

Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante 18F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados

TESIS DOCTORAL:

**Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes
con carcinoma diferenciado de tiroides mediante ^{18}F -FDG-PET:
Factores clínicos e histopatológicos asociados**

David Esteva Fernández

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Directora de tesis

Dra. MA Muros de Fuentes

Granada, 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: David Esteva Fernández
D.L.: GR 590-2013
ISBN: 978-84-9028-404-9

A mis pacientes, fuente inagotable de humanidad
A M^a Angustias, por su inquebrantable insistencia e inestimable ayuda
A Juan Jiménez, por mostrarme el camino y el estímulo
A mis amigos, por su intemporal acompañamiento
A la literatura y la música, por su eternidad
A mis padres, el origen, desde el principio
A Begoña, mi equilibrio y mi luz
A Sofía, el futuro

No debería uno contar nunca nada...

(J Marías)

Life's but a walking shadow

It is a tale told by an idiot,

full of sound and fury,

signifying nothing

(Shakespeare, by Faulkner)

ÍNDICE	4
---------------	----------

INTRODUCCIÓN	6
---------------------	----------

1. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

2. Histología del CDT

3. Factores pronósticos del CDT

3.1. Factores relacionados con el paciente

3.2. Factores histopatológicos

3.3. Volumen tumoral

3.4. Factores moleculares

3.5. Factores relacionados con el tratamiento

3.6. Escalas de valoración pronóstica

4. Evolución y seguimiento del CDT

5. Tomografía por emisión de positrones (¹⁸F-FDG-PET)

OBJETIVOS	25
------------------	-----------

MATERIAL Y MÉTODOS	26
---------------------------	-----------

1. Pacientes

2. Diseño

3. Tratamiento inicial del CDT

4. Seguimiento del CDT

4.1. Rastreo corporal total con radioyodo (RCT)

4.2. Determinaciones analíticas

5. Realización de la 18F-FDG-PET

6. Confirmación de resultados de la 18F-FDG-PET

7. Variables de estudio

8. Escalas de valoración pronóstica

9. Análisis de la validez de la 18F-FDG-PET

RESULTADOS	37
1. Población de estudio	
2. Factores histológicos	
3. Tratamiento	
4. Resultados de la 18F-FDG-PET	
5. Confirmación de la presencia de recidiva o metástasis	
6. Validez de la 18F-FDG-PET	
7. Factores relacionados con los hallazgos patológicos de la 18F-FDG-PET	
8. Variantes histológicas de mal pronóstico	
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFÍA	66

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología del Cáncer diferenciado de tiroides.

El carcinoma tiroideo es un cáncer poco común, pero es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. La presencia de nódulos tiroideos es un hallazgo relativamente frecuente en la población general. No obstante y afortunadamente, su tasa de malignidad es baja, en torno al 5%.

La estimación de la incidencia acumulada en los últimos años de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) a nivel mundial es de 13.4 por 100000 habitantes en mujeres, y de 4.7 en hombres¹. En España, la incidencia anual de cáncer diferenciado de tiroides por 100000 habitantes, varía entre 1'2-2'6 en hombres y 2-3'8 en mujeres. Conviene destacar que existe una importante variabilidad entre zonas geográficas, encontrándose las cifras más altas en Islandia y Hawaii¹. La incidencia más alta del mundo se encuentra en Hawaii. En EE.UU es más frecuente en caucasianos que en afroamericanos e hispanos. Además se ha descrito mayor incidencia en japoneses y chinos, incluidos los que residen en EE.UU.

Se estima que el 9% de las neoplasias tiroideas son mortales², con una tasa de mortalidad anual por 100000 habitantes de 0'2-1'2 (hombres) y 0'4-2'8 (mujeres), manteniéndose esta distribución en la mayoría de los países.

El cáncer diferenciado de tiroides es 2 a 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres (ratio 4'5:1'3). Puede darse a cualquier edad, siendo raro antes de los 16 años y excepcional antes de los 10 años. La incidencia máxima se sitúa entre los 30 y los 50 años (mediana de edad al diagnóstico de 45 años para el cáncer papilar de tiroides-CPT- y 50 años para el folicular-CFT).

El CPT representa el 70-75% de los cánceres tiroideos, mientras que el CFT constituye un 15-20%².

1.1. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

Un 3-5% de los CPT pueden tener un componente familiar. Se han descrito distintos síndromes de los que el cáncer tiroideo forma parte: poliposis adenomatosa familiar (incluido el síndrome de Gardner), la enfermedad de Cowden, el complejo Carney, el bocio multinodular y el denominado carcinoma tiroideo familiar no medular así como el CPT asociado a carcinoma renal tipo papilar.

Entre los familiares de primer grado de un paciente con CPT, se ha descrito un riesgo 4-10 veces superior de padecer CPT³⁻⁵, aunque generalmente no hay más de dos parientes afectados. El modelo de herencia es autosómico dominante con penetrancia parcial.

El cáncer tiroideo a veces está precedido por otras patologías tiroideas, como son los nódulos y el bocio⁶. En la enfermedad de Graves se ha descrito una mayor incidencia de nódulos tiroideos malignos, no así en la enfermedad de Hashimoto. En cuanto a los nódulos tiroideos, la tasa de malignidad (en torno al 5%) es similar en el nódulo solitario y en los múltiples.

La diferencia de incidencias del cáncer de tiroides entre hombres y mujeres a favor de las mujeres se pierde en las etapas prepúber y postmenopáusicas, relacionándose estas discordancias con factores hormonales. Sin embargo, no se ha observado un incremento de incidencia significativo con el uso de anticonceptivos orales o la terapia hormonal sustitutiva.

En zonas con déficit de yodo la prevalencia de nódulos tiroideos es mayor que en áreas con aporte suficiente. La incidencia de CDT es similar en ambas, aunque cualitativamente sí existen cambios: los tipos histológicos folicular y anaplásico

son relativamente más frecuentes comparados con el CPT en áreas con déficit de yodo. Como consecuencia, la ingesta profiláctica de yodo ha sido determinante en la inversión de la distribución de las variantes histológicas, convirtiéndose el CPT en el más frecuente^{6, 7}.

Existen otros factores que pueden tener relación con el CDT. Debido a que la incidencia es más alta en ciertos países con ingesta adecuada de yodo, como Hawaii e Islandia, se postula que ciertos factores dietéticos y medioambientales puedan estar relacionados, como el mayor consumo de pescado y marisco. Algunas ocupaciones laborales se han asociado a un mayor riesgo, como los procesadores de madera y papel y la exposición al sílice. No se ha encontrado ninguna relación entre el tabaco y el CDT, aunque sí con la aparición de bocio⁸.

2. Histología del cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer de tiroides se divide, desde el punto de vista anatomopatológico, en tumores de células foliculares y tumores con diferenciación de células C. Los tumores con diferenciación folicular o carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) comprenden los tipos papilar y folicular.

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) constituye el grupo más frecuente, representando hasta el 70-75% de los cánceres tiroideos en áreas sin déficit de yodo. Se caracteriza por la presencia de diferenciación folicular con estructuras papilares⁹. La invasión de la cápsula tiroidea se describe en el 8-32% de los CPT. Frecuentemente son multifocales, describiéndose bilateralidad en un porcentaje variable (20-80%). Una característica del CPT es la invasión frecuente y en fases tempranas de

su evolución de los vasos linfáticos, con cifras que oscilan entre el 15 y el 80% de casos, debido a la variabilidad en la amplitud de la resección quirúrgica y en el examen anatomopatológico. La invasión vascular es rara, y las metástasis a distancia (sobre todo pulmonares) se observan en el 5-10%, generalmente como resultado de una diseminación linfática.

Variantes histológicas del CPT:

a) Variante folicular. De los varios subtipos histológicos de CPT, probablemente la variante folicular sea la más frecuente (en torno al 10%). Tienden a ser más pequeños y el riesgo de diseminación ganglionar regional es más bajo. Es más frecuente en jóvenes. Constituye el 20% de los tumores tiroideos de los jóvenes expuestos en Chernóbyl¹⁰.

b) Esclerosante difusa. Generalmente en niños y adultos jóvenes. Presentan invasión linfática casi siempre y metástasis pulmonares frecuentes¹¹.

c) Células altas. Más frecuente en ancianos. Suelen ser tumores grandes, con frecuente invasión vascular y capsular. Considerada una variante de mal pronóstico, con un comportamiento más agresivo¹² (tasa de mortalidad a los 5 años más alta). constituyen aproximadamente un 1% de todos los CPT.

d) Células columnares. También considerada de mal pronóstico¹³.

e) Variante insular.

f) Variante trabecular.

g) Variante de células claras.

h) Existe una rara variante papilar de células de Hürthle, de comportamiento agresivo¹⁴.

El cáncer folicular de tiroides (CFT) es el otro tipo histológico dentro de los CDT. También presenta diferenciación folicular, pero careciendo de las características papilares del CPT. A diferencia del CPT, el CFT generalmente se presenta como un nódulo solitario. Se distinguen dos categorías según su comportamiento biológico o patrón de crecimiento relacionado con la invasión capsular: mínimamente invasivo o encapsulado y altamente invasivo, con extensión e invasión de la cápsula tumoral y de vasos sanguíneos y tejidos adyacentes, generalmente con igual frecuencia entre ambos. Ésta diferenciación tiene un evidente efecto pronóstico. El CFT invade los vasos sanguíneos más frecuentemente que los linfáticos, presentando una diseminación vía sanguínea a los pulmones, a los huesos, y más raramente al cerebro.

Variantes histológicas del CFT:

- a) Variante de células de Hürthle o variante oxifílica, también denominado carcinoma oncocítico puesto que más del 75% de sus células tienen características oncocíticas.
- b) Pobrementemente diferenciado. Representa un punto intermedio entre un tumor diferenciado y un anaplásico¹⁵.

3. Factores pronósticos del Cáncer diferenciado de tiroides

En general, el pronóstico del CDT es bueno, presentando los pacientes una supervivencia elevada¹⁶. Sin embargo, algunos pacientes tienen un alto riesgo de recidiva e incluso muerte. Estos pacientes pueden ser identificados por una serie de factores de riesgo bien establecidos. El conocimiento de los factores de riesgo de recidiva tumoral y muerte que presenta el paciente es de gran importancia. En primer lugar, hay que conocer algunas características del paciente como la

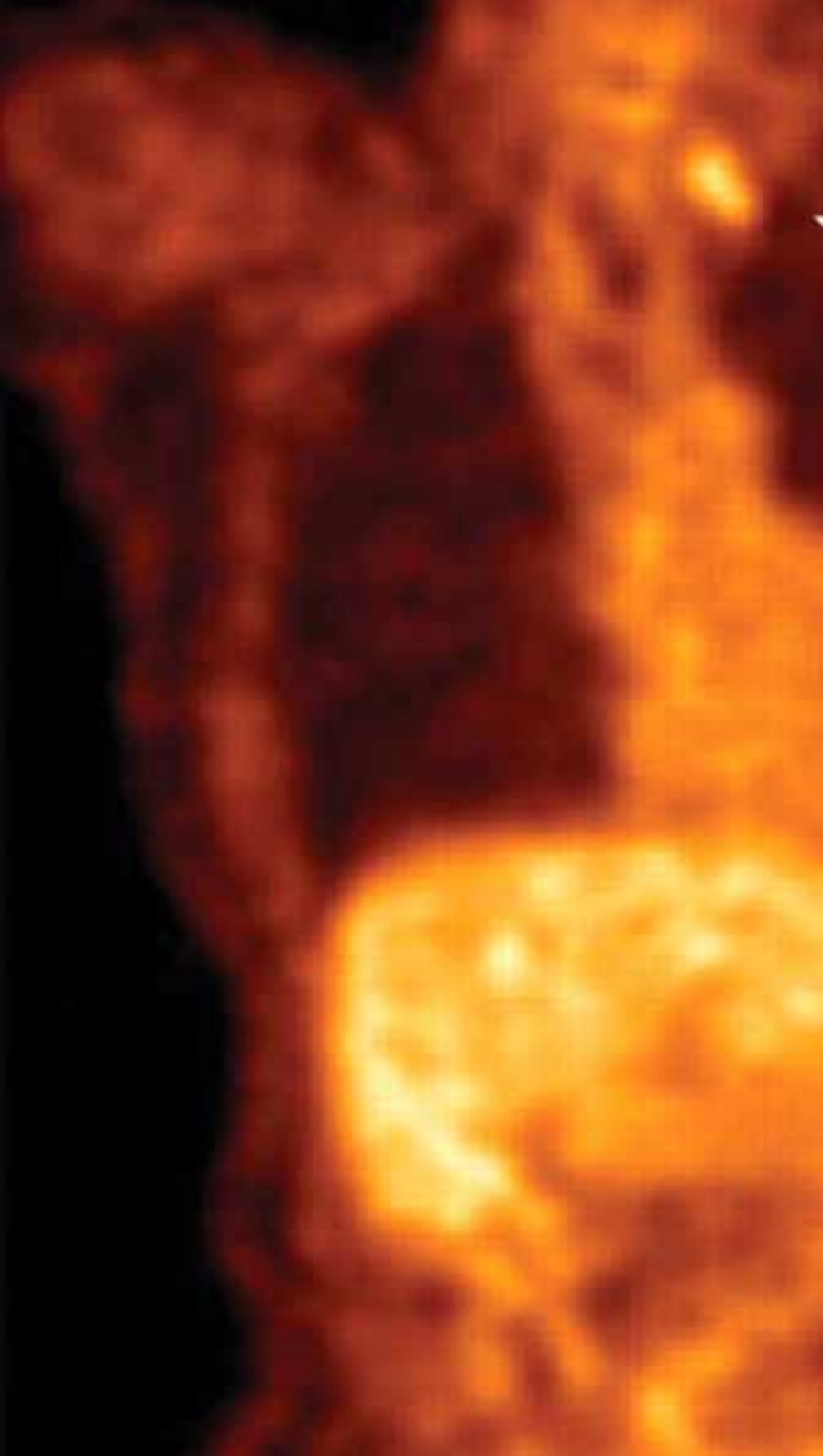
edad al diagnóstico, el sexo, la historia personal y familiar. La tasa de mortalidad es baja en pacientes menores de 40 años pero aumenta a partir de esta edad¹⁷⁻²⁰. La tasa de recidiva es elevada en las dos primeras décadas de la vida y después de los 60 años.

El segundo tipo de variables que marcan el pronóstico de la enfermedad dependen del propio tumor: el tamaño^{17,19,21-23}, la multifocalidad²², la invasión extratiroidea^{17,19,21,22} y la existencia de metástasis linfáticas²³ o a distancia²⁴. La aparición de metástasis linfáticas se asocia a un elevado riesgo de recidiva local, regional y de metástasis a distancia^{22,25}. No se ha demostrado que la variante histológica de cáncer papilar sea de gran importancia en el pronóstico, mientras que el grado histológico (atipia, necrosis e invasión capsular) es un marcador pronóstico importante e independiente.

El tercer aspecto a tener en cuenta en el pronóstico de la enfermedad está en relación con el tratamiento inicial. El tratamiento de elección del CDT es quirúrgico junto con tratamiento ablativo con radioyodo^{19,26}. La exéresis quirúrgica completa es un indicador pronóstico independiente de supervivencia en los análisis multivariantes¹⁹. La tiroidectomía total elimina el tejido tumoral, ya que el crecimiento multifocal es relativamente frecuente, aunque no está claro de si se trata de una extensión metastásica o del desarrollo coexistente de varios clones tumorales.

Para completar la exéresis de todo el tejido tiroideo, se administra una dosis ablativa de radioyodo tras la tiroidectomía. El isótopo utilizado es el ¹³¹I, debiendo realizarse el tratamiento con una estimulación máxima de TSH.

