

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA 18F-FDG PET/TC PRECOZ EN EL
MANEJO TERAPÉUTICO Y ESTRATIFICACIÓN
DINÁMICA DEL RIESGO DE PACIENTES CON
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES DE
RIESGO ALTO/INTERMEDIO**

Eva María Triviño Ibáñez
Granada, 2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Eva María Triviño Ibáñez
ISBN: 978-84-9125-622-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43031>

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, bajo la dirección de la Dra. María Angustias Muros de Fuentes.

DIRECTOR:

Fdo: Dra. María Angustias Muros de Fuentes

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Cecilio, Granada, bajo la dirección de la Dra. Elena Torres Vela.

DIRECTOR:

Fdo: Dra. Elena Torres Vela.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Angustias Muros por su dedicación; enseñanzas, energía y estímulo para lograr superarme cada día.

A la Dra. Elena Torres Vela, por su apoyo incondicional en la realización de esta tesis.

Al Dr. José Manuel Llamas Elvira, por facilitarme el desarrollo de este trabajo de investigación y en general a todos mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves, por su cariño y colaboración.

Al Jefe de Servicio, médicos adjuntos, enfermeras y auxiliares del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital San Cecilio de Granada por todo lo aprendido.

A mi marido Antonio, por ser mi apoyo en los momentos de flaqueza, por las horas robadas e infinita paciencia.

Y por supuesto, a mis padres y hermanos por estar siempre cerca cuando más los he necesitado.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral, con sus altos y bajos, alas que agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y cariño.

ÍNDICE

Índice general

ABREVIATURAS	IX
INTRODUCCIÓN	1
1. Cáncer diferenciado de tiroides.	3
1.1. Epidemiología	3
1.2. Histología	5
1.3. Factores de riesgo	9
1.4. Diagnóstico	12
1.5. Tratamiento	15
1.6. Factores pronósticos y estadificación	18
a) Factores relacionados con el paciente	19
b) Factores histopatológicos:	20
c) Volumen tumoral:	21
d) Factores moleculares:	22
e) Factores relacionados con el tratamiento:	23
f) Escalas de valoración pronóstica:	23
1.7. Seguimiento y evolución	28
1.8. Estadificación dinámica del riesgo	30
2. Tomografía por emisión de positrones	32
2.1. Fundamento	32
a) Ciclotrón	33
b) Marcate y control de calidad: radiofarmacia	34
c) Detección: cámara de positrones	34
d) Fundamentos moleculares de la aplicación de los radiofármacos PET	37
e) Procolo de adquisición de la imagen 18F-FDG PET/TC	40
f) Interpretación de las imágenes	43
2.2. Aplicaciones clínicas de la tomografía por emisión de positrones	46
2.3. Tomografía por emisión de positrones en el carcinoma diferenciado de tiroides	49
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	52
Hipótesis de trabajo	53
Objetivo general	53
Objetivos específicos	53
PACIENTES Y MÉTODOS	55
1. Pacientes	56
1.1. Ámbito geográfico	56
1.2. Ámbito temporal	56

1.3. Poblaciones de estudio	56
1.4. Muestreo	57
2. Métodos	58
2.1. Diseño	58
2.2. Variables del estudio	58
2.2.1. Variables clínico-demográficas	58
2.2.2. Variables histológicas del tumor	58
2.2.3. Variables analíticas	59
2.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento inicial: Cirugía y Ablación con radioyodo	59
2.2.5. Hallazgos de la 18F-FDG PET/TC.	63
2.2.6. Estadificación inicial y grupo de riesgo.	66
2.2.7. Variables relacionadas con el seguimiento	68
2.2.8. Impacto terapéutico	69
2.2.9. Estratificación dinámica del riesgo	69
2.3. Análisis estadístico	71
RESULTADOS	74
1. Selección de los pacientes	75
2. Aspectos epidemiológicos de la población de estudio	76
2.1. Edad y sexo	76
2.2. Presentación clínica	77
2.3. Tratamiento inicial: cirugía y terapia de ablación de restos con ¹³¹ I	78
2.4. Tamaño tumoral y características histológicas	79
2.5. Estadificación y grupo de riesgo de recurrencia	80
3. Resultados de la 18F-FDG PET/TC:	83
3.1. Descripción de los resultados:	83
3.2. Factores relacionados con la positividad del estudio 18 F-FDG PET/TC en el seguimiento inicial	84
3.2.1 Características del paciente	84
3.2.2. Características del tumor	84
3.2.3. Tipo de cirugía	86
3.2.4 Tratamiento con ¹³¹ I	87
3.2.5. Características del seguimiento	89
4. Parámetros de validez diagnóstica	93
4.1. Parámetros de validez diagnóstica globales	93
4.2. Estudio comparativo de los parámetros de validez diagnóstica	95
4.3. Influencia de las cifras de tiroglobulina:	96
7. Estratificación dinámica del riesgo	99
8. Concordancia 18F-FDG PET/TC y rastreo corporal total con ¹³¹I	101
DISCUSIÓN	105

