

Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides

Cacho-Díaz B¹, Spínola-Marño H¹, Granados-García M¹, Reyes-Soto G¹, Cuevas-Ramos D², Herrera-Gómez A¹, Olvera-Manzanilla E¹

Resumen

ANTECEDENTES: el cáncer es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo; la neoplasia endocrinológica más frecuente es el cáncer de tiroides. A pesar que la mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides tienen buen pronóstico, 10 a 15% de los pacientes muestra recurrencia de la enfermedad e incluso 5% padece metástasis a distancia. Las metástasis cerebrales del cáncer de tiroides son raras y habitualmente conllevan mal pronóstico.

OBJETIVO: describir las características demográficas y radiológicas, así como el pronóstico clínico de pacientes con cáncer de tiroides que requirieron consulta neurológica.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes atendidos en un centro de referencia de tercer nivel con cáncer de tiroides que requirieron consulta neurológica entre enero de 2010 y enero de 2016. Se estudiaron las concentraciones séricas de tiroglobulina, TSH y anticuerpos anti-tiroglobulina, como se ha sugerido previamente.

RESULTADOS: encontramos siete pacientes con metástasis cerebrales por cáncer de tiroides y las comparamos con registros encontrados en la bibliografía. El género masculino, la edad avanzada y las concentraciones elevadas de tiroglobulina se asociaron con mayor frecuencia de metástasis a distancia de cáncer de tiroides.

CONCLUSIONES: las metástasis cerebrales de cáncer de tiroides son complicaciones poco frecuentes con pronóstico adverso. La tiroglobulina es un marcador tumoral muy útil para el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides ya que está elevada en pacientes con actividad sistémica y muy elevada en sujetos con metástasis cerebrales.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides, metástasis cerebrales, tiroglobulina, tratamiento.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):452-458.

Brain metastases in patients with thyroid cancer.

Cacho-Díaz B¹, Spínola-Marño H¹, Granados-García M¹, Reyes-Soto G¹, Cuevas-Ramos D², Herrera-Gómez A¹, Olvera-Manzanilla E¹

Abstract

BACKGROUND: Cancer is one of the first causes of both mortality and morbidity in the world. Thyroid cancer is the most common

¹ Unidad de Neurociencias.

² Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 22 de noviembre 2016

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Bernardo Cacho Díaz
bernardocacho@doctor.com

Este artículo debe citarse como

Cacho-Díaz B, Spínola-Marño H, Granados-García M, Reyes-Soto G y col. Metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):452-458.

endocrine neoplasm. Although most TC patients have a good prognosis, 10 to 15% present recurrent disease and up to 5% show distant metastases. Brain metastases are unusual and are associated with a worse prognosis.

OBJECTIVE: To describe the demographic and radiological characteristics, as well as clinical prognosis of patients with thyroid cancer who required neurological consultation.

MATERIAL AND METHOD: A prospective observational study in which patients with thyroid cancer who required neurological consultation, attended in a tertiary referral cancer center, was done from January 2010 to January 2016. Serum levels of thyroglobulin, TSH and anti-thyroglobulin antibodies were studied, as suggested previously.

RESULTS: We followed around 400 patients with TC and we found seven patients with brain metastases by thyroid cancer and compared them with records found in literature. Male gender, older age and high levels of thyroglobulin were associated with higher incidence of distant metastases of thyroid cancer.

CONCLUSIONS: Brain metastases of thyroid cancer are little frequent complications with adverse prognosis. Thyroglobulin is a very useful tumoral marker for the following of patients with thyroid cancer, because it is high in patients with systemic activity and very high in patients with brain metastases.

KEYWORDS: thyroid cancer; brain metastases; thyroglobulin; treatment

¹ Unidad de Neurociencias.

