o si está muy por sobre el valor establecido como de riesgo. Pero persiste la duda en los casos en que tenemos valores intermedios. Múltiples estudios han informado una amplia variabilidad en estos valores, lo que destaca la necesidad de determinar valores de corte específicos para cada población.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es evaluar el valor de Tg-PAAF en nuestra población de pacientes y su correlación con la presencia de metástasis linfonodales, junto con describir las principales discrepancias entre estos resultados y los hallazgos histológicos de los linfonodos analizados.

Materiales y Métodos

El estudio corresponde a un estudio analítico, de cohorte retrospectiva. La población la constituyen

los pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH). La muestra está constituida por pacientes operados entre el 2012 y 2022, en los que se realizó medición de tiroglobulina en punción de adenopatías cervicales sospechosas en la ecografía de etapificación preoperatoria.

Las variables de interés se recolectaron a través de las fichas clínicas de los pacientes, posterior a la aprobación del comité de ética científico de la institución.

Objetivo general

Evaluar la correlación entre el nivel de tiroglobulina de la punción y la enfermedad encontrada en la histología de las adenopatías.

Objetivos específicos

1. Determinar si los niveles de tiroglobulina en la PAAF son un factor predictivo del resultado citológico y/o histológico de la PAAF.
2. Estimar la capacidad de la tiroglobulina en PAAF para predecir la enfermedad en la histología definitiva de las adenopatías reseçadas quirúrgicamente.

Definir las variables en estudio.

- Variable dependiente o respuesta: PAAF
PAAF: es la punción por aguja fina de las adenopatías sospechosas de metástasis de carcinoma de tiroides, realizada bajo ecografía preoperatoria en el HCUCH (2 operadores). La muestra se envía a estudio histológico y también a lavado de tiroglobulina para medición de esta, en el laboratorio de endocrinología del mismo hospital.
- Variable predictora (de exposición): Tiroglobulina en adenopatías.
El menor valor informado es $< 0,04$ ng/dl, siendo el valor máximo informado > 500 ng/dl.

Recolección y análisis de la información

Se creó una base de datos en Excel a partir de los registros clínicos de los pacientes incluyendo antecedentes médicos, adenopatías sospechosas (número, tamaño), punción positiva o negativa para metástasis, valor de la tiroglobulina en adenopatía, cirugía realizada, biopsia definitiva, tratamiento adyuvante, seguimiento y recidiva. La calidad de los datos fue revisada de forma periódica por los autores del trabajo en el sistema electrónico de fichas clínicas, como también en la base de datos del laboratorio de endocrinología. Se omitieron datos personales de identificación junto con el uso de códigos en la base de datos para mantener el anonimato.

Análisis estadístico

Para evaluar la asociación entre PAAF y TG se utilizó un modelo logístico crudo y ajustado por edad, sexo y número de adenopatías. Se midió el área bajo la curva (AUC) y se calcularon las medidas de sensibilidad y especificidad. La medición del área bajo la curva se usó como medida complementaria de discriminación para estudiar los niveles de sensibilidad y especificidad cuando se elige un rango mayor de puntos de corte que el valor usual del 50%¹².

Resultados

La muestra considera todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides que recibieron resolución quirúrgica, en los que se realizó punción de adenopatías sospechosas preoperatorias con medición de tiroglobulina en esta.

Se identificaron 159 punciones de adenopatías con medición de Tg-PAAF, se excluyeron los pacientes que no recibieron tratamiento posterior en el hospital. También se revisaron los pacientes que fueron a disección cervical lateral, identificando a 161 pacientes, de los cuáles se excluyeron los pacientes que no tenían medición de Tg-PAAF. Finalmente, se incluyeron 51 pacientes en el estudio, con una edad media de 44 años y un predominio del 83% de mujeres (Tabla 1). Todos los pacientes del estudio tenían adenopatías sospechosas en la ecografía cervical. El valor promedio de tiroglobulina en la PAAF (Tg-PAAF) en todos los pacientes del estudio fue de 298 ng/ml.