Se han elaborado unas escalas de valoración pronóstica, donde además de las variables anteriores se incluyen otras como la resección quirúrgica y la multifocalidad tumoral^{19,22}. Destacamos el MACIS y la escala de la Universidad de



Ohio. El 80-90% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se encuentra incluido en el grupo de mejor pronóstico según estas escalas.

3.1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

3.1.1. Edad.

La edad al diagnóstico es un factor pronóstico independiente en CPT y CFT. Las tasas de mortalidad son bajas en pacientes menores de 40 años, incrementándose con la edad, sobre todo a partir de los 40¹⁷⁻²⁰, 45^{21,27}, 50¹⁷ y 60 años²². Los ancianos tienden a tener tumores localmente más agresivos y alta incidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico; asimismo desarrollan recidivas más rápidamente tras el tratamiento, siendo el tiempo de detección y muerte más cortos, lo que indica que estos tumores tienen una mayor velocidad de replicación.

3.1.2. Género.

En algunas series^{17,25,27,29} el género masculino es considerado un factor de mal pronóstico independiente.

3.1.3. Historia familiar.

El CPT familiar se asocia a tumores más agresivos³⁻⁵.

3.2. FACTORES HISTOPATOLÓGICOS

3.2.1. Tipos histológicos y variantes.

Los pacientes con CPT presentan tasas de supervivencia más altas que los que tienen CFT. El pronóstico menos favorable de los CFT se ha relacionado con una edad más avanzada y mayor carga tumoral. Además, en las dos variantes histológicas el pronóstico difiere en sus distintas variantes respectivas. En el CPT son de peor pronóstico las variantes de células altas y columnares, la variante folicular tiene mejor pronóstico y la variante esclerosante difusa presenta un pronóstico intermedio. En el CFT el pronóstico depende más del grado de invasión, siendo clave la presencia o no de invasión vascular³⁰, empeorando el pronóstico de forma proporcional. La variante de células de Hürthle representa también un peor pronóstico con menor supervivencia, sobre todo al tratarse de pacientes de mayor edad y tumores de mayor tamaño³¹. Brennan et al analizaron 100 CFT describiendo como factores de mal pronóstico la presencia de metástasis, una edad superior a 50 años y la presencia de invasión vascular³². Shaha et al estudiaron 228 pacientes con CFT encontrando como factores de mal pronóstico

una edad superior a 45 años, la variante de Hürthle, la invasión de la cápsula tiroidea, un tamaño superior a 4 cm y la presencia de metástasis³³.

3.2.2. Grado tumoral.

La presencia de cambios celulares que conlleven una desdiferenciación se asocian a un peor pronóstico³⁴.

3.3. VOLUMEN TUMORAL

El volumen tumoral viene determinado tanto por el tamaño tumoral como por la extensión extratiroidea. A mayor volumen tumoral, peor pronóstico.

3.3.1 Tamaño tumoral.

El tamaño es más influyente en el pronóstico de los CPT. Los microcarcinomas son un subtipo de CPT definido por la OMS por tener un tamaño igual o menor a 1 cm, siendo su incidencia en series autópsicas del 4 al 36%. Los microcarcinomas tienen generalmente un excelente pronóstico^{17,19,21-23,35}. Existe un aumento gradual en el riesgo de recidiva y de la mortalidad conforme aumenta el tamaño³⁶. En los CFT, el pronóstico depende más del grado de diferenciación y de invasión^{32,37}.

3.3.2. Multifocalidad y bilateralidad.

La presencia de múltiples focos de carcinoma es más frecuente en el CPT, variando las cifras dependiendo de la

minuciosidad (número de cortes) del estudio histológico entre el 20 y el 80%^{22,34}. La multifocalidad se ha asociado con alta incidencia de afección ganglionar linfática, metástasis a distancia y mortalidad²².

3.3.3. Extensión extratiroidea.

La extensión tumoral más allá de la cápsula tiroidea se detecta en el 8-32% de CPT y se observa frecuentemente en el CFT altamente invasivo. Es un factor independiente de mal pronóstico, tanto en el CPT como en el CFT, exponiendo a los pacientes a una mayor incidencia de recidiva local, metástasis a distancia y mortalidad^{17,19,21,22,23,34,35}.

3.3.4. Metástasis linfáticas regionales.

La diseminación metastásica ganglionar es frecuente en el CPT describiéndose hasta en el 70% de casos (>80% en niños), mientras que en el caso del CFT no llega al 20%²⁴. Pero de forma importante y en contraste con otras neoplasias, las metástasis ganglionares tienen un impacto mínimo en la supervivencia, excepto, tal vez, cuando existe enfermedad ganglionar extensa bilateral, mediastínica o con rotura de cápsula del ganglio linfático e invasión del tejido adyacente. Existe evidencia firme que indica que una proporción significativa de las metástasis ganglionares permanece microscópica y subclínica incluso durante décadas

3.3.5. Metástasis a distancia.

La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico implica un peor pronóstico en pacientes con CPT y CFT. La frecuencia es del 1-3% en CPT y del 7-15% en CFT. La mortalidad de los pacientes con presencia de metástasis en

el momento del diagnóstico aumenta de forma proporcional al tiempo de seguimiento: 40% a los 5 años y 70% a los 15 años. Se han descrito unos factores de buen pronóstico en pacientes con metástasis: edad joven, el CPT y el CFT bien diferenciado, la localización pulmonar de las metástasis, pequeño tamaño de la lesión y captación de radioyodo por parte de las mismas³⁸.

3.4. FACTORES MOLECULARES.

El gen BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) codifica una proteína con actividad protein-kinasa, que se encuentra mutada entre el 30 y 70% de los CPT: mutación puntual V600E: nucleótido 1799 originando la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína. La mutación de este oncogén, según recientes trabajos, se asocia a un mal pronóstico del tumor (recidivas precoces), ya que se produce inhibición de transcripción y pérdida de expresión de proteínas necesarias para el metabolismo del yodo y síntesis de hormonas tiroideas (base del diagnóstico y tratamiento con radioyodo), por lo que esta mutación predispone a metástasis y recidivas tumorales que no son detectadas mediante gammagrafía y son refractarias al tratamiento con yodo radiactivo. Por esta causa, en aquellos tumores con esta mutación, el seguimiento se ve facilitado mediante la técnica de 18-FDG-PET (además esta mutación provoca sobreexpresión de GLUT-1, transportador de glucosa tipo I, incrementándose el metabolismo de glucosa en las células tumorales).

Las mutaciones del gen de supresión tumoral p53, la sobreexpresión de la proteína p21, la expresión del c-myc y la

reordenación Ret/PTC3, implican un peor pronóstico. Mutaciones puntuales del oncogen RAS se han descrito hasta en el 40% de los CFT y una pequeña proporción de CPT; se asocia a tumores más agresivos y aumento de la mortalidad³⁹. El CPT se ha relacionado con la reordenación de dos genes diferentes de la tirosinkinasa, el RET y NTRK1, siendo los tumores que los presentan más agresivos⁴⁰. Ciertas mutaciones del gen BRAF han sido implicadas en la patogénesis del CPT; en concreto, la mutación T1799A de dicho gen, ya descrita en el 50% de los melanomas malignos y en cánceres de colon, se ha encontrado hasta en el 44% de los casos de CPT⁴¹.

3.5. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

3.5.1. Extensión de la cirugía primaria.

Los motivos clásicos de recidiva del CDT han sido el retraso del diagnóstico superior a un año y el comportamiento biológico tumoral agresivo. Hoy en día se considera un importante factor de recidiva la incompleta resección quirúrgica de focos neoplásicos en el cuello. Por éste motivo está indicada, tras el diagnóstico de CDT, la tiroidectomía total o casi total junto con linfadenectomía asociada, sobre todo en el caso de CPT^{19,22}.

La cirugía debe ser realizada por cirujanos expertos, integrados en equipos multidisciplinares, formados específicamente en esta patología y que operen cada año un gran número de casos. La tiroidectomía total extracapsular constituye el tratamiento inicial de elección en la mayor parte de pacientes; este procedimiento es seguro en manos expertas y disminuye el riesgo de recidiva local.

- Ventajas de la tiroidectomía total:

- Permite hacer un tratamiento oncológico más completo, ya que el CDT puede ser multicéntrico en más del 30% de las ocasiones, y bilateral hasta en un 80%.
- Permite el tratamiento ablativo con radioyodo.
- Permite utilizar la tiroglobulina para monitorizar la recidiva.
- Hay menor índice de recidiva locorregional y de reintervenciones.
- Disminuye el riesgo de desdiferenciación.

3.5.2. Ablación de remanentes tiroideos con radioyodo.

La ablación tiroidea consiste en la aplicación postquirúrgica de radioyodo con el objetivo de destruir cualquier resto de tiroides en el lecho tiroideo²⁸. Con la ablación se consigue disminuir la tasa de recidiva y posiblemente la de mortalidad, facilita la detección temprana de recidiva mediante la medición de tiroglobulina sérica y RCT, ya que se permite realizar este rastreo con alta sensibilidad a los pocos días de la administración del radioyodo. Para una adecuada ablación tiroidea se precisa una estimulación adecuada con TSH, bien suspendiendo el tratamiento con hormona tiroidea durante 4-5 semanas, reintroduciéndose a los 2-3 días de aplicarse el radioyodo, bien mediante la administración de rhTSH (Thyrogen). Antes de la aplicación del radioyodo debe excluirse el embarazo, ya que es una contraindicación absoluta al tratamiento, debiéndose recomendar la anticoncepción durante el tratamiento y tiempo posterior. También está contraindicada la lactancia materna.

Antes del tratamiento con ¹³¹I, se deben retirar ciertos fármacos y compuestos que contengan yodo: salicilatos, antihistamínicos, povidona yodada tópica, ansiolíticos y antidepresivos, amiodarona (3 a 6 meses antes) y contrastes yodados

(6-8 semanas previas)“.

Efectos secundarios o complicaciones del tratamiento con 131-I:

- Precoces: tiroiditis postradiación (10-20%), sialoadenitis (30%), gastritis (30%), náuseas y vómitos y alteraciones del gusto.
- Tardías: xerostomía (10-20%), dacriocistitis, ojo seco.

3.6. ESCALAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

Las escalas de valoración pronóstica, basadas en análisis de regresión múltiple de factores pronósticos combinados, se usan para distinguir entre pacientes de alto y bajo riesgo de muerte relacionada con el tumor.

Factores de riesgo utilizados:

- Relacionados con el paciente:

Edad

Género

Historia familiar

- Factores histológicos:

CPT: variante de células altas y de células columnares

CFT: pobremente diferenciado, variante de Hürthle

- Volumen tumoral:

Tamaño tumoral

Extensión tumoral extratiroidea

Metástasis de ganglios linfáticos

Metástasis a distancia

- Factores relacionados con el tratamiento:

Tiempo de tratamiento superior a 1 año

Resección tumoral incompleta

No administración postquirúrgica de radioyodo

Las escalas de valoración pronóstica facilitan el uso práctico de los factores de riesgo de recidiva. La elección de una escala va a depender más de experiencias individuales. No existen diferencias significativas encontradas en estudios comparativos entre las distintas escalas⁴².

El 80-90% de los pacientes con cáncer de tiroides están incluidos en el grupo de buen pronóstico. No obstante, como el número de pacientes es muy superior al del grupo de alto riesgo, el número de muertes absoluto representa una importante proporción del total de muertes relacionadas con el CDT.

3.6.1. Escala AMES¹⁷

Creada en 1988 y basado en la combinación de los factores edad, metástasis a distancia, extensión y tamaño del tumor.

3.6.2. Escala AGES³⁴

Análisis realizado en 1987 utilizando las variables edad, grado histológico (clasificación de Broder), extensión tumoral (invasión local y metástasis a distancia) y tamaño tumoral.

3.6.3. Escala MACIS¹⁹

Elaborada en 1993 por los mismos autores de la escala AGES, excluyeron del análisis el grado tumoral, incluyendo las variables: metástasis a distancia, edad, extensión de la resección quirúrgica, invasión de tejidos extratiroideos y tamaño tumoral.

3.6.4. Escala de la Universidad de Ohio²²

Este sistema no incluye en el análisis la edad al diagnóstico. Los tumores se clasifican en 4 categorías según tamaño tumoral, presencia o ausencia de afección ganglionar metastásica, multifocalidad, invasión local tumoral y metástasis a distancia.

3.6.5. Clasificación TNM del cáncer diferenciado de tiroides²³

T (Tumor primario):

T1: Tumor de un tamaño de 2 cm o inferior

T1a \leq 1 cm

T1b 1-2 cm

T2: Tumor 2 - 4 cm

T3: Tumor > 4 cm limitado al tiroides

T4: Invasión local extratiroidea

T4a: tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.

T4b: enfermedad muy avanzada (invasión de fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastínicos)

TX: tumor primario de tamaño desconocido, pero sin invasión extratiroidea.

N (Adenopatías):

N0: No metástasis ganglionar.

N1a: afectación ganglionar pretraqueal, paratraqueal o prelaríngea

N1b: afectación ganglionar unilateral, bilateral o contralateral de ganglios cervicales o mediastínicos superiores.

M (Metástasis a distancia):

M0: No metástasis

M1: Presencia de metástasis

Tabla 1. Clasificación clínicopatológica según TNM

Edad < 45 años			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Edad ≥ 45 años			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-3	N1a	M0
Estadio IVa	T4a	N0-1a	M0
	T1-3	N1b	M0
Estadio IVb	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

4. Evolución y seguimiento del Cáncer diferenciado de tiroides: importancia de las recidivas locales y metástasis a distancia

Tras el tratamiento inicial, el seguimiento clínico de los enfermos con CDT es esencial, debido a que se trata de tumores de crecimiento lento, por lo que la aparición de recidivas puede presentarse después de varios años. El descubrimiento precoz de las recidivas tiene un impacto pronóstico tanto para la curación como para la supervivencia^{34,43}.

La mayoría de las recidivas de los cánceres diferenciados de tiroides ocurren en los 5 primeros años tras el tratamiento inicial, aunque pueden ocurrir años e incluso décadas después (sobre todo los CPT).

El seguimiento habitual de los pacientes con CDT consiste en la realización periódica de RCT con ^{131}I ^{43,44} y la determinación de los niveles plasmáticos de tiroglobulina⁴⁵⁻⁴⁹. Sin embargo, el RCT presenta limitaciones debido a la posible pérdida de diferenciación y de la capacidad de concentrar el ^{131}I de las células tumorales. Este hecho tiene como consecuencia resultados falsos negativos del RCT en el 20% de pacientes con CDT, haciendo que este subgrupo tenga una peor evolución debido al retraso en la detección de la recidiva y en el tratamiento. Debido a esto último, parece que los valores de las determinaciones analíticas de tiroglobulina tienen una mayor sensibilidad a la hora de evaluar una sospecha de recidiva tumoral de CDT.

En el caso de pacientes que en el seguimiento se les detectan cifras elevadas de Tg con RCT negativo, se han utilizado técnicas de imagen como la ecografía, la TC y la RNM; si el resultado de estas técnicas es positivo, se realiza tratamiento que, dependiendo del caso, será quirúrgico (resección de la lesión sospechosa) o con radioyodo (ablación de recidivas).

