

### USEFULNESS OF THE DETERMINATION OF THYROGLOBULIN IN LYMPH NODE ASPIRATES OF PATIENTS WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND POSITIVE ANTITHYROGLOBULIN ANTIBODIES

**Objective:** We wanted to study the utility of thyroglobulin determination in the washout of fine needle aspiration (FNAB-Tg) of lymph metastatic nodes in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and positive serum thyroglobulin antibodies (AbTg).

**Materials and methods:** We have studied 11 patients ( $49.9 \pm 11.8$  years old, 70% females) with PTC and positive AbTg in which a whole-body scanning (WBS) after  $^{131}\text{I}$  treatment showed pathological uptake in lymph cervical nodes. An ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (US-FNAB) was performed for cytological research. Needle-washout with 1 ml CINA 0.9% was employed to determine FNAB-Tg.

**Results:** In 16/17 suspicious nodes Tg-FNAB concentration was higher than 7 ng/dl ( $223.3 \pm 314.2$  [7-1009]). AbTg were negative in the washout obtained. WBS was able to detect 94% lymphadenopathies, whereas 76.5% were detected with ultrasound and 70.6% using cytology. The FNAB-Tg was positive in 94% of nodules, which was higher than combining US and FNAB-cytology both together (88.2%). One hundred per cent of pathological nodules were detected using US plus FNAB-Tg.

**Conclusions:** FNAB-Tg determination is an useful technique for diagnosis of metastatic lymph nodes of patients with PTC and is unaffected by the presence of serum AbTg.

*Key words:* Papillary thyroid cancer. Lymph node metastasis. Ultrasound. Fine needle aspiration. Thyroglobulin. Thyroglobulin antibodies.

## Utilidad de la determinación de tiroglobulina en aspirado de ganglios linfáticos de pacientes con carcinoma papilar de tiroides y anticuerpos antitiroglobulínicos positivos

TOMÁS MARTÍN HERNÁNDEZ<sup>a</sup>, ALBERTO TORRES CUADRO<sup>a</sup>, PEDRO YAÑEZ FERNÁNDEZ<sup>b</sup>, ALFONSO GENTIL BALDRICH<sup>a</sup>, MILAGROSA DÍAZ GÁLVEZ<sup>a</sup>, FÉLIX LÓPEZ ELORZA<sup>c</sup> Y ÁNGEL SENDÓN PÉREZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Radiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.*

<sup>c</sup>*Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.*

**Objetivo:** Precisar la utilidad de la determinación de tiroglobulina (Tg) en el líquido de lavado de la aguja de citología (Tg-PAAF) en el diagnóstico de adenopatías metastásicas de pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) y anticuerpos antitiroideos positivos (AbTg).

**Material y métodos:** Estudiamos a 11 pacientes ( $49,9 \pm 11,8$  años; el 70%, mujeres) con antecedentes de CPT y concentraciones de AbTg séricas positivas quienes habían recibido tratamiento con  $^{131}\text{I}$  y mostraron captación patológica en el cuello compatible con adenopatías metastásicas. Se realizó punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada; la aguja de punción se lavó con 1 ml de suero fisiológico y se determinó la Tg.

**Resultados:** Se detectaron 17 nódulos sospechosos y 16 de ellos mostraron concentraciones de Tg en el líquido de lavado  $\geq 7$  ng/ml ( $223,3 \pm 314,2$  [7-1.009]). No se objetivaron AbTg en ellas. El rastreo corporal total (RCT) detectó el 94% de las adenopatías, mediante ecografía y citología se detectaron el 76,5 y el 70,6%, respectivamente. La Tg-PAAF fue positiva en el 94% de los nódulos, con superioridad al conjunto de ecografía y citología (88,2%) y la suma de los hallazgos ecográficos y Tg-PAAF detectó el 100% de los ganglios.

**Conclusiones:** La determinación de Tg-PAAF es una técnica útil para el diagnóstico de adenopatías metastásicas de CPT y no resulta afectada por la presencia de AbTg séricos.