Treinta y cinco pacientes tuvieron PAAF positiva para carcinoma, con un tamaño promedio de adenopatía de 13,5 mm. En estos pacientes la tiroglobulina promedio fue 363,22 ng/ml. Mientras que, los 16 pacientes con PAAF negativa, presentaban un promedio de tiroglobulina de 184,56 ng/ml.

Se identificaron 13 pacientes con un valor de Tg-PAAF bajo, menor a 100 ng/ml. De estos, 4 tenían PAAF positiva (Figura 1). De los 9 pacientes con Tg-PAAF menor a 100 con PAAF negativa, todos tenían Tg-PAAF menor a 30 ng/ml, con un promedio de 4,97 ng/ml.

En el subgrupo de valores de tiroglobulina intermedio (100-399,99), se identificaron 10 pacientes. El 20% con PAAF negativa y el 80% PAAF positiva.

En relación con la cirugía realizada, la disección lateral se realizó en 39 pacientes, estos tenían en promedio una tiroglobulina en adenopatías de 359,02 ng/ml.

Tabla 1. Descripción de pacientes

Pacientes totales: 51	N
Sexo	
Hombre	9
Mujer	42
Mediana Edad	
	41,5
Adenopatías sospechosas	
1:	24
2 a 3:	7
> 3:	15
Tamaño promedio adenopatías	
	13,5 mm
PAAF	
Positiva	35
Negativa	16
Tiroglobulina de adenopatías	
Promedio total	298 ng/ml
Promedio en PAAF positiva	363 ng/ml
Promedio en PAAF negativa	184 ng/ml
Disección cervical lateral	
No realizada	12
Derecha	16
Izquierda	15
Bilateral	8
Biopsia rápida	
Total realizadas	16
Positiva	9
Negativa	7
Biopsia definitiva	
Adenopatías resecaadas totales	1.275
Adenopatías positivas	299
Recurrencia	
Local	6
A distancia	2
Seguimiento en meses (mediana)	
	13

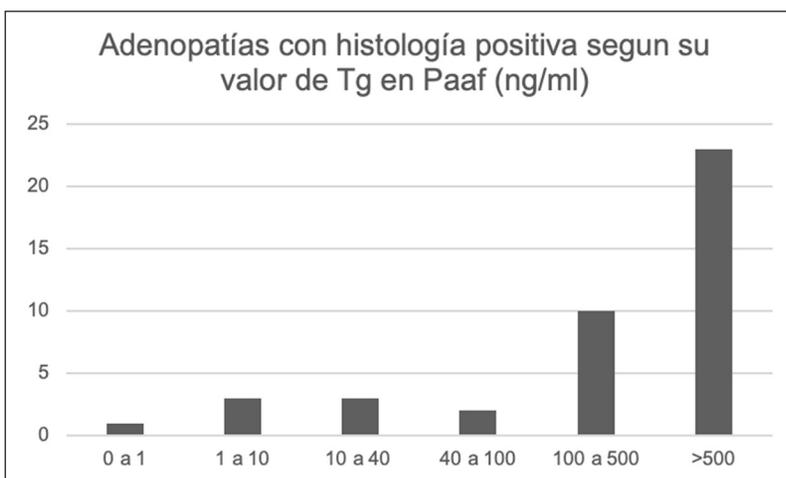


Figura 1. Adenopatías con histología positiva según su valor de tiroglobulina.

En la histología postoperatoria, de un total de 1275 adenopatías resecaadas, 299 fueron positivas para carcinoma, y el 97% de estas tenían tiroglobulina positiva.

Dos pacientes del subgrupo de tiroglobulina baja fueron a disección cervical lateral, con resultado de biopsia definitiva compatible con metástasis en las adenopatías disecadas.