1. Influencia de las características del tumor primario y del tratamiento inicial en los resultados de la 18F-FD PET/TC	106
2. Validez diagnóstica	108
3. Influencia de la tiroglobulina estimulada en los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC	110
4. Impacto terapéutico y modificación del TNM	112
5. Estratificación dinámica del riesgo	114
CONCLUSIONES	117
BIBLIOGRAFÍA	121
RESUMEN	141
ACTIVIDAD CIENTÍFICA	147

Índice de tablas y figuras

TABLAS

Tabla 1. Cambio de la incidencia y mortalidad por cáncer de tiroides (SEER) ²	4
Tabla 2. Clasificación TNM de la AJCC (Adaptado de Cooper DS et al ⁴³)	26
Tabla 3. Tratamiento inicial y seguimiento en función de los grupos de riesgo	30
Tabla 4. Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico	34
Tabla 5. Clasificación TNM de la AJCC ⁶¹	66
Tabla 6. Estadios según la 7ª edición de la AJCC	67
Tabla 7. Estratificación dinámica del riesgo del CDT. Respuesta al tratamiento (Adaptada de Tuttle et al ¹¹¹)	70
Tabla 8. Análisis de la validez de la prueba según la MBE*	72
Tabla 9. Características basales de la población de estudio	82
Tabla 10. Factores analizados en relación con el resultado del estudio 18F-FDG PET/TC y significación estadística (SE)	92
Tabla 11. Parámetros de validez diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC	95
Tabla 12. Comparación de los parámetros de validez diagnóstica en el análisis por pacientes	96
Tabla 13. Valores de SE y VPP del estudio 18F-FDG PET/TC según niveles de tiroglobulina estimulada en el momento de la ablación	96
Tabla 14. Respuesta al tratamiento al año de la dosis ablativa con radioyodo según los criterios de Tuttle et al ¹¹¹	100
Tabla 15. Concordancia de los hallazgos del RCT postterapia y la 18F-FDG PET/TC	102

FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de acción de la 18F-FDG	39
Figura 2. Cálculo del SUV (Standardized Uptake Value).	44
Figura 3. Factores que influyen en la captación de 18F-FDG	46
Figura 4. Clasificación por niveles de los ganglios linfáticos cervicales	60
Figura 5. Esquema del sistema detector de la gammacámara	62
Figura 6. Diagrama CONSORT de flujo de pacientes.	75
Figura 7. Distribución de la población por decenios de edad	77
Figura 8. Sintomatología inicial	77
Figura 9. Tipo de tratamiento quirúrgico	78
Figura 10. Variante histológica	79
Figura 11. Características histológicas: Invasión capsular, vascular, metástasis a distancia y ganglionares (compartimentos cervicales central y lateral)	80
Figura 12. Clasificación en estadios de acuerdo a la 7ª ed. de la AJCC	81
Figura 13. Resultados del estudio 18F-FDG PET/TC	83
Figura 14. Variables relacionadas con las características del tumor en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC.	86
Figura 15. Tipo de tratamiento quirúrgico en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC.	87
Figura 16. Tiroglobulina estimulada en el momento de la ablación en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC	88
Figura 17. Hallazgos del RCT postterapia en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC	89
Figura 18. Tiroglobulina estimulada en el momento del RCT al año del tratamiento con 131I en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC	90
Figura 19. Variables relacionadas con el seguimiento en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC	91
Figura 20. Curva ROC: valores de sensibilidad y especificidad de la 18F-FDG PET/TC en función de las cifras de tiroglobulina	97
Figura 21. Modificación de la clasificación TNM tras los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC	98
Figura 22. Impacto terapéutico de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC según los criterios modificados de Hicks ¹¹⁰	99
Figura 23. Comparación de la respuesta terapéutica al año de la dosis ablativa en función de los resultados de la 18F-FDG PET/TC	101
Figura 24. Concordancia 18F-FDG PET/TC y RCT	103