² Departamento de Endocrinología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Bernardo Cacho Díaz
bernardocacho@doctor.com

ANTECEDENTES

El cáncer de tiroides representa más de 90% de todas las neoplasias endocrinas, pero sólo 1% de las neoplasias en general.¹ El cáncer de tiroides diferenciado surge de las células foliculares y representa más de 90% de los casos de cáncer de tiroides diagnosticados; en este grupo el cáncer de tiroides papilar es el más común (90%), seguido por el cáncer de tiroides folicular (10%).² El cáncer de tiroides diferenciado se trata inicialmente con cirugía (por ejemplo, tiroidectomía radical y estudio de ganglio centinela), seguido de terapia con yodo radiactivo en pacientes con riesgo sustancial de recurrencia.³ El seguimiento con ultrasonido de cuello y la medición de la

concentración de tiroglobulina sérica posterior a estimulación con hormona estimulante de tiroides (TSH) recombinante o posterior al retiro de hormonas tiroideas ayuda a detectar enfermedad persistente o recurrente. Más de 85% de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado se presentan con enfermedad limitada y terminan libres de enfermedad después del tratamiento.⁴ No obstante, cerca de 10 a 15% de los pacientes con cáncer de tiroides tiene enfermedad recurrente e incluso 5% muestra metástasis a distancia al momento de la presentación. En 75% de los pacientes con enfermedad recurrente, la extensión de la enfermedad afecta los ganglios linfáticos del cuello.⁵ No hay ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen el

tratamiento primario o el de las recurrencias.³ Los pacientes con enfermedad recurrente fuera del cuello usualmente se presentan con micro-metástasis en pulmón o infiltración ósea.⁵ Las metástasis cerebrales del cáncer de tiroides son raras, afectan sólo a 0.5 a 2.3% de los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado.⁶⁻¹² El pronóstico generalmente es adverso debido a sus altas tasas de morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes atendidos en un centro de referencia de tercer nivel con cáncer de tiroides que requirieron consulta neurológica entre enero de 2010 y enero de 2016. Se describen las características demográficas y radiológicas, así como su pronóstico clínico. Se estudiaron las concentraciones séricas de tiroglobulina, TSH y anticuerpos anti-tiroglobulina, como se ha sugerido previamente.¹³

RESULTADOS

Durante el periodo establecido, 385 pacientes se diagnosticaron con cáncer de tiroides¹⁴ y 61 (16%) fueron referidos para evaluación neurológica. De ellos, a siete pacientes se les detectó metástasis cerebrales. Las características se describen en el **Cuadro 1**. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 59 años (límites: 50 y 72 años) con intervalo promedio entre el diagnóstico del cáncer de tiroides y las metástasis cerebrales de 16 meses (límites: 1-31 meses). Todos los pacientes tenían metástasis en otros sitios al momento de la detección de las metástasis cerebrales. Tres casos tenían metástasis cerebral única, de ellos, dos fueron aptos para resección quirúrgica seguida de radioterapia a cerebro completo. El diámetro máximo promedio fue de 40 mm (límites: 10-57 mm). La supervivencia promedio fue de 17 meses (límites: 1-58 meses). La mayoría de los pacientes falleció debido a

complicaciones relacionadas con las metástasis cerebrales o con la enfermedad sistémica.

La tiroglobulina sérica de pacientes con metástasis cerebrales tuvo una concentración promedio de 8,087 ng/mL (límites: 116-25,551, rango intercuartil [RIC] 300-13,687), la tiroglobulina promedio en los pacientes con cáncer de tiroides y actividad sistémica fue de 210 (límites: 8.4-1,832; RIC 30-125) y en los sujetos con cáncer de tiroides sin actividad tumoral evidenciable, la tiroglobulina fue de 2.4 (límites: 0.2-47; RIC de 0.2-1).