5. Tomografía por Emisión de Positrones

En los pacientes en los que no se detecte enfermedad mediante el RCT y exista sospecha de la misma (examen físico, elevación de los niveles de tiroglobulina, técnicas de imagen sugerentes) deben valorarse otros procedimientos diagnósticos. Se han realizado múltiples estudios de investigación que analizan la utilidad de la PET con ^{18}F -FDG en el CDT. Los resultados de sensibilidad y especificidad de la técnica son muy variables^{38,50-54}. Son estudios realizados en grupos heterogéneos de pacientes, con procedimientos de preparación y adquisición del estudio variados. Ningún trabajo realizado hasta la fecha

analiza las características clínicas de los pacientes (edad, tipo de cirugía, años de evolución) y del tumor (tipo histológico, tamaño, extensión tumoral) y la influencia de estas en los resultados obtenidos en la ^{18}F -FDG-PET.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una nueva técnica de Medicina Nuclear, que utiliza moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones para realizar diagnóstico por imagen. La información que aporta es fundamentalmente metabólica o bioquímica frente a la mayoría de técnicas de imagen que proporcionan información estructural o anatómica. La molécula más utilizada es la fluordesoxiglucosa marcada con ^{18}F , conocida por las siglas ^{18}F -FDG.

La FDG, tras ser introducida en el organismo por vía intravenosa, pasa al interior de las células por difusión pasiva, incrementándose por efecto de la insulina y la hipoxia. La hipoxia, que es frecuente en los tejidos tumorales, estimula el transporte de FDG a través de la membrana celular. En el interior de la célula, la FDG no sigue las vías de metabolización de la glucosa normal, quedando atrapada en cantidad inversamente proporcional a la concentración de glucosa-6-fosfatasa. En el momento de realizar el estudio PET, aproximadamente a los 60 minutos de la inyección, la concentración de FDG en los tejidos alcanza una meseta y la mayor parte de la radiación detectada proviene de tejidos con baja concentración de glucosa-6-fosfatasa como el cerebral, el miocárdico y el tumoral. Para evaluar la proporción de captación de una determinada lesión hipercaptante y el resto del cuerpo, existe el índice semicuantitativo de captación del trazador, en una determinada lesión conocido como SUV (Standard uptake value), medido como cantidad de radiotrazador presente en una lesión según la dosis administrada, y que se expresa en $\mu\text{Ci}/\text{mL}$, normalizado al peso del paciente en Kg y la dosis administrada de FDG expresada en mCi. Un índice SUV mayor de 2,5 orienta con mayor probabilidad a que la alteración es de origen neoplásico, en caso de

duda diagnóstica.

La aplicación clínica principal de la 18F-FDG-PET en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) ha sido, durante muchos años, la de localización de enfermedad en pacientes con niveles detectables de tiroglobulina (Tg) y rastreo corporal con 131-I (RCT) negativo [55]. Posteriormente otras publicaciones proporcionan datos que apoyan un uso de la 18F-FDG-PET en indicaciones más allá de la simple localización de enfermedad en los casos descritos arriba [56]. La Guía actualizada de la ATA 2009 contempla que los usos clínicos actuales de la 18F-FDG-PET pueden incluir (grado de recomendación C):

- Estadio inicial y seguimiento de los pacientes de alto riesgo con cánceres de tiroides poco diferenciados con pocas probabilidades de concentrar 131-I, con objeto de identificar localizaciones de enfermedad no sugeridas en el RCT.
- Estadio inicial y seguimiento del carcinoma de células de Hürthle invasivo o metastásico.
- Como una poderosa herramienta pronóstica para identificar qué pacientes con metástasis a distancia conocidas tienen un alto riesgo de mortalidad relacionada con la enfermedad.
- Como herramienta selectiva para identificar aquéllos pacientes con poca probabilidad para responder al tratamiento con 131-I.
- Como medida de la respuesta postratamiento a la radiación externa, resección quirúrgica, embolización o tratamiento sistémico.

Como puede comprobarse en la lista de indicaciones, los pacientes de bajo riesgo muy probablemente no requerirán 18F-FDG-PET como parte de estadiaje inicial y seguimiento. Adicionalmente, los ganglios linfáticos inflamatorios, los granulomas

de suturas y el incremento de la actividad muscular son causas comunes de resultados falsamente positivos en la ^{18}F -FDG-PET. Por lo tanto, la confirmación histológica o citológica se requiere antes de "certificar" que una lesión ^{18}F -FDG-PET-positiva representa enfermedad metastásica.

La sensibilidad de la ^{18}F -FDG-PET puede incrementarse de forma importante con la estimulación de TSH (especialmente en pacientes con bajos niveles de Tg), aunque el beneficio clínico de la identificación de pequeños focos adicionales está pendiente de demostrarse [56].

En la evolución de los pacientes en los que se detecten elevación de los niveles de Tg > 10 ng/mL y RCT con ^{131}I negativo, debe realizarse un estudio ^{18}F -FDG-PET. Existen estudios en los que la integración del estudio ^{18}F -FDG-PET con la TC mejora la validez diagnóstica (93% frente a la ^{18}F -FDG-PET sola, 78%) [57]. En el 74% de pacientes en los que se describen focos de captación sospechosos en la ^{18}F -FDG-PET, la integración ^{18}F -FDG-PET/TC añadió información relevante en la localización y descripción de las lesiones. En un estudio, la realización de ^{18}F -FDG-PET/TC cambió el manejo clínico en el 44% de 61 pacientes, incluyendo cirugía, ^{131}I y quimioterapia [58].

Una vez localizada el área o región anatómica sospechosa de presentar enfermedad recurrente o metastásica, se pueden emplear otras técnicas anatómicas más precisas. A este respecto, la introducción simultánea de la tomografía computarizada asociada a la FDG-PET (PET-TC), mejora la aproximación diagnóstica, siendo de más rentabilidad por su mayor especificidad.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la presencia de factores asociados al CDT en la historia clínica de los pacientes o en la anatomía patológica tumoral, y su relación con los resultados obtenidos en la ^{18}F -FDG-PET en pacientes que han sido tratados de CDT y que están en seguimiento por su enfermedad.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de nuestro estudio es analizar la relación existente entre los resultados obtenidos en la ^{18}F -FDG-PET en pacientes que han sido tratados de CDT con sospecha de recidiva y/o metástasis durante el seguimiento, y la presencia de factores de riesgo asociados al CDT tanto en la historia clínica de los pacientes como en la anatomía patológica tumoral.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer la validez diagnóstica de la ^{18}F -FDG-PET en detección de recidiva o metástasis de CDT en pacientes con niveles de Tg elevados y RCT con radioyodo negativo durante el seguimiento.
2. Conocer la validez diagnóstica de la ^{18}F -FDG- PET en detección de recidiva o metástasis en variantes de mal pronóstico de CDT.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

El Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves de Granada es centro de referencia en tratamiento y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides en Andalucía oriental. En el periodo comprendido entre 1999 y 2005, fueron remitidos 486 pacientes con CDT desde los diferentes Servicios de Endocrinología al Servicio de Medicina Nuclear para la realización de RCT, como parte del seguimiento. De ellos, hemos seleccionado 50 pacientes por sospecha de recidiva tumoral durante el seguimiento de su enfermedad al mostrar elevación de los niveles plasmáticos de tiroglobulina con rastreo corporal total con radioyodo negativo. Por este motivo, a estos 50 pacientes se les realizó un estudio PET.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) pacientes diagnosticados de CDT.
- b) tratados mediante tiroidectomía total y ablación con radioyodo.
- c) durante el seguimiento presentan sospecha de enfermedad recurrente o metastásica en base a niveles elevados de Tg.
- d) RCT negativo.

Criterios de exclusión:

- a) pacientes con antecedentes de otro tumor primario.
- b) menores de 14 años.
- c) mujeres gestantes o en periodo de lactancia.
- d) los que no dieron el consentimiento informado.

Los pacientes de nuestra muestra fueron estudiados mediante la revisión de sus historias clínicas. Se evaluaron los datos de filiación y características personales del paciente así como los resultados analíticos, de los rastreos corporales y de otras técnicas de imagen. Asimismo se han estudiado los estudios PET en base a los informes de expertos en Medicina Nuclear. Asimismo se han analizado los datos clínicos y pronósticos de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides estudiando su relación con el resultado de la ^{18}F -FDG-PET.

2. Diseño

El tipo de estudio que hemos realizado es un estudio transversal o de corte. Para el estudio estadístico se ha utilizado el programa SPSS Inc. versión 18.0, mediante tablas para el análisis descriptivo y multivariante con T de Student, correlación de Pearson y regresión lineal. Se ha tomado como valor de significación estadística: $p < 0.05$.

3. Tratamiento inicial del CDT: cirugía y tratamiento ablativo con radioyodo

Los 50 pacientes de nuestra muestra fueron intervenidos quirúrgicamente realizándose una tiroidectomía total o casi total en sus hospitales de referencia. A los pacientes con CPT se les completó la intervención con linfadenectomía del compartimento central. En cambio, a los pacientes con CFT solamente se realizó linfadenectomía en los que se detectaron adenopatías por exploración o en las técnicas de imagen preoperatorias. En el postoperatorio inmediato se derivan a la consulta de Endocrinología para la instauración del tratamiento sustitutivo y seguimiento clínico.

A todos los pacientes se les realiza la ablación de restos tiroideos con una dosis de 100 mCi de ^{131}I . Durante el seguimiento, y en el caso de encontrarse hallazgos en el RCT, se realizó igualmente tratamiento con dosis variables de 100-200 mCi.

4. Seguimiento del CDT

Rastreo corporal total con radioyodo (RCT)

Para la realización del RCT a los pacientes se les suspendió el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea durante cinco semanas, empleando en las tres primeras un tratamiento con triyodotironina (Cynomel®). Durante este tiempo realizaron una dieta pobre en yodo. Para el rastreo se emplean dosis de 4 mCi de ^{131}I via oral . Las imágenes se obtienen a las 48 horas de la

administración del radiofármaco. Se aconseja una buena hidratación del paciente obteniéndose imágenes planares de cabeza, tórax y abdomen empleando una gammacámara Siemens ORBITER de un detector (Siemens Medical System, Inc., Hoffman Estates, Illinois).

Determinaciones analíticas

En el momento de la realización del RCT, se le extraen al paciente determinaciones plasmáticas de TSH, FT4, Tg y anticuerpos anti-Tg. La TSH se determina por un procedimiento inmuno-radiométrico (RIA-gnost hTSH; CIS Bio International, Cedex, France), detectando valores desde 0'03 UI/mL hasta valores superiores a 55 UI/mL. La medición de los niveles de tiroglobulina se realizó por una técnica de inmunoensayo de alta sensibilidad (hTg IRMA; Biocode, Liege, Belgium) siendo la detección mínima de 0'35 ng/mL al igual que el análisis de anticuerpos anti-tiroglobulina (TGAb IRMA; Biocode, Belgium). Hay que tener en cuenta que un valor significativo de los anticuerpos antitiroglobulina (>100) hacen que la determinación de la Tg sea poco fiable.

5. Tomografía por Emisión de Positrones con ^{18}F -FDG (^{18}F -FDG-PET).

A los 50 pacientes con sospecha de recidiva o enfermedad metastásica por elevación de los niveles de Tg con RCT negativo se les realizó el estudio ^{18}F -FDG-PET. El estudio se realizó a todos los pacientes a la semana del rastreo y en condiciones de hipotiroidismo (TSH>55 UI/mL).

Los estudios se realizaron siguiendo las guías descritas por la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EANM)³⁵, consistiendo la preparación en un ayuno mínimo de 6 horas antes de la administración intravenosa de 2'5 MBq/Kg de ¹⁸F-FDG. Se administró de forma rutinaria una dosis vía oral de 10 mg de diazepam para reducir la captación de la musculatura esquelética. Se le solicitó a los pacientes que bebieran al menos medio litro de agua con objeto de mejorar la calidad del estudio. Los niveles de glucemia fueron inferiores a 120 mg/dL en todos los casos.

Los estudios se adquirieron en un tomógrafo PET Siemens ECAT EXACT 47 (Siemens Medical System, Inc., Hoffman Estates, Illinois). Las imágenes de emisión se obtienen a los 30 minutos de la administración de la ¹⁸F-FDG, adquiriéndose 11 minutos por cada posición de la camilla. Tres o cuatro posiciones, incluyendo desde cráneo hasta región inguinal. Las imágenes de transmisión se obtienen después de las de emisión utilizando una fuente en forma de anillo de Ge⁶⁸. Durante y después de la administración de la ¹⁸F-FDG, el paciente debe permanecer en reposo, sin hablar y disminuyendo las degluciones de saliva para evitar la captación muscular inespecífica.

Las imágenes fueron interpretadas por dos médicos nucleares expertos. La interpretación cualitativa de los datos considera positivos los focos de captación de FDG asimétricos localizados en regiones que habitualmente no presentan aumento de captación fisiológica, considerándolos sospechosos de ser tumorales.

6. Confirmación de los resultados de la ^{18}F -FDG PET

Los métodos utilizados para confirmar los resultados de la PET fueron:

- a) Los hallazgos de la anatomía patológica en aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente.
- b) La confirmación con otros métodos diagnósticos de imagen (ecografía, TC y RM)
- c) Seguimiento de 12 meses tras la realización de la ^{18}F -FDG PET.
- d) Respuesta al tratamiento con radioyodo.

Los resultados del estudio ^{18}F -FDG PET se clasificaron como verdadero positivo (VP) cuando se confirmaron los hallazgos descritos mediante los métodos arriba mencionados. Los estudios PET con resultados patológicos que no se confirmaron se han considerado como falsos positivos (FP).

Los pacientes en los que la ^{18}F -FDG PET no mostró hallazgos patológicos y en los cuales se detectaron lesiones tumorales por otros métodos confirmándose su malignidad, se consideraron falsos negativos (FN).

Por último, cuando la ^{18}F -FDG PET fue negativa y no hubo hallazgos en otras técnicas de imagen, se consideró que se trataba de verdaderos negativos (VN).

7. Variables de estudio

Se han analizado las siguientes variables:

- Variables relacionadas con el paciente:
 1. Edad.
 2. Sexo.
 3. Antecedentes de patología tiroidea.
- Variables relacionadas con la anatomía patológica del tumor:
 - a) tipo histológico: la división clásica de los carcinomas diferenciados de tiroides en carcinoma papilar (CPT) y carcinoma folicular (CFT). Dentro de cada uno de ellos se han analizado las variantes histológicas que se han relacionado con un peor pronóstico: la variante de células altas dentro de los CPT y el carcinoma de Hürthle dentro de los CFT.
 - b) Tamaño del tumor (en centímetros).
 - c) Multifocalidad (sí/no).
 - d) Invasión de la cápsula tiroidea (sí/no).
 - e) Afectación ganglionar metastásica (sí/no y localización).
 - f) Metástasis a distancia.
- El tratamiento inicial realizado en cada paciente: tipo de cirugía, realización de linfadenectomía y la dosis total de radioyodo recibida.

- La puntuación y estratificación de las escalas de valoración pronóstica (MACIS y OHIO).
- El tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico y la realización del PET por sospecha de recidiva o metástasis.
- Resultados del RCT.
- Resultados del estudio PET: número de lesiones y localización.
- Resultados de otras técnicas de imagen (ecografía, TC, RMN) y algún otro estudio de Medicina Nuclear (gammagrafía ósea).
- Los valores de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y TSH.
- La actitud terapéutica: intervención quirúrgica con los hallazgos anatomopatológicos, tratamiento con radioyodo o seguimiento clínico en 12 meses.

8. Escalas de valoración pronóstica

De entre las escalas de valoración pronóstica disponibles para pacientes con CDT, hemos seleccionado la del grupo de trabajo de la Clínica Mayo (MACIS) y la elaborada por la Universidad de Ohio, debido a que son las más contrastadas y las que se basan en un número mayor de pacientes.

1) Escala de valoración pronóstica de MACIS⁵ (Tabla 2); adjudica cuantitativamente valores a variables relacionadas con el paciente (edad), con el tumor (tamaño tumoral, invasión local y presencia o ausencia de metástasis) así como si ha habido

resección quirúrgica completa. En cuanto a la edad existe un punto de corte a los 40 años, teniendo influencia pronóstica negativa el hecho de que el paciente supere esa edad. Una vez puntuadas estas variables, se clasifican como pacientes de buen pronóstico (supervivencia a los 20 años del 99%, recidiva a los 10 años del 9%) aquéllos con menos de 6 puntos, y de mal pronóstico aquéllos con 6 o más puntos (mortalidad a los 20 años del 32%, recidiva a los 10 años del 19%).