ABREVIATURAS

18F-FDG	2-[18]fluoro-2-desoxi-D-glucosa
Ac anTg	Anticuerpos antitiroglobulina
CCH	Carcinoma de células de Hürthle
CFT	Carcinoma folicular de tiroides
CPT	Carcinoma papilar de tiroides
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides
ECO	Ecografía
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
LT4	Tiroxina libre
LT3	Triyodotironina libre
PAAF	punción-aspiración con aguja fina
PET	Tomografía de emisión de positrones
RM	Resonancia magnética
RCT	Rastreo corporal total
TC	Tomografía computarizada
Tg	Tiroglobulina
TSH	Hormona estimulante del tiroides
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente. Dentro del cáncer de tiroides, el de estirpe folicular o carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), que engloba el carcinoma papilar y folicular, representan la inmensa mayoría. El cáncer diferenciado de tiroides es poco frecuente pero se caracteriza por presentar recidivas a medio y largo plazo hasta en el 50% de los pacientes. Por ello, es crucial identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de recidiva, con el fin de identificar precozmente la enfermedad residual y /o metastásica y planificar la estrategia más adecuada para su tratamiento y seguimiento.

La tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía axial computarizada realizada con 2-[18]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG PET/TC) es un procedimiento no invasivo que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, permitiendo detectar lesiones tumorales, siendo de gran utilidad en la detección de la enfermedad recurrente y metastásica en diferentes tumores.

En la introducción describimos la epidemiología e histología del cáncer diferenciado de tiroides, prestando especial atención a los factores relacionados con mal pronóstico en la evidencia científica disponible. Así mismo, repasamos las bases físicas, moleculares y de la metodología del procedimiento de adquisición y su aplicación clínica en el CDT.

1. Cáncer diferenciado de tiroides.

1.1. Epidemiología

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), aunque es una neoplasia poco frecuente, constituye la neoplasia endocrina más frecuente. Representa el 2.1% de todos los tumores malignos diagnosticados en 2012, según los datos de la base GLOBOCAN (298.000 casos nuevos) ¹, siendo más frecuente en mujeres con una ratio 3:1. En EEUU se estima que en 2015 habrá 62.450 casos nuevos (3,8% de los cánceres (2)).

Su incidencia anual se ha incrementado de forma creciente, sobre todo desde los años 90, siendo el cáncer que más rápidamente ha aumentado en ambos sexos, con un ritmo de crecimiento anual del 4,4% ². Actualmente la incidencia se sitúa en los 14.2 casos/100.000 habitantes/año, estimándose que cada año se producen en torno a 28.000 casos nuevos ³. Este hecho se ha atribuido a un incremento en el diagnóstico de los tumores de pequeño tamaño (<2 cm) más que a un crecimiento real de la incidencia ^{4, 5}. No obstante, el aumento en la incidencia, aunque en menor grado, se ha observado en tumores de todos los tamaños ^{5,6,7}.

Sin embargo, el incremento en la incidencia no ha condicionado un aumento en la mortalidad⁷, de tal forma que en la actualidad supone el 0,5% de las muertes por cáncer, con unas tasas menores del 1 por 100.000 en varones y 2 por 100.000 en mujeres¹. La supervivencia a los 10 años es superior al 90%, por lo que se incrementa de forma paulatina la prevalencia. Concretamente la supervivencia global a los 5 años es del 98% (100% en enfermedad localizada, 98% cuando existe extensión locorregional y 55% si desarrolla metástasis a distancia), con una supervivencia relativa a 10 años del 97%. En la tabla Tabla1 se muestran los cambios en incidencia y mortalidad según los datos del periodo 1975-2012 obtenidos de la base *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER)².

Tabla 1. Cambio de la incidencia y mortalidad por cáncer de tiroides (SEER)²

	1992	1997	2003	2009	2012
Mortalidad	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
Incidencia	5,8	6,7	9,2	13,8	14,2

SEER 13: casos nuevos y muertes por 100.000 personas (todas las razas, ambos sexos) ajustados a edad

En España, según los datos de GLOBOCAN¹, se estiman 2.059 casos nuevos de cáncer tiroideo en 2015 (2 veces más en mujeres) que corresponde al 1% del total de cánceres y 286 fallecidos por la enfermedad (0,3%). La prevalencia en 5 años se calcula en el 1,4%.

La base **EUROCARE 5** (*European Cancer Registry based study on Survival and Care of cancer patients*) cifra la supervivencia a los 5 años observada en España (período 2000-2007) en el 98,1%, ligeramente superior en mujeres (98,7% vs 95,9%)⁸.

Como en el resto del mundo, en nuestro país, la incidencia de cáncer diferenciado de tiroides se ha incrementado. Las cifras publicadas en el año 2000 ya duplicaban la comunicada en 1985 respecto a mujeres, y triplicaban la de los varones. La provincia con mayor incidencia es Navarra y las zona con más mortalidad son el área noroccidental del país, y las Islas Canarias, coincidiendo con áreas tradicionales de bocio endémico⁹.