DISCUSIÓN

Reportamos siete pacientes con cáncer de tiroides y metástasis cerebrales, la proporción mujer:hombre de la cohorte fue de 1:2.5, en contraste con la proporción general de 2-4:1 en pacientes con cáncer de tiroides.^{6,15} Algunos autores apoyan la noción de un riesgo relativo mayor para los hombres de padecer metástasis a distancia; después de revisar 131 casos reportados,^{6-8,11,16-29} incluidos nuestros siete pacientes (82 mujeres, 56 hombres), vemos que hay una proporción entre mujeres:hombres de 1.5:1, lo que pone en duda la teoría de una mayor proporción de metástasis cerebrales entre hombres. Las metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de tiroides se han asociado con el género masculino, edad avanzada, tumores primarios voluminosos y evidencia de invasión extratiroidea con la aparición de metástasis distantes,^{15,16,18,30} además de ser factores independientes para predecir el pronóstico.³¹⁻³⁴ Hay diversas escalas y herramientas para distinguir el riesgo bajo o alto de muerte por cáncer de tiroides,^{5,34-36} pero su análisis excede el alcance de este trabajo. El intervalo promedio entre el diagnóstico de cáncer de tiroides y metástasis cerebrales fue de 15.7 meses (intervalo: 1-31 meses), igual a otros reportados.^{17,18,25}

Cuadro 1. Características de siete pacientes con cáncer de tiroides y metástasis cerebrales

Caso	Sexo	Edad (años)	Histología	Tiempo en meses de diagnóstico entre cáncer de tiroides y metástasis cerebrales	Otras metástasis	Número y tamaño (mm) de la metástasis	Tratamiento	Supervivencia (meses)
1	M	65	Escasamente diferenciado folicular	5	Local, pulmón	U, 41	RCC	7
2	H	62	Bien diferenciado papilar	1	Local, pulmón	M, 38	RCC	1
3	H	50	Bien diferenciado papilar	20	Local, hueso, pulmón	M, 57	RCC	6
4	H	54	Bien diferenciado papilar	29	Local, hueso, pulmón	M, 38	RCC	1
5	H	55	Bien diferenciado papilar	15	Local, pulmón	U, 55	Qx + RCC	58
6	M	56	Bien diferenciado papilar	31	Local, pulmón	U, 41	Qx + RCC	34
7	H	72	Escasamente diferenciado papilar	9	Local, hueso, pulmón	M, 10	RCC	13

U: única; M: múltiple; RCC: radioterapia a cerebro completo; Qx: resección quirúrgica.

La supervivencia media en pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de tiroides tratados en nuestro centro fue de 17 meses, mayor a algunos reportes,⁶ pero similar a otros.^{16,18,25} En términos histológicos, el cáncer de tiroides papilar bien diferenciado se encontró en cinco casos y en dos componente anaplásico (uno folicular y otro papilar). Los pacientes con carcinoma anaplásico tienen supervivencia diferente (en promedio 10 meses en comparación con los 20 meses en los bien diferenciados), en este estudio no se alcanzó significación estadística como lo reportado por otros.¹⁷ Las metástasis a hueso tuvieron un efecto negativo en la supervivencia (promedio 6.7 meses contra 25 meses en pacientes sin metástasis a hueso), igual a lo reportado.¹⁷

En nuestra serie, tres pacientes tuvieron metástasis cerebral única (43%), pero sólo dos se consideraron aptos para resección quirúrgica y radioterapia a cerebro completo. El otro paciente tenía un estado funcional muy deficiente. Anteriormente se pensaba que las metástasis

cerebrales únicas eran raras,¹⁹ pero mientras más casos se han reportado se ha visto que se encuentran en 46% de los pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de tiroides.¹⁶

La cirugía, seguida de radioterapia a cerebro completo como tratamiento contra las metástasis cerebrales, ha mostrado aumento en las tasas de supervivencia.³⁷ En nuestra serie, los pacientes tratados quirúrgicamente tuvieron mejor supervivencia (promedio 46 meses contra 5.6 meses de los que no fueron seleccionados [$p=0.003$]), resultados similares a los de otros estudios.^{6,16} No obstante, un sesgo en la selección es un factor probable que afecte esas tasas, es decir, el hecho de que los pacientes con menos metástasis o metástasis únicas son los considerados aptos para la operación es lo que puede generar tasas más altas de supervivencia. La radiocirugía con bisturí de rayos gamma (*Gamma-Knife*) puede jugar un papel importante en el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de tiroides debido a que es efectiva y poco invasiva.^{16,23,27}

El tratamiento con yodo radiactivo debe considerarse ya que se ha reportado mejor respuesta de metástasis a distancia, incluidas las metástasis cerebrales,^{9,11,24} sin olvidar que existe riesgo de edema cerebral.