Del subgrupo de valor intermedio, de los 8 pacientes con PAAF positiva, todos fueron a disección cervical lateral, de estos, dos pacientes presentaron biopsia definitiva negativa para metástasis ganglionares, con Tg-PAAF de 147 y 369 ng/ml. Por otro lado, los 2 pacientes con PAAF negativa, tenían Tg-PAAF de 254 y de 300, ambos fueron a disección lateral, y tuvieron una biopsia definitiva positiva para CDP.

Para evaluar la asociación de niveles de tiroglobulina con PAAF positiva, se utilizaron 3 niveles para el valor de la tiroglobulina, para homogeneizar los grupos; estos son: menor a 100, entre 100 y 399,9, y mayor a 400, compatible con los subgrupos de valor bajo e intermedio. La asociación Tg-PAAF y PAAF, se describe en la Tabla 2.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TgPAAF y PAAF (p -value = 0,010)

Se observa que el 30% de los pacientes con TgPAAF < 100 presenta un PAAF positivo, en cambio, el 77,8% de los pacientes con TgPAAF > 400 resultó positivo a PAAF.

Estimación del área bajo la curva

- Modelo crudo: AUC = 0,709.
- Modelo ajustado (por sexo, edad y número de adenopatías): AUC = 0,767.

Sensibilidad y especificidad

- Modelo crudo: sensibilidad = 87,9% y especificidad = 52,9%.
- Modelo ajustado (por sexo, edad y número de adenopatías): sensibilidad = 89,9% y especificidad = 52,9%.

También podemos observar la relación entre el nivel de Tg PAAF y el resultado en la biopsia definitiva, en la Figura 2.

Dentro de los pacientes con TgPaaf bajo 100 ng/dl, existen 7 pacientes con TgPaaf menor a 30ng/dl. Todas las biopsias preoperatorias negativas para carcinoma. A ninguno de estos pacientes se le realizó disección cervical lateral. Se identificó sólo 1 paciente con un valor entre 30 y 50ng/dl, con 1 adenopatía sospechosa en la ecografía de etapificación,

Tabla 2. Asociación niveles TgPAAF con PAAF

TG		PAAF		Total
		Negativo	Positivo	
< 100	N	9	4	13
	%	69,23	30,77	100
100-399,99	N	2	8	10
	%	20	80	100
> 400	N	6	21	27
	%	22,22	77,78	100
Total		17	33	50

Fisher's exact p -value = 0,010.

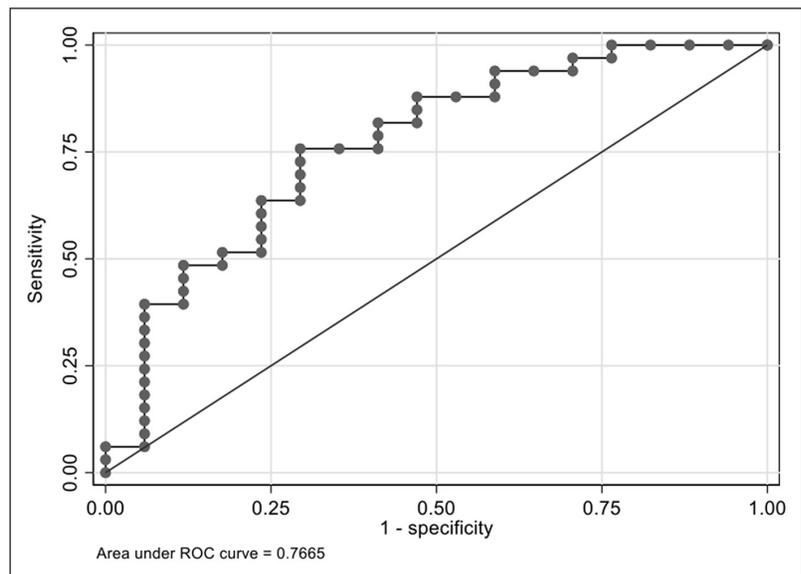


Figura 2. Área bajo la curva estimada según modelo ajustado por edad, sexo y número de adenopatías. Relación Tg-PAAF con biopsia definitiva.

biopsia preoperatoria positiva, se realizó disección ganglionar selectiva de los grupos II y III derechos, con 10 adenopatías en la muestra operatoria, donde ninguna se reporta con metástasis en la biopsia definitiva.