Tabla 2- Sistema de puntuación de la escala de valoración pronostica MACIS

3'1 (si edad < 40 años) o 0'08 x edad en años (si edad ≥ 40 años)
+ 0'3 x tamaño tumoral (diámetro máximo en cm)
+ 1 (si resección incompleta)
+ 1 (si localmente invasivo)
+ 3 (si metástasis a distancia presentes)
Puntuación obtenida: < 6: supervivencia a los 20 años 99%
Recidiva a los 10 años 9%
≥ 6: mortalidad a los 20 años 32%
Recidiva a los 10 años 19%

2) La escala de la Universidad de Ohio⁸ (Tabla 3) clasifica a los pacientes en cuatro grupos en base al tamaño tumoral, la presencia de ganglios cervicales afectados, la multifocalidad, la invasión local y la presencia o no de metástasis a distancia. Los grupos I y II se consideran de buen pronóstico (mortalidad 4'2% a los 12 años) y los grupos III y IV de mal pronóstico.

Tabla 3- Sistema de puntuación de la escala de la Universidad de OHIO.

Estadio	Tamaño tumoral (cm)	Metástasis cervicales	Multifocalidad	Invasión tumoral local	Metástasis a distancia
I	< 1'5	No	No	No	No
II	1'5-4'4	Sí	Sí	No	No
III	≥ 4'5	Sí/no	Sí/no	Sí	No
IV	Cualquier tamaño	Sí/no	Sí/no	Sí/no	Sí

Recidiva y mortalidad, en 30 años:

- Grupo I: 8% y 0%
- Grupo II: 31% y 6%
- Grupo III: 36% y 14%
- Grupo IV: 62% y 65%

9. Análisis de la validez de la ^{18}F -FDG PET en el diagnóstico de enfermedad recurrente o metastásica del cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

La evaluación de la validez de la ^{18}F -FDG-PET en pacientes con sospecha de enfermedad recurrente o metastásis de CDT se realizó siguiendo los criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) descritos por Sackett et al³⁴.

La validez de la prueba (^{18}F -FDG-PET) para diferenciar pacientes con o sin la patología en estudio mediante los valores de sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y mediante el cociente de probabilidad o razón de verosimilitud.

La sensibilidad (S) es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga en la prueba un resultado positivo; es la capacidad de la prueba diagnóstica para detectar enfermedad. La especificidad (E) es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo; es la capacidad de la prueba para detectar sanos.

El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un sujeto sano con prueba negativa esté realmente sano. El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba.

El cociente de probabilidad positivo (CPP) es la probabilidad de que un resultado positivo en la prueba se presente en un paciente afecto de la patología estudiada, en oposición a alguien no afecto.

El cociente de probabilidad negativo (CPN) se define como la probabilidad de que un resultado negativo en la prueba se presente en un paciente sano, sin la patología, por oposición a alguien que sí presenta dicha patología.

Tabla 4. Análisis de la validez de la PET ¹⁸F-FDG en CDT según la MBE*

		Presencia de enfermedad residual o recurrente/metastásica de CDT tras prueba de confirmación		
		Presente	Ausente	Totales
Resultado de la prueba diagnóstica PET ¹⁸ F-FDG	Positivo	a	b	a + b
	Negativo	c	d	c + d
	Totales	a + c	b + d	a + b + c + d

* Medicina basada en la evidencia (adaptado de Sacket et al³⁴)

a = VP; b = FP; c = FN; d = VN

Sensibilidad (S) = a / (a + c)

Especificidad (E) = d / (b + d)

Valor predictivo positivo (VPP) = a / (a + b)

Valor predictivo negativo (VPN) = d / (c + d)

Cociente de probabilidad positivo (CPP) = S / (1 - E)

Cociente de probabilidad negativo (CPN) = (1 - S) / E

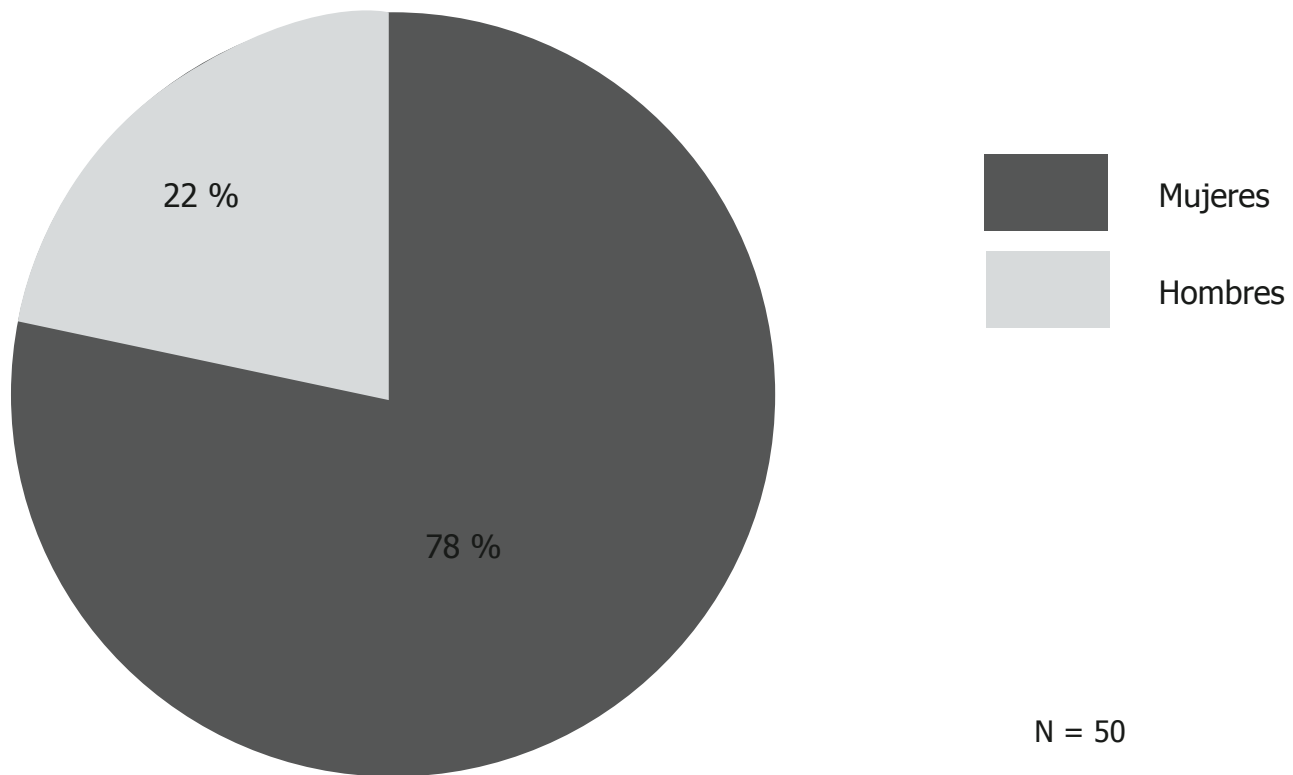
RESULTADOS

RESULTADOS

1. Población del estudio

Entre 1999 y 2005 se les ha realizado RCT, en el Servicio de Medicina Nuclear, a 486 pacientes remitidos desde el Servicio de Endocrinología con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides. Todos los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente y habían recibido una dosis ablativa y tratamiento posterior con radioyodo (dosis media de 270'44 mCi) en caso necesario. A 50 de estos pacientes se les ha realizado la ^{18}F -FDG-PET por sospecha de recidiva o enfermedad metastásica en su evolución. La sospecha de recidiva o metástasis se estableció en base a la positividad de los niveles plasmáticos de tiroglobulina. El rastreo corporal total con radioyodo era negativo. En 20 de estos pacientes además una técnica de imagen informaba sospecha de recidiva (ultrasonografía en los 20 casos, TC en cuatro). De los 50 pacientes, 39 eran mujeres (78%) y 11 hombres (22%), con edades comprendidas entre los 11 y 70 años, media de $39'4 \pm 18$ años.

Distribución por género de los pacientes

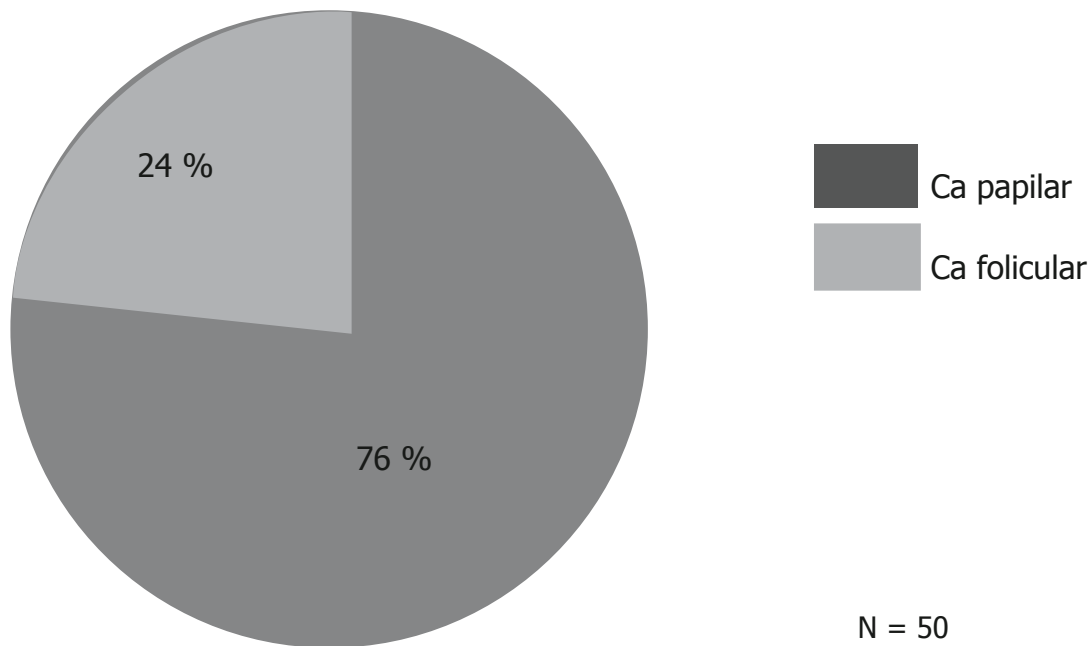


2. Factores anatomopatológicos

2.1. Tipo histológico y variantes

Se han analizado las variantes histológicas de los 50 pacientes a los que se les ha realizado el estudio PET: 38 pacientes presentaban carcinoma papilar de tiroides (CPT; 76%) y 12 pacientes presentaban carcinoma folicular (CFT; 24%).

Distribución anatomopatológica de los CDT estudiados



Dentro de las variantes anatomopatológicas, se analizaron las variantes de mal pronóstico. Entre de los CPT, 5 tenían

subtipo de células altas (10%), y entre los CFT, 5 eran carcinomas de células de Hürthle (10%) [tabla 5].

Tabla 5. Variantes histológicas de los cánceres diferenciados de tiroides estudiados

Histología	N = 50	%
Carcinoma papilar (CPT)	38	76
CPT variante de células altas	5	10
Carcinoma folicular (CFT)	12	24
CFT de células de Hürthle	5	10

2.2. Factores tumorales y escalas de valoración pronóstica.

Se analizaron las características tumorales de los 50 pacientes. El tamaño tumoral variaba entre 0'4 y 8'5 cm de diámetro mayor, media de 2'52 cm. En 15 casos se observó multifocalidad del tumor y en 22 invasión de la cápsula tiroidea. 23 presentaron afectación ganglionar en el momento de la intervención y 3 tenían metástasis a distancia [tabla 6].

Aplicando a los 50 pacientes las escalas de valoración pronóstica mencionadas en metodología, la media de puntuación en la escala MACIS fue de 4'88. La escala OHIO tuvo una puntuación media que sitúa a los pacientes en el grupo II. Por lo tanto, las dos escalas utilizadas engloban al conjunto de los pacientes en grupos de bajo riesgo [tabla 6].

Tabla 6. Características anatomopatológicas del tumor

Nº/edad/sexo/AP N = 50	Tamaño tumoral (cm)	Multifocalidad sí/no	Invasión capsular sí/no	Afectación ganglionar sí/no (n)	Metástasis Sí/no	MACIS Puntuación	OHIO Estadio
1/52/M/Papilar	4'70	No	No	No	No	5'57	III
2/50/F/Papilar	1'20	Sí	Sí	Sí (1)	No	4'36	II
3/56/F/Papilar-cél altas	3	No	Sí	Sí (2)	No	4'78	II
4/70/M/Folicular-Hürthle	8'50	No	Sí	Sí (7)	No	9'15	III
5/22/F/Papilar	1	No	No	No	No	3'40	I
6/32/F/Papilar-Folicular	1'50	Sí	No	No	No	3'55	II
7/19/F/Papilar	2'20	No	Sí		No	3'76	II
8/60/F/Folicular-Hürthle	1	No	No	No	No	5'10	I
9/66/F/Papilar	1'30	Sí	No	Sí (8)	No	5'67	II
10/51/F/Papilar	1'90	No	No	No	No	4'65	II
11/13/F/Papilar-Folicular	1	No	Sí	Sí (1)	No	4'40	III
12/30/F/Papilar	2'20	No	Sí	Sí (3)	No	3'76	II
13/32/F/Papilar	1'70	Sí	Sí	Sí (1)	No	3'61	II
14/40/F/Papilar	1'10	No	No	No	No	3'53	I
15/23/F/Papilar	2'40	No	Sí	No	No	3'52	II
16/21/F/Papilar	1'40	No	No		No	3'52	I
17/27/F/Papilar	2	No	Sí	No	No	3'70	II
18/11/F/Papilar	3'50	No	Sí	Sí (6)	No	4'15	II
19/67/F/Folicular-Hürthle	8'50	No	No	No	No	7'91	III
20/55/F/Papilar	5'40	No	Sí	No	No	6'02	III
21/62/M/Papilar	4'70	Sí	Sí	Sí (10)	Sí	9'47	III
22/69/F/Folicular	2'6	No	No	No	No		
23/27/F/Papilar-cél altas	2'50	Sí	Sí	Sí (3)	No	3'85	II
24/54/F/Papilar	2	No	Sí	No	No	4'92	II
25/28/F/Papilar	1'30	No	No		No	3'49	I
26/67/F/Papilar-cél altas	2	No	Sí	Sí (1)	No	6'96	III
27/32/F/Folicular-Hürthle	4	Sí	Sí		No	4'30	III
28/61/M/Papilar-cél altas	6	Sí	Sí		No	7'68	III
29/55/M/Folicular	3				No		
30/41/M/Papilar	3	Sí	Sí	Sí (10)	No	5'18	III
31/ /F/Papilar	1'80	Sí	No	Sí (5)	No		II
32/19/F/Papilar-cél altas	2'10	No	No	Sí (3)	No	3'73	II
33/35/M/Folicular	1'5	No		No	No		
34/25/F/Papilar	0'40	No	No	Sí (1)	No	3'22	II
35/19/F/Papilar	0'80	No	No	No	No	3'29	I
36/39/F/Folicular	1'30	No	No	Sí (6)	No	4	II
37/11/F/Papilar	1'70	Sí	No	Sí (18)	Sí	7'61	IV
38/45/F/Papilar	1'9			No			
39/12/M/Papilar-Folicular	2'50	No	Sí	Sí (18)	No	3'85	II
40/57/F/Folicular-Hürthle	3'90	Sí	No	No	No	5'73	II
41/33/M/Papilar-Folicular	2'8	No	No		No		
42/44/F/Papilar	0'60	Sí	No	No	No	3'70	II
43/13/F/Papilar	1'7	No	No	Sí (1)	No		
44/32/F/Papilar	0'50	No	No	Sí (2)	No	3'25	II
45/40/F/Folicular	2'5						
46/ /M/Folicular	3'1	No					
47/ /F/Papilar	2'8						
48/42/M/Papilar	2'60	Sí	Sí	Sí (3)	Sí	7'14	IV
49/68/F/Papilar	1	No	Sí	Sí (8)	No	5'74	II
50/25/F/Papilar	3'30	Sí	Sí	Sí (3)	No	4'09	II

3. Tratamiento

Desde el punto de vista quirúrgico, los 50 pacientes fueron intervenidos mediante tiroidectomía total (47 pacientes) o casi total (3 pacientes) con linfadenectomía del compartimento central. En 35 pacientes se llevó a cabo la linfadenectomía de los compartimentos laterales cervicales.