La persistencia, recurrencia o metástasis regional del cáncer de tiroides diferenciado usualmente afecta los ganglios linfáticos del cuello y suele detectarse ayudado con las concentraciones séricas de tiroglobulina, auxiliado de un examen físico completo y técnicas de imagen como ultrasonido. En algunos casos, de ser necesario, se utiliza la biopsia por aspiración con aguja fina.³⁸ Las concentraciones seriadas de tiroglobulina son recomendables para el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides,³⁹ particularmente después del uso de TSH recombinante o el cese de la terapia de reemplazo de hormonas tiroideas.⁴⁰⁻⁴² La tiroglobulina es específica y extremadamente útil como marcador tumoral para el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides.^{4,15,43} Nosotros encontramos que existen concentraciones elevadas de tiroglobulina en pacientes con enfermedad sistémica (promedio 210 ng/mL), muy elevadas en los pacientes con metástasis cerebrales (promedio 15,029 ng/mL), a diferencia de los sujetos sin evidencia de enfermedad recurrente o residual (promedio 2.4 ng/mL) con significación estadística ($p < 0.0001$). Las concentraciones de tiroglobulina sérica también se han correlacionado con la supervivencia global.^{44,45}

CONCLUSIÓN

Las metástasis cerebrales de cáncer de tiroides son complicaciones poco frecuentes con pronóstico adverso. El sexo masculino y una edad mayor se han asociado con mayor frecuencia de metástasis a distancia por cáncer de tiroides. Entre pacientes con metástasis cerebrales la resección quirúrgica, cuando está indicada, seguida de radioterapia a cerebro completo es el

tratamiento con mejor tasa de supervivencia. La tiroglobulina es un marcador tumoral muy útil para el seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides ya que está elevada en pacientes con actividad sistémica y muy elevada en sujetos con metástasis cerebrales.

REFERENCIAS

1. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 Sep;36(3):753-78, vii. PubMed PMID: 17673127.
2. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89(1):202-17. PubMed PMID: 10897019.
3. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):148-56. PubMed PMID: 17267329.
4. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol/European Federation of Endocrine Societies* 2006;154(6):787-803. PubMed PMID: 16728537.
5. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985 Feb 15;55(4):794-804. PubMed PMID: 3967174.
6. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3637-42. PubMed PMID: 9360519.
7. Ota T, Bando Y, Hirai M, Tanaka N, et al. Papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases to the cerebrum: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001 Mar;31(3):112-5. PubMed PMID: 11336322.
8. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985 Feb 15;55(4):805-28. PubMed PMID: 3967175.
9. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Aug;91(8):2892-9. PubMed PMID: 16684830.
10. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988 Jan 1;61(1):1-6. PubMed PMID: 3334935.