De los 12 pacientes no disecados, 10 tuvieron seguimiento libre de enfermedad con tiroglobulina plasmática posterior menor a 1 en 20 meses de seguimiento en promedio.

Dos pacientes presentaron tiroglobulina de control elevada. Uno de ellos con metástasis pulmonares múltiples, el cual no continuó controles en nuestro centro. El otro paciente, presentó en el control ecográfico persistencia de adenopatía no

resecada en el primer tiempo quirúrgico, por lo que se realizó la disección cervical lateral en un segundo tiempo. La PAAF preoperatoria era negativa con Tg-paaf de 500 ng/dl.

Discusión

El diagnóstico preciso de las metástasis linfocíticas en el carcinoma diferenciado de tiroides es crucial para determinar el tratamiento adecuado, en especial, para definir la extensión de la cirugía, y así, mejorar el pronóstico del paciente^{1,3}. La combinación de Tg-PAAF y PAAF tiene un alto valor predictivo para detectar metástasis ganglionares. Un metaanálisis de 2022 que revisa 38 estudios, indica que la combinación de ECO y TC tiene una sensibilidad superior a la de PAAF y Tg-PAAF individualmente, pero similar cuando estas se combinan^{8,9}.

XU y Wang, demostraron que la PAAF tiene una sensibilidad del 75-85%, con una tasa de falsos negativos del 6-8% y hasta un 20% de muestras no representativas^{6,7}. La medición de tiroglobulina (Tg) en el lavado de la PAAF (Tg-PAAF) se considera una herramienta diagnóstica útil, con mayor sensibilidad y especificidad que la PAAF por sí sola, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 93%⁶. Sin embargo, el valor de corte óptimo para la Tg-PAAF sigue en debate, con valores reportados que oscilan entre 0,1 y 50 ng/mL. Un estudio sugiere un valor de corte de 16,80 ng/ml para ganglios linfáticos laterales, con alta sensibilidad (96,25%) y especificidad (96,39%)⁴. Así, la variabilidad en los valores de corte destaca la necesidad de determinarlos de manera local. Este estudio busca establecer el valor de corte de Tg-PAAF en nuestra población y describir discrepancias con los estudios citopatológicos de ganglios linfáticos.

Persisten casos en que se presentan dudas en relación al compromiso ganglionar. En un estudio reciente Suh YJ et al¹⁰, se observó nuevamente que los valores de corte de Tg-PAAF varían. Por ejemplo, un valor por encima de 1 ng/ml como indicación quirúrgica resultó en un VPN del 0%. La precisión de la Tg-PAAF fue menor que la de la PAAF para adenopatías negativas con valores entre 2 y 32 ng/ml. Sin embargo, cuando el valor de corte fue 28,5 ng/ml, la precisión de la Tg-PAAF superó a la de la PAAF. En nuestro estudio, todos los ganglios metastásicos mostraron niveles de tiroglobulina superiores a 1 ng/ml, en línea con la literatura.

Un estudio reciente, con metodología similar al nuestro¹¹, que incluyó a 81 pacientes, estableció

un valor de corte para Tg-PAAF (prueba IRMA Brahms DYNO Tg-S) en 4,34 ng/ml. Este valor demostró una sensibilidad del 91% y una especificidad del 80-97% en la detección de metástasis de carcinoma diferenciado de tiroides en los ganglios linfáticos cervicales. Sin embargo, se vuelve a evidenciar, que un valor de corte muy bajo o muy alto, persisten sin ser de utilidad clínica.