*Palabras clave:* Carcinoma papilar de tiroides. Metástasis linfática. Ecografía. Citología. Punción aspirativa con aguja fina. Tiroglobulina. Anticuerpos antitiroglobulínicos.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Manuscrito recibido el 4-9-2009 y aceptado para su publicación el 5-10-2009.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 5-20% de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides presenta una persistencia/recurrencia locoregional de la enfermedad, localizada, generalmente, en los ganglios linfáticos cervicales<sup>1,2</sup>. Aunque una concentración de tiroglobulina (Tg) elevada, las características ecográficas sospechosas y el estudio citológico mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) habitualmente confirman la afectación ganglionar, un 5-10% de los estudios no son diagnósticos o bien presentan falsos negativos en cerca de un 6-8% de los casos<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, la cuantificación de tiroglobulina sérica, tanto con terapia supresora como tras estímulo con tirotropina (TSH) recombinante humana (rTSH), se considera no diagnóstica en presencia de anticuerpos antitiroglobulínicos séricos, ya que interfieren en la medida de la concentración de tiroglobulina plasmática lo que invalida su utilidad como marcador de la actividad tumoral y, por lo general, ocasiona falsos negativos debido a su infradosificación con los métodos inmunométricos actuales<sup>5,6</sup>.

En los últimos años se ha evaluado la determinación de tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de citología (Tg-PAAF), con resultados de sensibilidad y especificidad cercanos al 100% sin que resulte afectada por los anticuerpos antitiroglobulínicos (AbTg) plasmáticos<sup>7-11</sup>.

Hemos querido valorar la utilidad de su medición en el diagnóstico de adenopatías metastásicas en pacientes con recurrencia ganglionar cervical de carcinoma papilar de tiroides y que presentaban anticuerpos antitiroglobulínicos séricos positivos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos a 11 pacientes con antecedentes de carcinoma papilar de tiroides y concentraciones de AbTg séricas positivas en quienes se había practicado rastreo corporal total (RCT) tras tratamiento con <sup>131</sup>I en el que se demostró captación patológica en 16 localizaciones en el cuello compatibles con adenopatías metastásicas. Se realizó ecografía para su localización, analizando sus características sonográficas, y seguidamente se realizó citología mediante PAAF. Tras la extensión de las muestras, la misma aguja de punción (21-23 G) se lavó con 1 ml de suero fisiológico y se determinó la Tg. Todos los pacientes fueron informados previamente del objetivo y las características del estudio y prestaron su consentimiento por escrito de acuerdo con las normas de nuestro centro.

Un único radiólogo especializado en ecografía cervical (7,5-10,0 MHz, Toshiba PowerVision 6000) realizó el estudio ecográfico y la PAAF guiada, y un citopatólogo acreditado examinó las muestras. La determinación de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulínicos se realizó mediante inmunoenzimología (IMMULITE 2000 Siemens®), el valor mínimo detectable para Tg fue 0,2 ng/ml con el estándar CRM 457 y para AbTg < 15 U/ml, WHO 1st IRP 65/93). Se consideró positivo un resultado de Tg > 1 ng/ml y

el valor de AbTg sérico capaz de interferir significativamente con la determinación de Tg plasmática > 50 U/ml. Como criterios ecográficos de malignidad se consideraron los siguientes: necrosis intranodular, globulosidad, hipocogenicidad, ausencia del hilio ecogénico, anomalías de vascularización y microcalcificaciones<sup>12,13</sup>; no se tuvo en cuenta el tamaño ganglionar si el aspecto ecográfico no indicaba malignidad<sup>14</sup>.

## RESULTADOS

La media de edad de nuestros pacientes fue 49,9 ± 11,8 años; el 70% eran mujeres. Todos ellos habían sido sometidos a tiroidectomía total y tratamiento ulterior con radioyodo (157 ± 90 [80-350] mCi). La media de tiempo de evolución tras su estadificación inicial era 6,9 ± 3,6 (2-14) años y todos presentaban concentraciones de anticuerpos antitiroglobulínicos séricos positivos (181 ± 91 [88-385] U/l; VN < 50 UI/ml). Mediante ecografía se confirmaron 16 adenopatías cervicales en los 11 pacientes estudiados, y se detectó una adenopatía más en uno de los pacientes (ecográficamente sospechosa y con estudio citológico de metástasis de carcinoma papilar), con un tamaño nodular medio de 1,51 ± 0,5 (0,68-2,33) cm. El número de nódulos detectados por paciente fue 1,54 ± 0,7 (1-3). Un resumen de los resultados individuales de los casos se presenta en la tabla 1.

Todos los pacientes (n = 11) y 16 de los 17 nódulos analizados mostraron concentraciones de Tg en el líquido de lavado ≥ 7 ng/ml (223,3 ± 314,2 [7-1.009]). En ninguna de las muestras se objetivaron anticuerpos antitiroglobulínicos (< 15 U/ml). En la tabla 2 se muestran los resultados de las diferentes técnicas empleadas.

## DISCUSIÓN

Por la frecuencia con que al inicio o durante su seguimiento los pacientes con cáncer de tiroides presentan afectación o recurrencia linfática en el cuello, se han propuesto muchas herramientas diagnósticas para identificar los ganglios linfáticos metastásicos antes o después de la cirugía.