Posteriormente recibieron tratamiento ablativo con radioyodo y en su evolución nuevos tratamientos según los resultados de las determinaciones de Tg y del RCT. En la tabla 7 se recoge la dosis acumulativa de radioyodo en el paciente a lo largo de su evolución hasta la realización del PET por sospecha de recidiva. La dosis media fue de 270'44 mCi (rango 100-850).

Tabla 7. Tratamiento recibido.

Nº/edad/sexo/AP N = 50	Tiroidectomía +linfadenectomía compartimento central	Linfadenectomía cervical lateral	Dosis I ¹³¹ acumulada (mCi)
1/52/M/Papilar	TT	Sí	400
2/50/F/Papilar	TT	Sí	300
3/56/F/Papilar-cél altas	TT	Sí	100
4/70/M/Folicular-Hürthle	TT	Sí	290
5/22/F/Papilar	TS	No	450
6/32/F/Papilar-Folicular	TT	No	100
7/19/F/Papilar	TT	No	300
8/60/F/Folicular-Hürthle	TT	Sí	200
9/66/F/Papilar	TT	Sí	111
10/51/F/Papilar	TT	No	100
11/13/F/Papilar-Folicular	TT	Sí	500
12/30/F/Papilar	TT	Sí	200
13/32/F/Papilar	TT	Sí	300
14/40/F/Papilar	TT	No	500
15/23/F/Papilar	TT	Sí	300
16/21/F/Papilar	TT	No	200
17/27/F/Papilar	TT	Sí	500
18/11/F/Papilar	TT	Sí	200
19/67/F/Folicular-Hürthle	TT	No	100
20/55/F/Papilar	TT	Sí	200
21/62/M/Papilar	TT	Sí	100
22/69/F/Folicular	TT	No	200
23/27/F/Papilar-cél altas	TT	Sí	250
24/54/F/Papilar	TT	Sí	200
25/28/F/Papilar	TT	No	300
26/67/F/Papilar-cél altas	TS	Sí	100
27/32/F/Folicular-Hürthle	TS	Sí	250
28/61/M/Papilar-cél altas	TT	Sí	150
29/55/M/Folicular	TT	No	200
30/41/M/Papilar	TT	Sí	200
31/ /F/Papilar	TT	Sí	-
32/19/F/Papilar-cél altas	TT	Sí	300
33/35/M/Folicular	-	-	300
34/25/F/Papilar	TT	Sí	100
35/19/F/Papilar	TT	Sí	200
36/39/F/Folicular	TT	Sí	550
37/11/F/Papilar	TT	Sí	850
38/45/F/Papilar	-	No	100
39/12/M/Papilar-Folicular	TT	Sí	400
40/57/F/Folicular-Hürthle	TT	Sí	150
41/33/M/Papilar-Folicular	TT	Sí	500
42/44/F/Papilar	TT	Sí	100
43/13/F/Papilar	TT	Sí	650
44/32/F/Papilar	TT	Sí	150
45/40/F/Folicular	TT	No	550
46/ /M/Folicular	-	-	200
47/ /F/Papilar	TT	No	-
48/42/M/Papilar	TT	Sí	300
49/68/F/Papilar	TT	Sí	150
50/25/F/Papilar	TT	Sí	130

TT: tiroidectomía total; TS: tiroidectomía subtotal

4. Resultados de la ¹⁸F -FDG-PET en el diagnóstico de la enfermedad recurrente o metastásica.

De los 50 estudios PET realizados, 36 fueron informados positivos (72%), compatibles con la presencia de enfermedad recurrente ó metastásis. Posteriormente se procedió a analizar la localización topográfica de la afectación tumoral, teniendo en cuenta que varias exploraciones pusieron de manifiesto la existencia de focos de captación en más de una localización. De los 36 estudios PET informados como positivos, se informaron 8 recidivas en lecho tiroideo, 22 metastásis linfáticas cervicales, 12 metastásis en mediastino, 7 metastásis pulmonares y 4 metastásis óseas [tabla 8].

De los 50 estudios PET, 14 fueron informados negativos (28%) al no evidenciarse en los mismos focos de captación patológicos [tabla 8].

El tiempo de recidiva, medido en años desde el diagnóstico del tumor hasta la sospecha de recidiva que lleva a la realización de la PET, fue de 7'28 años de media (rango de 1 a 24 años).

Los niveles plasmáticos de tiroglobulina oscilaron entre 1 y 568 ng/mL, con una media de 105'8 ng/mL [tabla 8].

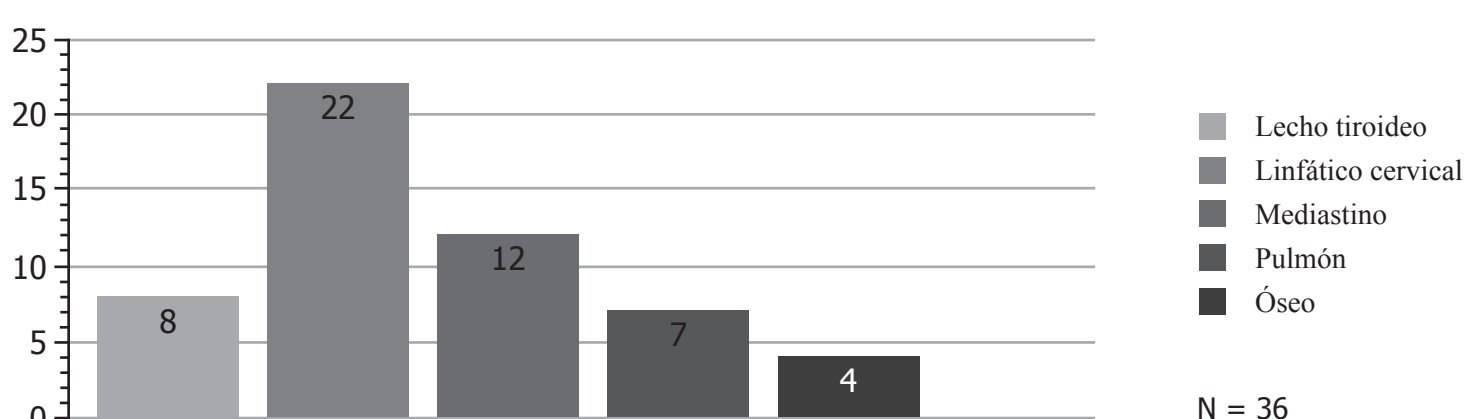
Tabla 8. Realización y resultados del estudio PET

Nº/edad/sexo/AP N = 50	Tiempo recidiva (años)	PET (resultado)	Localizaciones patológicas	RCT Resulta-do	TSH (mU/L)	Tg (ng/mL)	Ac-antiTg
1/52/M/Papilar	4	+	C	-	>55	568	-
2/50/F/Papilar	5	+	P	-	>55	31	-
3/56/F/Papilar-cél altas	9	+	C	-	>55	360	-
4/70/M/Folicular-Hürthle	-	+	C, M, O	-	>55	250	-
5/22/F/Papilar	33	+	M, P	-	>55	49	-
6/32/F/Papilar-Folicular	1	+	R	-	>55	58'9	-
7/19/F/Papilar	11	+	C, M	-	>55	49	-
8/60/F/Folicular-Hürthle	2	+	C	-	>55	52'6	-
9/66/F/Papilar	4	+	O	-	>55	10	-
10/51/F/Papilar	2	+	C, M	-	>55	16'5	-
11/13/F/Papilar-Folicular	8	+	C, M	-	>55	6'6	-
12/30/F/Papilar	3	+	C	-	>55	104	-
13/32/F/Papilar	3	+	C	-	>55	318'5	-
14/40/F/Papilar	10	+	C	-	>55	49'8	-
15/23/F/Papilar	5	+	R	-	>55	12'1	-
16/21/F/Papilar	5	+	M	-	>55	6'2	-
17/27/F/Papilar	7	+	P	-	>55	6'8	-
18/11/F/Papilar	11	+	C, M	-	>55	400	-
19/67/F/Folicular-Hürthle	5	+	M	-	>55	400	-
20/55/F/Papilar	9	+	R	-	>55	279	-
21/62/M/Papilar	3	+	R, C, P	-	>55	22'8	-
22/69/F/Folicular	10	+	C, P	-	>55	17'5	-
23/27/F/Papilar-cél altas	2	+	C	-	>55	14'7	-
24/54/F/Papilar	3	+	C	-	>55	26'8	-
25/28/F/Papilar	5	+	C	-	>55	47	-
26/67/F/Papilar-cél altas	8	+	C, M	-	>55	391	-
27/32/F/Folicular-Hürthle	7	+	P	-	>55	38'9	-
28/61/M/Papilar-cél altas	1	+	C, M, P, O	-	>55	31'4	+
29/55/M/Folicular	12	+	C	-	>55	178	-
30/41/M/Papilar	2	+	C	-	>55	78'6	-
31/ /F/Papilar	8	-	-	-	>55	10	-
32/19/F/Papilar-cél altas	4	-	-	-	>55	20	-
33/35/M/Folicular	4	-	-	-	>55	5	-
34/25/F/Papilar	6	-	-	-	>55	9	-
35/19/F/Papilar	6	-	-	-	>55	16'5	-
36/39/F/Folicular	4	-	-	-	>55	312	+
37/11/F/Papilar	22	-	-	-	>55	267	-
38/45/F/Papilar	9	-	-	-	>55	2	-
39/12/M/Papilar-Folicular	16	-	-	-	>55	76'5	-
40/57/F/Folicular-Hürthle	3	-	-	-	>55	17	-
41/33/M/Papilar-Folicular	9	+	M	-	>55	201	-
42/44/F/Papilar	2	-	-	-	>55	14	-
43/13/F/Papilar	23	-	-	-	>55	72	+
44/32/F/Papilar	4	-	-	-	>55	6'5	-
45/40/F/Folicular	24	+	R	-	>55	2	-
46/ /M/Folicular	-	+	O	-	>55	250	-
47/ /F/Papilar	-	+	R, C	-	>55	115	-
48/42/M/Papilar	5	+	R	-	>55	25	-
49/68/F/Papilar	2	+	R, C, M	-	>55	2	-
50/25/F/Papilar	1	-	-	-	>55	1	-

Localización: R (recidiva), C (cervical), M (mediastínica), P (pulmonar), O (ósea)

El tiempo de recidiva se expresa en años desde el diagnóstico-tratamiento hasta la realización del PET.

Localización de las lesiones patológicas en los 36 estudios PET (+)



5. Confirmación de la recidiva o metástasis

De los 36 PET informados positivos, 16 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente obteniéndose confirmación anatomopatológica en todos ellos (16/36; 44%); en 13 pacientes en los que no estaba indicado el tratamiento quirúrgico, se obtuvo confirmación por otras técnicas de imagen (13/36; 36'1%). En tres casos la confirmación se obtuvo por la respuesta positiva al tratamiento con ¹³¹I, evidenciándose un descenso en los niveles de tiroglobulina >50% post-tratamiento (3/36; 8'3%). En un caso la Tg pasó de 52'6 ng/mL a 18 ng/mL; en otro, de 26'8 a 12 ng/mL; en el tercer caso las cifras de Tg pasaron de 10 a negativizarse. En 4 pacientes no se confirmó la enfermedad, por lo que fueron valorados como falsos positivos. En total, de los 36 estudios informados positivos, el resultado de la ¹⁸F-FDG-PET fue confirmado en 32 pacientes (verdaderos positivos, VP), no confirmándose en 4 de ellos (falsos positivos, FP).

Tabla 9. Confirmación de los resultados en los 36 estudios 18F-FDG-PET con resultados patológicos

Nº/edad/sexo/AP N = 36	Cirugía + AP; tratº 131I; seguimiento	Técni-cas imagen	Tg pre-tratº	Tg post-tratº	Conclu-sión
1/52/M/Papilar	Cirugía + AP		568	<5	VP
2/50/F/Papilar	131I + seguimiento	TC	31	3.2	VP
3/56/F/Papilar-cél altas	Cirugía + AP		360	0.7	VP
4/70/M/Folicular-Hürthle	131I + seguimiento	TC	250		VP
5/22/F/Papilar	Cirugía + AP		49		VP
6/32/F/Papilar-Folicular	Cirugía + AP		58'9	7	VP
7/19/F/Papilar	No confirmación		4'9		FP
8/60/F/Folicular-Hürthle	131I + seguimiento		52'6	18	VP
9/66/F/Papilar	131I + seguimiento		10	<3	VP
10/51/F/Papilar	Seguimiento	TC	16'5	<5	VP
11/13/F/Papilar-Folicular	No confirmación		6'6	<1	FP
12/30/F/Papilar	Cirugía + AP		104	<3	VP
13/32/F/Papilar	Cirugía + AP		318'5	6	VP
14/40/F/Papilar	Cirugía + AP		49'8	4	VP
15/23/F/Papilar	Cirugía + AP		12'1	<3	VP
16/21/F/Papilar	No confirmación		6'2	<3	FP
17/27/F/Papilar	Cirugía + AP		6'8		VP
18/11/F/Papilar	Cirugía + AP		400	<3	VP
19/67/F/Folicular-Hürthle	Cirugía + AP		400		VP
20/55/F/Papilar	Cirugía + AP		279	<3	VP
21/62/M/Papilar	131I + seguimiento	TC	22'8		VP
22/69/F/Folicular	Seguimiento	TC	17'5	69	VP
23/27/F/Papilar-cél altas	Cirugía AP		14'7		VP
24/54/F/Papilar	131I + seguimiento		26'8	12	VP
25/28/F/Papilar	Cirugía AP		47		VP
26/67/F/Papilar-cél altas	131I + seguimiento	ECO	391	55	VP
27/32/F/Folicular-Hürthle	131I + seguimiento	TC	38'9		VP
28/61/M/Papilar-cél altas	131I + seguimiento	TC	31'4		VP
29/55/M/Folicular	Cirugía + AP		178		VP
30/41/M/Papilar	Seguimiento	TC	78'6		FP
41/33/M/Papilar-Folicular	131I + seguimiento	ECO	201	25	VP
45/40/F/Folicular	131I + seguimiento	ECO	2		VP
46/ /M/Folicular	131I + seguimiento	Gamma ósea	250		VP
47/ /F/Papilar	Cirugía + AP		115		VP
48/42/M/Papilar	131I + seguimiento	ECO	25		VP
49/68/F/Papilar	Seguimiento	ECO	2		VP

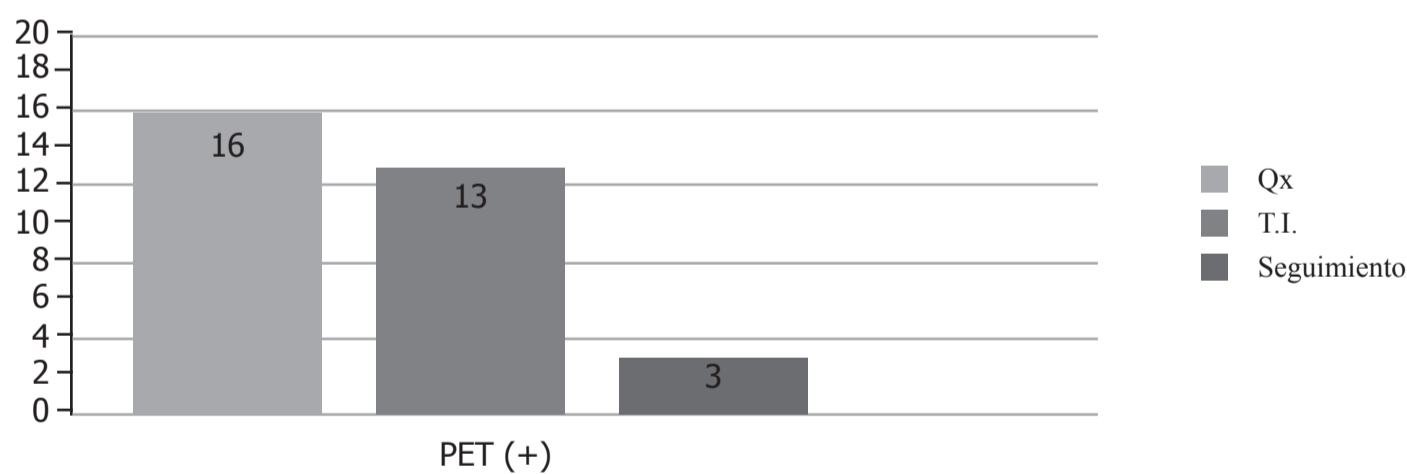
AP: resultado anatomopatológico (histológico)

Técnicas de imagen (ECO: ecografía; TC: tomografía computarizada).