En el general de nuestros pacientes observamos que los pacientes con PAAF positiva tenían niveles significativamente más altos de Tg-PAAF que aquellos con PAAF negativa, 363,22 ng/ml *versus* 184,56 ng/ml. Sin embargo, persiste la incertidumbre sobre cómo manejar a pacientes con niveles positivos, pero no tan elevados de tiroglobulina (Tg-PAAF < 100 ng/dl).

Establecimos subgrupos con relación a los valores entregados por nuestro laboratorio. Una Tg-PAAF menor a 100 como valor bajo, entre 100 y 400 valor intermedio, y sobre 400, se definió como un valor claramente alto. Esto porque cuando el valor ya sea muy cercano a negativo o muy cercano al valor máximo, se asume que es negativo o positivo, según cada caso. Sin embargo, un valor intermedio, es donde se genera la duda, cuando existe incongruencia con la PAAF y la ecografía, sobre cuál es el tratamiento quirúrgico que debe otorgarse al paciente.

En el análisis estadístico, encontramos una correlación significativa entre niveles elevados de tiroglobulina en las adenopatías preoperatorias y resultados histológicos, indicando una asociación entre tiroglobulina y PAAF significativa ($p = 0,010$). De esta manera se observa que solo cerca de un 30% de los pacientes con Tg-PAAF < 100 presenta un PAAF positivo, en cambio, el 77,8% de los pacientes con Tg-PAAF > 400 resultó positivo en la PAAF con una sensibilidad de 87,9% y especificidad de 52,9%.

Identificamos que en el subgrupo de valor bajo 100ng/ml, solo 2 pacientes fueron a disección cervical lateral, con resultado de biopsia definitiva compatible con metástasis. En ambos casos, se decidió realizar la disección por alta sospecha ecográfica. Hubo 4 pacientes con PAAF negativo y Tg-PAAF negativa, los cuales no fueron a disección cervical.

Del subgrupo de valor intermedio (100-400 ng/ml), todos los pacientes con PAAF positiva fueron a disección cervical lateral y de estos, dos presentaron biopsia definitiva negativa para metástasis ganglionares, con valores de Tg-PAAF de 147 y 369 ng/ml. Por lo que evidenciamos, que un valor sobre 100 de Tg-PAAF asociado a una PAAF positiva, en estos casos, no fueron concordantes con la histología definitiva. A pesar de esto, el 80% de los pacientes

de este subgrupo sí presentaba compromiso histopatológico, en la biopsia definitiva.

Por otro lado, hubo dos pacientes con PAAF negativa, con valores Tg-PAAF de 254 y de 300, ambos fueron a disección lateral, y tuvieron una biopsia definitiva positiva para carcinoma, también en el contexto de mayor sospecha ecográfica, esto demuestra el valor agregado que aporta la medición de Tg-PAAF, al estudio citológico tradicional.

Diremos que en nuestros pacientes, la mayoría recibió el tratamiento quirúrgico adecuado, en correlación con el estudio preoperatorio y la histología definitiva. Sin embargo, el subgrupo de mayor interés se encontraría dentro de pacientes que tienen Tg-PAAF menores a 50 ng/dl con PAAF negativas, en los cuales existe incertidumbre sobre la extensión quirúrgica, y en nuestra muestra, estos pacientes son solo 8, de los cuales 7 no fueron disecados, por lo que no se puede sacar conclusiones con estos resultados.

A pesar de los hallazgos de este estudio, no define el valor de corte óptimo de la tiroglobulina para predecir la presencia de adenopatías metastásicas. En nuestro centro falta un mayor número de pacientes con valores de tiroglobulina bajo 100ng/ml para poder describir mejor a ese grupo y buscar el valor de corte adecuado. El presente estudio destaca la necesidad de investigaciones adicionales para establecer criterios precisos en la evaluación preoperatoria de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y adenopatías cervicales.