Entre éstas, la citología obtenida mediante PAAF guiada por ecografía, comúnmente, se considera la mejor técnica disponible para el diagnóstico precoz de la metástasis del cuello (sensibilidad del 60-98% y especificidad cercana al 95%<sup>15-17</sup>). Sin embargo, desde la publicación de los primeros trabajos la Tg-PAAF ha resultado tener mayores sensibilidades y valor predictivo positivo<sup>8-11,18</sup>, sobre todo en nódulos de pequeño tamaño o con degeneración quística, con la ventaja añadida de que el análisis de tiroglobulina es menos dependiente del operador y ofrece una alternativa diagnóstica en las muestras con escasa celularidad<sup>11,19,20</sup>.

En nuestro trabajo el estudio citológico ecoguiado sólo identificó al 73% de los pacientes y el 70,6% de

TABLA 1. Resumen de las características de los casos estudiados

Casos	Diámetro (cm)	Ecografía (+)	PAAF (+)	Tg (ng/ml)	AbTg (U/ml)	Tg-PAAF (ng/ml)
1a	1,01	+ (H, G)	+	1,8	140	82
1b	0,87	-	ND			39
2	2,15	+ (A, M, V)	+	0,2	165	124
3	0,93	+ (A, G)	ND	0,9	385	87
4a	1,73	+ (H, M, G)	+	4,5	98	846
4b	0,98	+(G)	ND			0,6
4c	1,71	+ (H, N, M)	+			42
5	1,48	-	+	0,2	288	38
6	2,29	+ (A, H, M, N, V)	+	0,2	143	18
7	1,83	+ (G, V)	ND	0,2	112	623
8	0,68	-	ND	3,5	88	133
9a	1,61	+ (H, N)	+	0,7	212	78
9b	1,32	+ (N, A)	+			7
10a	1,87	+ (H, M)	+	0,4	234	1.009
10b	1,53	-	+			99
11a	2,33	+ (A, H, N, M)	+	5,2	125	478
11b	1,38	+ (A, H, M)	+			94

A: ausencia de halo; AbTg: anticuerpos antitiroglobulínicos; G: globulosidad; H: hipocogenicidad; M: microcalcificaciones; N: necrosis intranodular; ND: no diagnóstica; PAAF: punción aspirativa con aguja fina; Tg: tiroglobulina; Tg-PAAF: tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de citología; V: anomalías del patrón vascular.

TABLA 2. Análisis de resultados de las diferentes técnicas empleadas

Prueba	Nódulos, n (%)	Pacientes, n (%)
Ecografía	13 (76,5)	9 (82)
Citología (PAAF)	12 (70,6)	8 (73)
Tg-PAAF	16* (94)	11 (100)
ECO + PAAF	15 (88,2)	10 (91%)
ECO + Tg-PAAF	17 (100)	11 (100)

ECO: ecografía; PAAF: punción aspirativa con aguja fina; Tg-PAAF: tiroglobulina en el líquido de lavado de la aguja de citología.

\*Falso negativo que correspondió a un ganglio ecográficamente sospechoso con citología de material no valorable.

los nódulos, por debajo del estudio ecográfico aislado (el 76,5% de los nódulos y el 82% de los pacientes), mientras que la Tg-PAAF fue capaz de identificar al 100% de los sujetos afectados y el 94% de los nódulos, superior al uso combinado de ecografía y citología (el 91% de los pacientes y el 88,2% de los nódulos); aunque hay que señalar que un 29% de los nódulos estudiados presentaban signos de necrosis intranodular y el 80% de las citologías no diagnósticas correspondían a nódulos < 1 cm.

Aunque el rastreo con radioyodo tiene una relativa baja capacidad para detectar enfermedad ganglionar cervical, ésta no resulta mermada cuando se realiza en

el RCT postratamiento<sup>21,22</sup>, lo que justifica, además de ser criterio de selección, la escasa detección de nuevos nódulos patológicos en nuestra serie.

En la literatura revisada el nivel de corte de Tg-PAAF más aceptado en pacientes tiroidectomizados es 1 ng/ml<sup>19,23,24</sup>, compatible con el valor mínimo encontrado en nuestros casos (7 ng/ml); sin embargo, los valores medios y máximos de tiroglobulina en nuestra serie son menores que en los trabajos referidos, lo que podría estar justificado, aparte de su pequeño número, por el sesgo de selección de nuestros pacientes, todos ellos identificados tras tratamiento con radioyodo. Un papel menor tendría la dilución de la muestra empleada en este y otros trabajos de 1 ml de CINA 0,9%, ya que se obtienen datos muy similares cuando se realiza en 0,5 ml, como en otras publicaciones<sup>7,19,25,26</sup>.