Seguimiento: comprobación de un descenso de Tg sérica > 50%

131I: tratamiento con radioyodo (¹³¹I)

Confirmación de los 36 PET informados (+)



Qx: tratamiento quirúrgico (confirmación histológica)

T.I.: otras técnicas de imagen

Seguimiento evolutivo con radioyodo

De los 14 18F-FDG-PET informados como negativos, en 7 (50%) no se demostró la existencia de enfermedad por otras técnicas diagnósticas, además de confirmarse la negativización de la tiroglobulina sérica sin mediar ningún tratamiento, por lo que fueron considerados verdaderos negativos (VN). En todos estos casos se repitieron las determinaciones de tiroglobulina sérica en situación de hipotiroidismo en el momento del estudio PET, y las cifras fueron en todos los casos inferiores a 3 ng/mL. En los 7 estudios PET negativos restantes (50%), se evidenció la presencia de enfermedad por otras técnicas de imagen, en 5 casos adenopatías cervicales y en 2 micrometástasis pulmonares, por lo que se consideran falsos negativos (FN) [tabla 10].

Tabla 10. Confirmación de los pacientes con estudio PET negativo.

Nº/edad/sexo/AP N = 14	Confirmación	Tg pre-tratº	Tratº	Tg post-tratº	Conclu-sión
31/ /F/Papilar	TC	10	Seguimiento		FN
32/19/F/Papilar-cél altas	TC	20	Seguimiento		FN
33/35/M/Folicular	No confirmación	5	131-I		VN
34/25/F/Papilar	No confirmación	9	Seguimiento		VN
35/19/F/Papilar	ECO	16'50	Seguimiento		FN
36/39/F/Folicular	No confirmación	312	Seguimiento		VN
37/11/F/Papilar	TC	267	Seguimiento		FN
38/45/F/Papilar	TC	2	Seguimiento		FN
39/12/M/Papilar-Folicular	ECO	76'50	Seguimiento		FN
40/57/F/Folicular-Hürthle	ECO	17	Seguimiento		VN
42/44/F/Papilar	TC	14	131-I		VN
43/13/F/Papilar	TC	72	Seguimiento		VN
44/32/F/Papilar	ECO	6'50	Seguimiento		FN
50/25/F/Papilar	No confirmación	1	Seguimiento		VN

De los 14 18F-FDG-PET informados como negativos, en 7 (50%) no se demostró la existencia de enfermedad por otras técnicas diagnósticas, además de confirmarse la negativización de la tiroglobulina sérica sin mediar ningún tratamiento, por lo que fueron considerados verdaderos negativos (VN). En todos estos casos se repitieron las determinaciones de tiroglobulina sérica en situación de hipotiroidismo en el momento del estudio PET, y las cifras fueron en todos los casos inferiores a 3 ng/mL. En los 7 estudios PET negativos restantes (50%), se evidenció la presencia de enfermedad por otras técnicas de imagen, en 5 casos adenopatías cervicales y en 2 micrometástasis pulmonares, por lo que se consideran falsos negativos (FN) [tabla 10].

Tabla 10. Confirmación de los pacientes con estudio PET negativo.

Nº/edad/sexo/AP N = 14	Confirmación	Tg pre-tratº	Tratº	Tg post-tratº	Conclu-sión
31/ /F/Papilar	TC	10	Seguimiento		FN
32/19/F/Papilar-cél altas	TC	20	Seguimiento		FN
33/35/M/Folicular	No confirmación	5	131-I		VN
34/25/F/Papilar	No confirmación	9	Seguimiento		VN
35/19/F/Papilar	ECO	16'50	Seguimiento		FN
36/39/F/Folicular	No confirmación	312	Seguimiento		VN
37/11/F/Papilar	TC	267	Seguimiento		FN
38/45/F/Papilar	TC	2	Seguimiento		FN
39/12/M/Papilar-Folicular	ECO	76'50	Seguimiento		FN
40/57/F/Folicular-Hürthle	ECO	17	Seguimiento		VN
42/44/F/Papilar	TC	14	131-I		VN
43/13/F/Papilar	TC	72	Seguimiento		VN
44/32/F/Papilar	ECO	6'50	Seguimiento		FN
50/25/F/Papilar	No confirmación	1	Seguimiento		VN

6. Validez de la PET

En resumen, de los 39 pacientes con enfermedad confirmada mediante cirugía u otras técnicas de imagen, 32 fueron correctamente diagnosticados mediante el estudio PET (Sensibilidad 82%). De los 11 pacientes en los que no se evidenció presencia de enfermedad (recidiva/recidiva), el estudio PET fue negativo en 7 (Especificidad 64%).

Entre los 36 pacientes que tuvieron un estudio PET positivo, se detectó la presencia de enfermedad en 32 (Valor predictivo positivo 89%). Sin embargo, de los 14 estudios PET negativos, estuvieron libres de enfermedad 7 pacientes (Valor predictivo negativo 50%).

Los valores del cociente de probabilidad positivo ($CPP = S/1-E$) y del cociente de probabilidad negativo ($CPN = 1-S/E$) fueron de 2'27 y 0'28, respectivamente. Éstos valores indican la probabilidad de que un estudio positivo/negativo se presente en un paciente con/sin patología; un $CPP > 1$ indica que la prueba apoya el diagnóstico definitivo.

Tabla 11.- Valores de S, E, VPP, VPN y CPP del estudio PET en la serie de 50 pacientes

Estudio PET	Enfermedad sí	Enfermedad no	Total
Positivo	32 (VP)	4 (FP)	36
Negativo	7 (FN)	7 (VN)	14
	39	11	50

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FN} = 32 / 39 = 82\%$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FP} = 7 / 11 = 64\%$$

$$\text{VPP} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FP} = 32 / 36 = 89\%$$

$$\text{VPN} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FN} = 7 / 14 = 50\%$$

$$\text{CPP} = \text{S} / 1 - \text{E} = 2'28$$

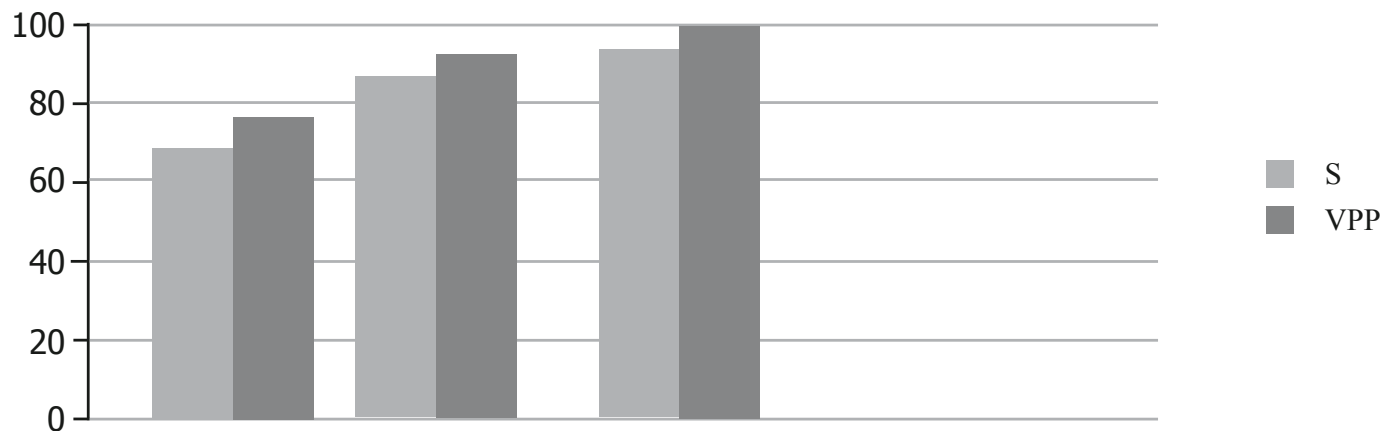
$$\text{CPN} = 1 - \text{S} / \text{E} = 0'28$$

Tomando distintos rangos en los niveles de tiroglobulina, observamos un aumento progresivo de la sensibilidad del estudio PET: con niveles inferiores a 20 ng/mL la sensibilidad fue del 67% y el VPP 73%, con valores entre 20 y 99 ng/mL la sensibilidad fue del 85% y el VPP 92%, mientras que con valores a partir de 100 ng/mL lo fue del 93% y el VPP 100% (Tabla 12).

En tres pacientes se detectaron niveles positivos de anticuerpos antitiroglobulina séricos, haciendo poco fiables las determinaciones de la tiroglobulina. En uno de estos casos se demostró la presencia de recidiva por técnicas de imagen (TC) y en los otros dos el estudio PET fue negativo, no encontrándose enfermedad por técnicas de imagen (eco en un caso y TC en otro).

Tabla 12.- Valores de S y VPP del estudio PET según niveles de tiroglobulina

	Tg 0-19 ng/mL (N = 20)	Tg 20-99 ng/mL (N = 15)	Tg ≥ 100 ng/mL (N = 15)	Global (N = 50)
Sensibilidad	67%	85%	93%	82%
VPP	73%	92%	100%	89%



VPP: valor predictivo positivo

S: sensibilidad

7. Factores relacionados con la positividad de la 18F-FDG-PET (PET) en el diagnóstico de recidiva o metástasis

En nuestra serie de 50 pacientes, hemos analizado la relación entre todas las variables, tanto del tumor como del paciente, con los resultados del estudio PET (Tabla 5). En nuestro grupo de pacientes, la distribución por **sexos** fue mayoritariamente femenina: 27 mujeres/9 hombres en los PET (+) y 12/2 en los PET (-); la **edad media** en los PET positivos fue de 43'4 años, mientras que en los PET negativos fue de 28'9 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estas dos variables en pacientes con PET positivo o negativo, aunque se encontró una diferencia importante en la edad entre los dos grupos ($p = 0'08$).

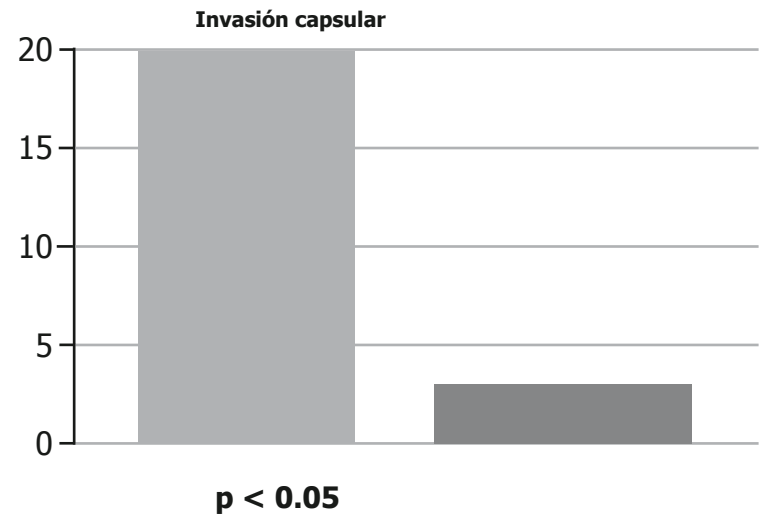
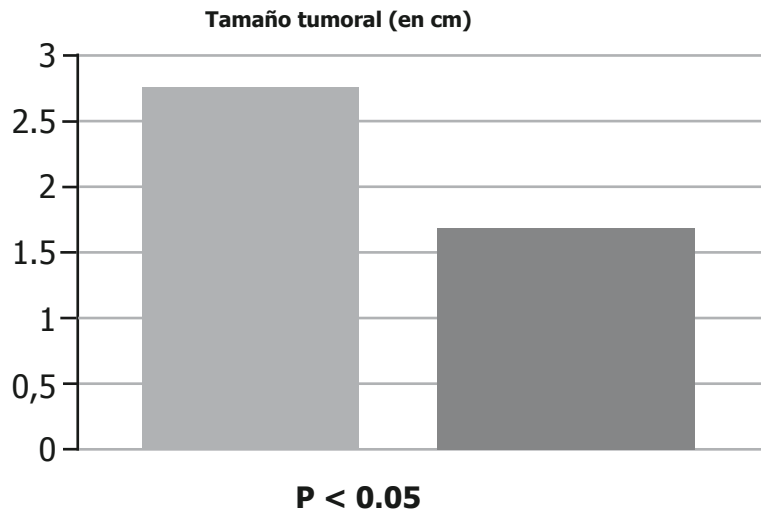
El **tiempo medio** entre el tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides y la realización del estudio PET por sospecha de recidiva fue de 6'97 años en el grupo PET positivo y de 8 años en el grupo PET negativo, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

La **dosis media de ^{131}I** administrada en el grupo de PET positivo fue de 257 mCi, en tanto que fue de 306 en el grupo de PET negativo. Los niveles medios de **tiroglobulina** en el momento del PET fue de 122'9 ng/mL en el grupo que fue positivo y de 59'2 ng/mL en el grupo en el que el PET fue negativo. Los niveles de tiroglobulina mostraron diferencias importantes aunque no resultaron estadísticamente significativas ($p = 0'09$).



En cuanto a las variables dependientes del tumor, se han estudiado las siguientes: la **distribución histológica tumoral** (papilar/folicular) fue de 28/8 en los PET positivos y de 11/3 en los negativos; el **tamaño tumoral** medio fue de 2'82 cm en los estudios PET positivos y de 1'72 cm en los negativos; se detectó **invasión capsular** en los pacientes que tuvieron un estudio PET positivo (20 frente a 12, que no la tuvieron), mientras que entre los estudios PET negativos sólo se detectó invasión capsular en 2 casos de 12; la presencia de **multifocalidad** se informó en 10/23 en los que tuvieron PET positivo; 5/8 en los PET negativos, así como la **afectación ganglionar** (14 con afectación y 12 sin afectación en el grupo con PET positivo y 9/5 en el grupo con PET negativo); dos enfermos en el grupo de PET positivo debutaron con enfermedad **metastásica**, frente a uno en el grupo de PET negativo.