Sin embargo, nos parece que el aporte del valor de Tg-PAAF, en el estudio preoperatorio, agrega información para la planificación del tratamiento quirúrgico

Conclusión

Parece útil realizar el estudio de tiroglobulina en punción para complementar el diagnóstico de

metástasis cervicales en todos los pacientes con adenopatías sospechosas, ya que la relación entre estas es fidedigna. Sin embargo, falta mayor número de pacientes, en un trabajo prospectivo, de mejor evidencia científica, para predecir el uso real de la tiroglobulina como valor de corte para definir disección cervical

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Agradecimientos: A los demás integrantes del equipo de cirugía cabeza y cuello de HCUCH, Dr. Francisco Rodríguez y Dra. Vivian Parada. También a Rodrigo Villegas Ríos, profesor de bioestadística de la Universidad de Chile, quien participó en el análisis de los datos.

Rol

Francisca Wuth: metodología, administración de proyecto, elaboración, análisis y redacción.

Valeria Pulla: elaboración, revisión bibliográfica y redacción.

Alejandro Oyarzún: elaboración, revisión bibliográfica.

Daniel Rappoport: Supervisión y edición.

Patricio Gac: Revisión y edición.

Loreto Vásquez: Revisión y edición.

Bibliografía

- Jiang HJ, Hsiao PJ. Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2020;36(4):236-43. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12173>
- Wang Y, Duan Y, Zhou M, Liu J, Lai Q, Ye B. Et al. The diagnostic value of thyroglobulin in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer and its influential factors. *Surgical oncology* 2021;39:101666. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101666>
- Zhu XH, Zhou JN, Qian Y, Yang K, Wen Q, Zhang Q, et al. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. *Endocrine journal* 2020;67(2):113-23. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0558>
- Jia X, Wang Y, Liu Y, Wang X, Yao X, Tao R. Et al. Thyroglobulin Measurement Through Fine-Needle Aspiration for Optimizing Neck Node Dissection in

- Papillary Thyroid Cancer. *Annals of surgical oncology* 2022;29(1):88-96. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10549-2>
5. Zhang L, Chen Y, Ao Y. Value of thyroglobulin combined with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for diagnosis of lymph node metastasis of thyroid carcinoma. *World journal of clinical cases* 2022;10(2):492-501. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i2.492>
 6. Xu Y, Wu D, Wu W, Jiang J, Xi C, Ye N, et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2019;98(45): e17859.
 7. Wang J, Jiang X, Xiao G, Zhou W, & Hu Y. Excellent diagnostic performance of FNA-Tg in detecting lymph nodes metastases from papillary thyroid cancer. *Future oncology* (London, England) 2020;16(33):2735-46. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0213>
 8. Sun J, Li P, Chen X, Yu Q, Li L. The influence of thyroid status, serum Tg, TSH, and TgAb on FNA-Tg in cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope investigative otolaryngology* 2021;7(1):274-82. <https://doi.org/10.1002/lio2.717>
 9. Wang SR, Li QL, Tian F, Li J, Li WX, Chen M, et al. Diagnostic value of multiple diagnostic methods for lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:990603. [10.3389/fonc.2022.990603](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.990603)
 10. Suh YJ, Son EJ, Moon HJ, Kim EK, Han K, Kwak JY. Utility of thyroglobulin measurements in fine-needle aspirates of space occupying lesions in the thyroid bed after thyroid cancer operations. *Thyroid* 2013;23(3):280-8. doi: 10.1089/thy.2011.0303
 11. Mikosiński P, Wołowicz-Korecka E, Pomorski L, Mikosińska A, Kaczka K, Mikosiński S. Cut-off Value for Thyroglobulin Washout Concentration in the Detection of Cervical Lymph Node Metastases in Patients after Thyroidectomy Due to Differentiated Thyroid Cancer. *Biomedicines* 2023;11(9):2433. doi: 10.3390/biomedicines11092433.
 12. Kleinbaum D and Klein M. *Logistic Regression: A Self Learning Text.* 2010 3rd Edition, Springer, New York. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-1742-3>