11. Hjiyiannakis P, Jefferies S, Harmer CL. Brain metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(5):327-30. PubMed PMID: 8934054.
12. Benbassat CA, Mechlis-Frith S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2006 Jun;30(6):1088-95. PubMed PMID: 16736341.
13. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3242-7. PubMed PMID: 12107232.
14. Granados-García M, Leon-Takahashi A, Guerrero-Huerta F, Taissoun-Aslan Z. Cancer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gac Méd Méx* 2014;150:65-77.
15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998 Jan 29;338(5):297-306. PubMed PMID: 9445411.
16. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003 Jul 15;98(2):356-62. PubMed PMID: 12872357.
17. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, et al. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 2001 Jan;51(1):33-40. PubMed PMID: 11349878.
18. Biswal BM, Bal CS, Sandhu MS, Padhy AK, Rath GK. Management of intracranial metastases of differentiated carcinoma of thyroid. *J Neurooncol* 1994;22(1):77-81. PubMed PMID: 7714554.
19. Goolden AW, McLaughlin JE, Valentine AR, Pease C. Solitary cerebral metastasis from a papillary carcinoma of the thyroid. *Postgrad Med J* 1990 Feb;66(772):127-9. PubMed PMID: 2349183. Pubmed Central PMCID: 2429531.
20. Olson AC, Haugen BR, Walter J, Kwak JJ, et al. SPECT/CT and I131 therapy of brain metastases from follicular variant papillary thyroid carcinoma (FVPTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Oct;99(10):3511-2. PubMed PMID: 25057877.
21. Diyora B, Nayak N, Kamble H, Sharma A. Brain metastasis from papillary carcinoma of thyroid gland. *J Neurosci Rural Pract* 2010 Jan;1(1):55-7. PubMed PMID: 21799626. Pubmed Central PMCID: 3137840.
22. Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, et al. Cerebellar metastasis as first metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Endocrine J* 2005 Dec;52(6):653-7. PubMed PMID: 16410655.
23. Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer. *J Neurooncol* 2009 Jul;93(3):355-9. PubMed PMID: 19139821.
24. Vrachimis A, Schmid KW, Jurgens H, Schober O, et al. Cerebral metastases from thyroid carcinoma: complete remission following radioiodine treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013 Dec 13;110(50):861-6. PubMed PMID: 24399028. Pubmed Central PMCID: 3888929.
25. Misaki T, Iwata M, Kasagi K, Konishi J. Brain metastasis from differentiated thyroid cancer in patients treated with radioiodine for bone and lung lesions. *Ann Nuclear Med* 2000 Apr;14(2):111-4. PubMed PMID: 10830528.
26. Ogawa Y, Sugawara T, Seki H, Sakuma T. Thyroid follicular carcinoma metastasized to the lung, skull, and brain 12 years after initial treatment for thyroid gland--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006 Jun;46(6):302-5. PubMed PMID: 16794352.
27. Anoop TM, Mini PN, Divya KP, Nikhil S, Jabbar PK. Clinical images. Thyroid follicular carcinoma presenting as intraorbital, intracranial, and subcutaneous metastasis. *Am J Surg* 2010 Jun;199(6):e72-4. PubMed PMID: 20409510.
28. Aguiar PH, Agner C, Tavares FR, Yamaguchi N. Unusual brain metastases from papillary thyroid carcinoma: case report. *Neurosurgery* 2001 Oct;49(4):1008-13. PubMed PMID: 11564267.
29. Isoda H, Takahashi M, Arai T, Ramsey RG, et al. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. *Neuroradiology* 1997 Mar;39(3):198-202. PubMed PMID: 9106294.
30. Hay ID. Brain metastases from papillary thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1987 Mar;147(3):607. PubMed PMID: 3827442.
31. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, et al. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Jul;130(7):819-24. PubMed PMID: 15262757.
32. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003 Aug;197(2):191-7. PubMed PMID: 12892796.
33. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical Endocrinol* 2005 Jul;63(1):87-93. PubMed PMID: 15963067.
34. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 2007 Apr;22(2):250-5. PubMed PMID: 17600472.
35. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988 Dec;104(6):947-53. PubMed PMID: 3194846.
36. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987 Dec;102(6):1088-95. PubMed PMID: 3686348.
37. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases

- to the brain. *N Engl J Med* 1990 Feb 22;322(8):494-500. PubMed PMID: 2405271.
38. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4278-81. PubMed PMID: 17684045.
39. Girelli ME, De Vido D. Serum thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2000 Jul;54(6):330-3. PubMed PMID: 10989968.
40. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, et al. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Mar;88(3):1107-11. PubMed PMID: 12629092.
41. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Sep;90(9):5047-57. PubMed PMID: 15972576.
42. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, et al. 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 Apr;88(4):1433-41. PubMed PMID: 12679418.
43. Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nuclear Med* 1999 Nov;26(11):1448-52. PubMed PMID: 10552086.
44. Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1975 Aug;56(2):272-7. PubMed PMID: 1150869. Pubmed Central PMCID: 436584.
45. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Feb;91(2):498-505. PubMed PMID: 16303836.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.