Comparando todas estas variables entre los dos grupos de pacientes, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral ($p < 0.05$) y en la presencia de invasión capsular ($p < 0.05$).



En lo referente a las **escalas de valoración pronóstica**, en el grupo de PET positivo se obtuvieron valores de MACIS de 5'09, mientras que en el grupo con PET negativo fue de 4'25, no siendo las diferencias estadísticamente significativas (tabla 13).

Tabla 13.- Relación entre resultados del estudio PET y variables tumorales

Variables	PET (+)	PET (-)	Significación estadística	p
Sexo (mujer/hombre)	27/9	12/2	n.s.	p=0'34
Edad (años)	43'4	28'9	n.s.	p=0'08
Tumor (CPT/CFT)	28/8	11/3	n.s.	p=0'64
Tamaño (cm)	2'82	1'72	sig.	p<0'05
Multifocalidad (sí/no)	10/23	5/8	n.s.	p=0'44
Invasión capsular (sí/no)	20/12	2/10	sig.	p<0'05
Afectación ganglionar (sí/no)	14/12	9/5	n.s.	p=0'10
Metástasis (sí/no)	2	1		
MACIS score	5'09	4'25	n.s.	p=0'13
Dosis acumulada ¹³¹I (mCi)	257'2	306'5	n.s.	p=0'37
Tiroglobulina (ng/mL)	122'93	59'18	n.s.	p=0'09
Tiempo recidiva (años)	6'97	8	n.s.	p=0'44

8. Variantes histológicas de mal pronóstico

Analizados aisladamente el grupo de los pacientes con variantes histológicas de mal pronóstico (5 CPT de células altas y 5 CFT con células de Hürthle), observamos que 8 pacientes tuvieron un estudio PET positivo y 2 lo tuvieron negativo. Todos los estudios positivos se confirmaron (verdaderos positivos), tres por examen anatomopatológico tras la cirugía y cinco por otras técnicas de imagen y seguimiento con radioyodo. De los dos estudios PET negativos, en uno se evidenció la presencia de enfermedad (falso negativo), mientras que en el otro caso no se encontró (verdadero negativo) [Tabla 14].

Tabla 14: Resultados obtenidos en la FDG-PET en pacientes de CDT con variables histológicas de mal pronóstico (células altas y Hürthle).

N = 10	Enfermedad confirmada	No enfermedad confirmada
PET positivo	8 (VP)	0 (FP)
PET negativo	1 (FN)	1 (VN)

Sensibilidad = 88.8%

Especificidad = 100%

VPP = 100%

VPN = 50%

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Durante los años 1999 al 2005, 50 pacientes tratados de CDT necesitaron de la realización de un estudio ^{18}F -FDG-PET en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves por sospecha de recidiva o metástasis a lo largo de su evolución. Todos presentaban elevación de la tiroglobulina plasmática y RCT negativo. La ^{18}F -FDG-PET ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de recidiva o metástasis en estos casos [38,50-54]. Los estudios disponibles hasta la actualidad son diseños retrospectivos y recogen grupos de pacientes heterogéneos con respecto a la estimulación o no de la TSH, el tipo de estímulo (supresión de la medicación sustitutiva tiroidea o estimulación con rTSH), los valores de TSH considerados adecuados, y la dosis de radioyodo administrada para el rastreo (dosis de diagnóstico o bien de tratamiento). Nuestro estudio, aunque de diseño retrospectivo, incluye un grupo de pacientes con idénticas condiciones de preparación de la ^{18}F -FDG-PET y del rastreo corporal con radioyodo. Todos los estudios se hicieron en idéntica situación de suspensión de la medicación sustitutiva del tiroides, los valores plasmáticos de TSH fueron siempre superiores a 55 $\mu\text{UI/ml}$ en el RCT y la dosis de radioyodo administrada fue de 4 mCi.

1-Influencia de los niveles de TSH plasmática en los resultados de la ^{18}F -FDG-PET:

La influencia de los niveles de TSH en la captación de ^{18}F -FDG ya ha sido señalada por diversos autores [38,53,59].

Algunos autores han señalado diferentes niveles umbral por encima de los cuales, aumenta la sensibilidad de la exploración o bien se detectan mayor número de lesiones [38,60] Moog et al [60] detectan un 88% de lesiones cuando la PET es realizada con

elevación de la TSH plasmática (niveles superiores a 20) frente al 70% detectado en la PET realizada bajo tratamiento supresor. También describen un aumento de la relación de captación del tumor frente al fondo en los estudios realizados. Wang et al [38] encuentran cifras del 66.7% frente al 72.7% cuando se realiza el estudio con TSH superior a 20. En nuestro estudio, la realización de la ¹⁸F-FDG-PET dentro de la semana siguiente al RCT garantizaba la realización de la misma con un adecuado estímulo de la TSH, siendo en todos los casos superior a 55 mUI/mL. En los últimos años, los estudios disponibles son más homogéneos debido al empleo de rTSH [53]

2-Validez de la ¹⁸F-FDG-PET:

De los 39 pacientes con enfermedad confirmada mediante cirugía u otras técnicas de imagen, 32 fueron correctamente diagnosticados mediante el estudio PET, siendo nuestra sensibilidad del 82%; mientras que de los 11 pacientes libres de enfermedad, el estudio no evidenció hallazgos en 7 (especificidad del 64%). La validez del estudio PET en este tipo de pacientes ha sido ampliamente estudiada y confirmada, mostrando cifras de sensibilidad variables, oscilando entre 70.6% [38] y 100% [54,61-64] en los estudios disponibles. Los menores valores de sensibilidad de algunos estudios pueden relacionarse con la existencia de grupos de pacientes pequeños y heterogéneos en su preparación. Un metanálisis recientemente publicado en la literatura agrupa los resultados de 17 estudios realizados entre los años 1999 y 2008, agrupando un total de 571 pacientes con sospecha de recidiva o metástasis de CDT con RCT con 131I negativo. Se realizaron tanto estudios ¹⁸F-FDG-PET como ¹⁸F-FDG-PET/TAC. Los valores globales obtenidos en este metanálisis con los estudios ¹⁸F-FDG-PET son de sensibilidad del

0.835 (0.791-0.873) y especificidad del 0.843 (0.791-0.886). Estos valores se incrementaban al 0.885 (0.828-0.929) y 0.847 (0.715-0.934) cuando los estudios se centraban en el grupo de pacientes con RCT negativo y Tiroglobulina negativa. En este mismo metanálisis se analizan separadamente los resultados de aquellos estudios que utilizaron 18F-FDG-PET /TAC (165 pacientes) confirmándose los valores superiores de sensibilidad 0.935 (0.870-0.973) y especificidad 0.839 (0.723-0.920) de esta técnica. En general, existen captaciones que se aprecian frecuentemente en los estudios de PET de tumores de cabeza y cuello como son: captación muscular, grasa parda, glándulas salivares, cuerdas vocales, amígdalas y otros tejidos linfoides que potencialmente pueden producir dificultades en la interpretación o incluso hallazgos falsamente positivos. La técnica híbrida PET-TAC permite precisar la localización anatómica de estas estructuras, aclarando el carácter fisiológico o patológico de las captaciones y aumentando la especificidad del estudio [65].

Recientemente, Mirallié et al [66] y Davison et al [67] examinan y comprueban la validez del estudio PET/TC. Los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo del estudio PET/TC fueron del 63 y 77%, respectivamente. El manejo terapéutico se modificó en el 44% de los pacientes, incluyendo intervención si la enfermedad está localizada, o radioterapia y/o quimioterapia en el caso de enfermedad diseminada.

3-Influencia de los niveles de Tg plasmática en los resultados de la ¹⁸F-FDG-PET:

En todos los pacientes de nuestro estudio se determinó la tiroglobulina plasmática bajo el estímulo fisiológico de la TSH

(> 55 μ UI/ml) producido por la suspensión de la medicación, lo que hace que los valores obtenidos y los subgrupos establecidos dentro de nuestra muestra sean completamente comparativos. Los niveles plasmáticos de tiroglobulina en nuestro grupo de estudio mostraron una media de 105'8 ng/ml, con un rango de valores muy amplio desde 1 a 568 ng/ml. En diferentes estudios de la literatura se ha analizado la relación existente entre los valores plasmáticos de tiroglobulina y la utilidad diagnóstica de la 18 F-FDG-PET. Grunwald et al^[51] encuentran una sensibilidad de la técnica del 77.3% en pacientes con niveles de Tg < 5 μ g/L y del 75.6% en pacientes con niveles de Tg >5 μ g/L, y estas cifras se elevan al 81.8% frente al 87.5% en el grupo con rastreo corporal negativo. Wang et al^[38] encuentran similares resultados. Utilizando un punto de corte de 4 μ g/L, encuentran valores de sensibilidad y VPP del 67% y 40% en pacientes con niveles bajos de tiroglobulina, frente al 71% y 92% en pacientes con niveles altos. El principal problema de estos estudios es que no todas las determinaciones de tiroglobulina fueron hechas bajo la estimulación de la TSH.

En nuestro estudio, los niveles plasmáticos medios de Tiroglobulina fueron de 122'9 ng/ml en el grupo PET (+) frente a 59'2 ng/ml en el grupo PET (-). Estas cifras aunque diferentes en los dos grupos no alcanzan la significación ($p=0'09$). Datos recientemente publicados señalan que la 18 F-FDG-PET puede resultar de utilidad independientemente de los valores plasmáticos de Tg. Zijdwijk et al^[68] estudian 68 estudios 18 F-FDG-PET realizados en 39 pacientes con elevación de los niveles de tiroglobulina o sospecha clínica de recidiva. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para el grupo de estudio completo fueron de 92, 88, 94 y 83%, respectivamente. En los 38 estudios realizados a 31 pacientes con elevación de los niveles de

tg pero sin recidiva conocida los valores fueron de 84, 100, 100 y 75% respectivamente. En 16 estudios realizados en 10 pacientes con recidiva conocida (todos con elevación de la tg) la sensibilidad y el VPP fueron del 100% sin falsos positivos ni falsos negativos. Cuando la Tg era no detectable (14 estudios en 10 pacientes), sensibilidad, especificidad, VPP y VPN eran del 100, 75, 60 y 100%, respectivamente. Coincidimos con el autor al señalar que la 18F-FDG-PET influye sobre el seguimiento de pacientes con CDT y rastreo corporal negativo, no sólo cuando la tiroglobulina esta elevada y el uso de la 18F-FDG-PET esta justificado con cualquier valor de tiroglobulina.

La ausencia de significación estadística en los valores de Tg de el grupo de pacientes con 18F-FDG-PET positivo y negativo en nuestro estudio puede deberse a la existencia de 2 pacientes con micrometástasis pulmonares que escaparon por su pequeño tamaño a la detección de la ¹⁸F-FDG-PET y que lógicamente presentaron cifras muy elevadas de tiroglobulina (850 y 550 ng/mL). Observamos, sin embargo, un aumento progresivo de la sensibilidad del estudio ¹⁸F-FDG-PET con el aumento de la tiroglobulina: con niveles inferiores a 20 ng/mL la sensibilidad fue del 67% y el VPP 73%, con valores entre 20 y 99 ng/ml la sensibilidad fue del 85% y VPP 92%, mientras que con valores superiores de 100 ng/mL 93% y 100% respectivamente. En nuestro grupo, el valor de corte de la tiroglobulina por encima del cual la FDG-PET presenta valores de sensibilidad y VPP más altos es de 20 ng/ml. Diferentes autores han puesto de manifiesto la importancia de los valores de tiroglobulina en la capacidad de detección de la ¹⁸F-FDG-PET [38,51,59,69-70]. Estos estudios en general muestran niveles de corte menores (desde 1.9 ng/ml

hasta 10 ng/ml) en comparación con nuestro estudio. Sin embargo, todos ellos presentan el problema metodológico de agrupar pacientes con y sin supresión de la medicación, que determinan niveles de Tg no comparables, y que podrían ocasionar niveles de corte no válidos.

4-Influencia de las características del tumor primario en los resultados de la ^{18}F -FDG-PET :

Los estudios de la literatura sobre la ^{18}F -FDG-PET en el CDT, no recogen en su mayoría, las características de las lesiones detectadas en la ^{18}F -FDG-PET y con menor frecuencia aún, las características relativas al tumor primario y al tratamiento inicial realizado al paciente. Nuestro estudio aporta a los estudios existentes información relativa a aspectos del tumor (recogidos en los informes de anatomía patológica) o al tratamiento inicial de los pacientes (tipo de cirugía, radioyodo) no analizados previamente en la literatura. Así, características como el tamaño tumoral, la multicentricidad, la presencia de ganglios linfáticos, la invasión de la cápsula tiroidea, el tipo de cirugía realizada y su relación con la positividad de la ^{18}F -FDG-PET no han sido previamente analizados.

De todos los aspectos mencionados anteriormente, dos de ellos, el tamaño tumoral y la invasión de la cápsula tiroidea fueron los que mostraron diferencias significativas entre los pacientes con ^{18}F -FDG-PET negativo y positivo. El tamaño tumoral en el grupo de pacientes con estudio ^{18}F -FDG-PET positivo fue de 2,82 cm frente a 1,72 cm en el grupo con ^{18}F -FDG-

PET negativo ($p < 0.05$). El tamaño del tumor primario es un factor pronóstico bien conocido en pacientes con CDT^[17,19,21-23]. Es por esto, por lo que se incluye de forma rutinaria en las diferentes escalas de valoración pronóstica. Más llamativa resulta la asociación existente entre la invasión de la cápsula tiroidea, presente en 20 pacientes con ¹⁸F-FDG-PET positivo y en sólo 2 pacientes con ¹⁸F-FDG-PET negativo ($p < 0.005$). Gulcelik et al^[72] analizan los diferentes factores pronósticos conocidos del CDT relacionándolos con la supervivencia. En su estudio, aparte de confirmar la importancia pronóstica de factores como la edad, la extensión tumoral, la presencia de metástasis a distancia, el tamaño tumoral, o la estadificación en escalas como MACIS, define la presencia de invasión de la cápsula tiroidea y la invasión vascular como factores pronósticos independientes. En un estudio recientemente publicado se realiza un análisis de 87 pacientes diagnosticados de microcarcinoma papilar de Tiroides unifocal a los que se les realizó un estudio ¹⁸F-FDG-PET /TAC preoperatoriamente. Los autores encuentran que la captación de ¹⁸F-FDG puede tener valor pronóstico. Así los autores encuentran un 70% de extensión extratiroidea y un 41% de extensión linfática al compartimento central en los pacientes con estudio PET (+) frente al 29% de extensión extratiroidea y un 19.5% de extensión linfática al compartimento central en los pacientes con estudio PET (-). Deben por lo tanto existir algunos factores en la anatomía patológica tumoral que permitan una mejor detección mediante el estudio con FDG y puedan predecir una peor evolución del tumor^[71].

Nuestra experiencia en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides con radioyodo, indica que la invasión de la cápsula tiroidea es uno de los factores que más condiciona la evolución posterior de los pacientes junto a la presencia de

diseminación linfática, siendo estos los pacientes que demandan mayor número de dosis de radioyodo para el control de la enfermedad.

Los dos grupos de nuestro estudio, pacientes con 18F-FDG-PET positivo y pacientes con 18F-FDG-PET negativo, eran equivalentes en cuanto a sexo, dosis acumulada de radioyodo y tiempo de evolución hasta la presentación de la recidiva, así como en los resultados en las escalas de valoración pronósticas empleadas (MACIS y Ohio). Otros factores pronósticos conocidos como la edad, la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, la multifocalidad, y la presencia de diseminación linfática no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Si bien la edad y la diseminación linfática mostraron amplias diferencias en ambos grupos y estuvieron cercanos a la significación. Robbins et al^[73] estudian el impacto pronóstico de los resultados del estudio PET en el caso de CDT con recidiva y metástasis. En este estudio, solamente los resultados del estudio PET y la edad demostraron ser factores de importancia pronóstica. En el estudio, los pacientes con el estudio PET positivo tuvieron una probabilidad 7'28 veces superior de muerte en relación con los pacientes que lo tuvieron negativo.