No obstante, se han descrito falsos negativos con esta técnica del 1-6% de los casos<sup>20,23,25</sup>, atribuidos, generalmente, a la obtención de muestras muy escasas o inadecuadas; en nuestros caso, correspondió a un ganglio ecográficamente sospechoso con citología de material no valorable. Su rendimiento resulta afectado por el grado de diferenciación del tumor, que es claramente inferior en carcinomas anaplásicos e indiferenciados<sup>7</sup>, aunque no todos los autores confirman estos hallazgos<sup>11</sup>.

Inicialmente, la posible interferencia de Ab-Tg se consideró como un límite potencial de la técnica<sup>9,10</sup>, aunque los datos marginales de las series de pacientes

indicaban que los resultados de la Tg-PAAF no resultaban sustancialmente afectados por la presencia de AbTg en suero<sup>18,23,26,27</sup>, no fue hasta que Boi et al<sup>7</sup> demostraran la ausencia de interacción significativa en las muestras obtenidas en ganglios linfáticos cervicales en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, incluso aunque se detecten AbTg en ganglios, bien por infiltración propia<sup>28</sup> o bien como contaminación hemática al realizar la PAAF. Esta ausencia de interacción significativa puede ser atribuida a concentraciones muy elevadas de tiroglobulina en el ganglio que superen la interferencia de AbTg o, como en nuestra serie, a su ausencia o su rareza, como han comunicado también otros grupos en nuestro país<sup>29</sup>.

Este estudio, a pesar de la limitación del tamaño muestral y su sesgo de selección (sólo pacientes ya diagnosticados y con evidencia de recidiva cervical en RCT postratamiento con <sup>131</sup>I), refuerza el valor de la medición de la concentración de Tg en el líquido de lavado de la aguja de citología obtenida mediante PAAF en la evaluación de los ganglios linfáticos en pacientes con sospecha de recidiva de cáncer de tiroides.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999;9:421-7.
- Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:97-116.
- Orija IB, Hamrahian AH, Reddy SS. Management of nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy: survey of endocrinologists. *Endocr Pract*. 2004;10:317-23.
- Florentine BD, Staymates B, Rabadi M, Barstis J, Black A. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer*. 2006;107:406-16.
- 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*. 2002;57:215-21.
- Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5566-75.
- 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.
- 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.
- Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1999;9:105-11.
- Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003;97:90-6.
- Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, et al. 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.
- Rosario PW, De Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1385-9.
- 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.
- Kim JY, Lee CH, Kim SY, Jeon WK, Kang JH, An SK, et al. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med*. 2008;27:215-23.
- Takashima S, Sone S, Nomura N, Tomiyama N, Kovayashi T, Nakamura H. Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound*. 1997;25:283-92.
- Van den Brekel MW, Reisma LC, Quak JJ, Smeele LE, Van der Linden JC, Snow GB, et al. Sonographically guided aspiration cytology of neck nodes for selection of treatment and follow-up in patients with N0 head and neck cancer. *Am J Neuradiol*. 1999;20:1727-31.
- Knappe M, Louw M, Gergor T. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:1091-6.
- Basquin 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.
- 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.
- Jeon SJ, Kim E, Park JS, Son KR, Baek JH, Kim YS, et al. Diagnostic benefit of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosing metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid cancer: correlation with US features. *Korean J Radiol*. 2009;10:106-11.
- Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2006;36:194-205.
- Park EK, Chung JK, Lim IH, Park DJ, Lee DS, Lee MC, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:172-9.
- Snozok CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Shing RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4278-81.
- Borel AL, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2008;5:691-8.
- 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.

26. Biscolla RP, Ikejiri ES, Mamone MC, Nakabashi C, Andrade VP, Kasamatsu T, et al. Diagnosis of metastases in patients with papillary cancer by the measurement of thyroglobulin in fine needle aspirate. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:419-25.
27. Véliz J, Brantes S, Ramos C, Aguayo J, Caceres E, Herrera M, et al. [Thyroglobulin levels in needle lymph node cytology for the detection of papillary thyroid cancer recurrence]. *Rev Med Chile.* 2008;136-1107-12.
28. Weetman AP, McGregor AM, Wheeler MH, Hall R. Extra-thyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. *Clin Exp Immunol.* 1984;56:330-6.
29. Alfayate R, López A, Mauri M, Serrano S, Gil S, De la Iglesia P, et al. Determinación de tiroglobulina en líquido de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatías cervicales para diagnóstico de metástasis en cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:52-3.