De entre los 50 pacientes de nuestro estudio, hemos analizado un subgrupo de 10 pacientes con variantes anatomopatológicas del CDT de mal pronóstico (5 CDT con subtipo de células altas y 5 CFT variante de células de Hürthle), siendo el estudio ¹⁸F-FDG-PET positivo en 8 de ellos. En los 8 casos se confirmó la presencia de enfermedad. Esto apoya la

eficacia del ^{18}F -FDG-PET en el seguimiento de los pacientes con CDT y variantes de mal pronóstico [62,63].

La realización de la ^{18}F -FDG-PET en condiciones de elevación de la TSH determina unas cifras de sensibilidad y VPP elevadas de la técnica. Los valores de tiroglobulina superiores a 20 ng/ml tras supresión de la medicación sustitutiva tiroidea garantizan igualmente la validez de la prueba. Pacientes con RCT negativo, cifras de tiroglobulina superiores a 20 ng/ml y con antecedentes de mayor tamaño tumoral y presencia de invasión capsular, se beneficiarían de una elevada sensibilidad y VPP en el estudio de ^{18}F -FDG-PET, por lo que sería recomendable incluirlo precozmente en el protocolo de seguimiento de rutina de estos pacientes. Al-Nahhas et al [74] (2008) encuentran que la ^{18}F -FDG-PET tiene un papel nuevo en el asesoramiento del seguimiento del nódulo tiroideo que presenta una captación intensa e incidental de FDG y debe ser considerada como posible tumor maligno que necesita un mayor estudio. Otro papel bien documentado de la ^{18}F -FDG-PET es la investigación de CDT con elevación de Tg y rastreo corporal total positivo. Un aumento de la captación de FDG indica directamente un menor grado de diferenciación, con mayor agresividad y peor pronóstico y puede beneficiarse de un seguimiento alternativo al habitual.

Aspectos como el impacto clínico de la prueba en el seguimiento de los pacientes y el auténtico valor pronóstico de los resultados de la ^{18}F -FDG-PET quedan por analizar en profundidad, requiriéndose la realización de más estudios con un mayor número de pacientes y diseño prospectivo antes de realizar este análisis.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La ^{18}F -FDG-PET es una herramienta útil en el diagnóstico de recidiva o metástasis en pacientes diagnosticados de CDT que presentan en su evolución elevación de la tiroglobulina plasmática y RCT con ^{131}I negativo, con valores de sensibilidad del 82%, especificidad del 64 %, VPP del 89% y VPN del 50%.

2. Existe una relación directa entre los niveles de tiroglobulina plasmática y la validez del estudio ^{18}F -FDG-PET: sensibilidad del 67% y VPP del 73% (Tg 0-19 ng/mL), 85% y 92% (Tg 20-99 ng/mL) y del 93% y 100% (Tg \geq 100 ng/mL).

3. El valor de corte de la tiroglobulina por encima del cual la ^{18}F -FDG-PET presenta valores de sensibilidad y VPP más altos es de 20 ng/mL.

4. En los pacientes con estudio ^{18}F -FDG-PET positivo y ^{18}F -FDG-PET negativo, existen diferencias significativas en el tamaño tumoral y la presencia de invasión capsular. Los niveles plasmáticos de tiroglobulina fueron más altos y también la edad, en el grupo ^{18}F -FDG-PET positivo, aunque sin alcanzar significación estadística.

5. La ^{18}F -FDG-PET presenta una mayor utilidad en el seguimiento de los pacientes con variantes de mal pronóstico del CDT (células altas y células de Hürthle).

“El trabajo objeto del siguiente proyecto de tesis se publicó en la revista *Annals of surgical oncology*”

Ann Surg Oncol (2009) 16:2006–2013
DOI 10.1245/s10434-009-0483-8

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – ENDOCRINE TUMORS

Clinical and Pathological Factors Related to ^{18}F -FDG-PET Positivity in the Diagnosis of Recurrence and/or Metastasis in Patients with Differentiated Thyroid Cancer

D. Esteva, MD¹, M. A. Muros, PhD², J. M. Llamas-Elvira, PhD², J. Jiménez Alonso, PhD¹, J. M. Villar, PhD³, M. López de la Torre, PhD⁴, and T. Muros, PhD⁴

¹Internal Medicine Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; ²Nuclear Medicine Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; ³Endocrine Surgery Unit, General and Digestive Surgery Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; ⁴Endocrinology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

ABSTRACT

Background. Objectives were to analyze the relationship between a positive ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) result and clinical and tumor factors in patients treated for differentiated thyroid cancer (DTC) and under suspicion of recurrence or metastasis, and to determine the diagnostic validity of PET in DTC patients with elevated serum thyroglobulin (Tg) and negative ^{131}I whole-body scan (^{131}I -WBS).

Methods. We studied 50 DTC patients with elevated serum Tg and negative WBS treated with total thyroidectomy and ^{131}I ablation. Thyroxin treatment was withdrawn and patients were on iodine-free diet before WBS. Tg, anti-Tg antibodies, and thyroid-stimulating hormone (TSH) were determined. Patients with negative WBS and elevated Tg underwent PET study 1 week later. PET findings were verified by pathology findings or other imaging techniques [computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound (US)] and/or 12-month follow-up. The relationship between PET findings and tumor (histological type, size, multifocality, thyroid capsular invasion, lymph-node and/or metastatic involvement) and clinical (age at diagnosis, sex, Tg, accumulated iodine dose, and recurrence time) variables was analyzed.

Results. PET was positive in 32/39 patients with confirmed disease (82% sensitivity) and negative in 7/11 of disease-

free cases (64% specificity), a positive predictive value (PPV) of 89%. Tumor size ($P < 0.05$) and thyroid capsular invasion ($P < 0.05$) were significantly associated with positive PET study. The relationship of PET findings with Tg levels and age at diagnosis was close to significance.

Conclusion. ^{18}F -FDG-PET study offers a high sensitivity and positive predictive value (PPV) in patients with negative WBS and Tg positive. The use of FDG-PET is strongly recommended in DTC patients with large tumors, thyroid capsule invasion or poor-prognosis variants.

The annual death rate from thyroid neoplasms is 0.2–2.8 per 100,000, and 9% of these lesions are fatal.¹ Although the prognosis of differentiated thyroid cancer (DTC) is generally good, with a high survival rate, the patient's risk factors for recurrence and death must be evaluated, e.g., age at diagnosis, sex, and personal/family history.² The death rate is low in patients under 40 years old but then progressively rises, while the recurrence rate is high in the first two decades of life and again after the sixth decade.^{3–6} Tumor characteristics have also been related to the prognosis, including size, multifocality, extrathyroid invasion, and presence of lymph-node or distant metastases.^{3,5,7–10} Thus, lymph-node metastasis is associated with a high risk of locoregional recurrence and of distant metastasis.^{8,11} DTC outcomes are also influenced by the initial treatment. The treatment of choice is surgery with radioiodine ablation, and complete surgical resection proved to be an independent prognostic indicator of survival in multivariate analyses.^{5,12} On the distant metastases–age at presentation–completeness of resection–extrathyroidal invasion–size of mass (MACIS) and Ohio University prognostic assessment

© Society of Surgical Oncology 2009

First Received: 13 July 2008;
Published Online: 5 May 2009

M. A. Muros, PhD
e-mail: mangustias.muros.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA...

1. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2008.
2. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ*. 2007; 1357-61.
3. Goldbarg DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick M. Systematic population based assessment of cancer risk in first degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 1600-1608.
4. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994, 25: 549-561.
5. Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2455-2459
6. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992, 93: 363-369.
7. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in a iodine rich area. A histopathological study. *Cancer* 1977, 39: 215-222.
8. Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergstrom R, Grimelius L, Stalsberg H, et al. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 425-431.
9. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1990, 19: 545-576.
10. Furmanchuk AW, Averkin JI, Egloff B, Ruchti C, Abelin T, Schappi W, et al. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children of the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (post Chernobyl) and 1991. *Histopathology* 1992, 21: 401-408.
11. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinicopathological study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989, 13: 1041-1049.
12. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 22-27.
13. Mizukami Y, Nonomura A, Mighigishi T, Noguchi M, Nakamura S, Hashimoto T. Columnar cell carcinoma of the thyroid: a case report and review of the literature. *Hum Pathol* 1994, 25: 1098- 1101.
14. Herrera MF, Hay ID, Wu PS. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic

- behavior. *World J Surg* 1992, 16: 669-675.
15. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated "insular" thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans "wuchernde struma". *Am J Surg Pathol* 1984, 8: 655-668.
 16. Grünwald F, Diehl M. Thyroid carcinomas. In: Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE, editors. *PET and PET-CT in Oncology*. Germany. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2004, p. 137-148.
 17. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am* 1998, 7: 633-644.
 18. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstrahl EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002, 26: 879-885.
 19. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993, 114: 1050-1058.
 20. Hay ID, Bergstrahl EJ, Grant CS, Mc Iver B, Thompson GB, van Heerden JA, et al. Impact of surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor node metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1949 through 1989. *Surgery* 1999, 126: 1173-1181.
 21. Hermanek P, Sobin LH (Eds). *Thyroid gland (ICD-OC73). TNM classification of malignant tumors, 4th edition, 2nd version*, International Union Against Cancer, Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp 35-37.
 22. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1447-1463.
 23. American Joint Committee on Cancer: Chapter 8: Thyroid, in: *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. Springer, New York, 2010.
 24. Grebe SKG, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases. Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Amer* 1996, 5: 43-63.
 25. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985, 55: 794-804.
 26. Riccabona G. Differentiated thyroid carcinoma. In: Murray IPC, E11PJ, editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Second ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998, p. 941-957
 27. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PPB. Pathological tumor node metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:3553-3562.
 28. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid

- cancer. *Am J Med* 1994; 49:418-428.
29. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. the results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 714-720
 30. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Washington, AFIP, Fascicule 5, 1992.
 31. Lopez Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, et al. prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasm of the thyroid. *Cancer* 2003, 97: 1186-1194.
 32. Brennan MD, Bergstahl EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathological findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991, 66: 11-19.
 33. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995, 118: 1131-1138.
 34. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Eds. Saunders, Philadelphia, 2002, pp 457-490.
 35. De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71: 414-424.
 36. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery* 1992, 112: 1139-1147.
 37. De Groot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 2946-2953.
 38. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic ¹³¹I iodine whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2291-2302.
 39. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. RAS mutations are associated with aggressive tumors phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003 Sept 1; 21 (17): 3224-3235.
 40. Bongarzone I, Vignery P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998; 4(1): 223-8
 41. Kilmura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fajin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the PTC-RAS-BRAF signaling pathway in PTC. *Cancer Res*. 2003; 63(7): 1454-7. BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Cohen Y, Xing M, Mambo E; Guo Z, Wu G, Trink B, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(8): 625-7.

42. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome: thyroid carcinoma as a example. *Cancer* 1997, 79: 2414-2423.
43. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998, 338: 297-306.
44. Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, et al. Combination of radio-iodine (¹³¹I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2675-2680.
45. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998, 138: 249-252.
46. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2002, 29: 492-496.
47. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13: 4-126.
48. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Interlaboratory comparison of thyroglobulin measurements for patients with recurrent or metastatic differentiated thyroid cancer. *Clin Chem* 2002, 48: 1371-1372
49. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002, 12: 583-590
50. Giammarile F, Hafdi Z, Bournaud C, et al. Is (18F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) scintigraphy with non-dedicated positron emission tomography useful in the diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma in patients with no detectable radioiodine uptake? *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 293-300.
51. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicenter study. *Eur J Nucl Med* 1999, 26: 1547-1552
52. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, et al. Prognostic value of (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1107-1113.
53. Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [18F] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2002, 29: 641-647.
54. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramírez-Navarro A, Gómez MJ, Rodríguez-Fernández A, Muros T, et al. Utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Am J Surg* 2000; 179: 457-461.
55. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002. 37: 169-174.
56. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant TSH stimulation before FDG PET/CT imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:1310-1316.

57. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006, 47: 616-624.
58. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Joyce JM, et al. ¹⁸F-FDG-PET/TC in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007, 48:221-226.
59. Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *J Nucl Med*. 2001 Jan;42(1):77-8.
60. Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, Hahn K. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2000 Dec;41(12):1989-95.
61. Jadvar H, McDougall IR, Segall GM. Evaluation of suspected recurrent papillary thyroid carcinoma with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 1998 Jun;19(6):547-54.
62. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid*. 1999 Aug;9(8):797-804.
63. Stokkel MP, de Klerk JH, Zelissen PM, Koppeschaar HP, van Rijk PP. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary results. *Eur J Nucl Med*. 1999 Dec;26(12):1606-9
64. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic ¹³¹I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2000 Jun;41(6):1010-5.
65. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, et al. Value of ¹⁸F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009; 30(8): 639-650
66. Mirallié E, Guillan T, Bridji B, et al. Therapeutic impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2007;142:952-958
67. Davison JM, et al. The added benefit of a dedicated neck F-18 FDG PET-CT imaging protocol in patients with suspected recurrent differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2008; 33(7): 464-468
68. Zwijsdwijk MD et al. Utility of fluorodeoxyglucose-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. ***Nucl Med Commun***. 2008; 29(7): 636-641
69. Altenvoerde G, Lerch H, Kuwert T, Matheja P, Schäfers M, Schober O. Positron emission tomography with F-18-deoxyglucose in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative iodine scans. *Langenbecks Arch Surg*. 1998 Apr;383(2):160-3
70. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M. Relationship

between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma :
Thyroid. 2002 Aug;12(8):707-11

71. Yun M, Noh TW, Cho A, Choi YJ, Hong SW, Pack CS, et al. Visually discernible [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake in papillary thyroid microcarcinoma: a potential new risk factor. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(7): 3182-8. Epub 2010 Apr 28
72. Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, et al. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. J. Surg. Oncol. 2007;96:598-604
73. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, 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;91:498-505
74. Al-Nahhas A, et al. Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. In vivo. 2008; 22(1): 109-114

Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante 18F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados

Tesis presentada para optar al grado de doctor en Medicina por el licenciado David Esteva Fernández

La Dra. Maria Angustias Muros de Fuentes, facultativa especialista de área en Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

CERTIFICA:

que D. DAVID ESTEVA FERNÁNDEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado "**Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante ¹⁸F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados**", que constituye la memoria para optar al grado de Doctor en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dra. M^a Angustias Muros de Fuentes

En Granada, a 23 de febrero de 2012

Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante 18F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados

Tesis presentada para optar al grado de doctor en Medicina por el licenciado David Esteva Fernández

El Dr. Juan Jiménez Alonso, jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

CERTIFICA:

que D. DAVID ESTEVA FERNÁNDEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado **“Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante ¹⁸F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados”**, que constituye la memoria para optar al grado de Doctor en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dr. Juan Jiménez Alonso

En Granada, a 23 de febrero de 2012

Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante ¹⁸F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados

Tesis presentada para optar al grado de doctor en Medicina por el licenciado David Esteva Fernández

El Dr. Jose Manuel Llamas Elvira, jefe de Servicio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

CERTIFICA:

que D. DAVID ESTEVA FERNÁNDEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado **“Diagnóstico de recidiva y/o metástasis en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides mediante ¹⁸F-FDG-PET: Factores clínicos e histopatológicos asociados”**, que constituye la memoria para optar al grado de Doctor en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dr. Jose Manuel Llamas Elvira

En Granada, a 23 de febrero de 2012