En cuanto a la mortalidad en nuestro país sí se ha producido un incremento en la misma, aumentando una media del 1,21% anual, aunque disminuyendo en mujeres el 0,39%¹⁰.

El CDT es de 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 media de edad al diagnóstico se sitúa entre los 40 y 50 años, siendo menor en el cáncer papilar (30-50 años) que en el folicular (> 45 años). En mujeres la incidencia aumenta de los 16 a los 40

años, y a partir de esta edad se estabiliza; mientras que en los hombres, la incidencia continúa aumentando hasta los 75 años, llegando a igualarse a la de las mujeres. Son tumores muy raros en la infancia pero el riesgo de malignidad es mayor que en un adulto¹¹.

La mayoría de los cánceres diferenciados de tiroides son carcinomas papilares y la frecuencia relativa de éstos es de un 80-90% según la situación geográfica. El carcinoma folicular de tiroides alcanza un 10-20% de los cánceres diferenciados de tiroides y es más frecuente en las zonas con deficiencia de yodo¹².

1.2. Histología

Desde el punto de vista histológico, en el cáncer diferenciado de tiroides se distinguen dos variantes bien diferenciadas; los tumores de células foliculares y tumores con diferenciación de células C. Los tumores con diferenciación folicular o carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) comprenden a su vez dos tipos, papilar y folicular.

a) El **carcinoma papilar de tiroides** (CPT): constituye el grupo más frecuente, representando hasta el 80-90% de los cánceres tiroideos en áreas sin déficit de yodo. Se caracteriza por la presencia de diferenciación folicular con estructuras papilares¹³. 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 anatómico-patológico. 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.

Desde el punto de vista histológico, lo que define al CPT son las alteraciones nucleares: agrandamiento, aspecto oval, alargamiento y superposición. Son frecuentes los surcos y las pseudoinclusiones. La

citoarquitectura es papilar. Los cuerpos de Psamomoa, patognomónicos, corresponden a láminas calcificadas concéntricas, con aspecto redondeado.

Dentro del CPT podemos distinguir las siguientes variantes histológicas:

- 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 y constituye el 20% de los tumores tiroideos de los jóvenes expuestos en Chernóbyl¹⁴.
- Esclerosante difusa. Generalmente en niños y adultos jóvenes. Presentan invasión linfática casi siempre y metástasis pulmonares frecuentes¹⁵
- 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 agresivo¹⁶ (tasa de mortalidad a los 5 años más alta). constituyen aproximadamente un 1% de todos los CPT.
- Células columnares. También considerada de mal pronóstico¹⁷. Existe una rara variante papilar de células de Hürthle, de comportamiento agresivo¹⁸.

a) **Carcinoma folicular:** El otro tipo histológico de CDT es el cáncer folicular de tiroides (CFT), que se caracteriza por presentar diferenciación folicular, pero careciendo de las características nucleares 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.

Raramente son multifocales y en su evolución tienden a dar metástasis a distancia (pulmón y hueso), más que en ganglios regionales.

Histológicamente son tumores con morfología muy variable (desde folículos bien formados con coloide hasta crecimiento sólido o trabecular) y ni las características celulares ni la citoarquitectura son exclusivos de las lesiones malignas. La única diferencia entre ambas es la capacidad invasiva (capsular y/o vascular).

Como la agresividad del tumor aumenta con la extensión de la invasión vascular, los tumores foliculares pueden clasificarse en

- mínimamente invasivos (CFTmi) en los que sólo hay invasión capsular
- angionvasivos, cuando invaden los vasos capsulares o pericapsulares
- altamente invasivos (CFTai) cuando invaden tejidos y/o vasos peritiroideos.

El CFT se asocia a enfermedades hereditarias como el síndrome de Cowden, el síndrome de Weber y el complejo de Carney.

b) **Carcinoma de células de Hürthle (CCH):** Se considera una variante del CFT, representando el 3-4% de los cánceres tiroideos, y con un pronóstico algo peor, con una supervivencia a los 10 años del 76%¹². Como el CPT, también es más frecuente en mujeres, con una edad media al diagnóstico de 61 años.

Las células de Hürthle (u oncocíticas) son células derivadas del epitelio folicular, que desde el punto de vista funcional son menos activas que las foliculares: producen menos Tg y hormonas tiroideas pero contienen más enzimas oxidativas. Otra característica es su elevado número de mitocondrias¹⁹. Para definir un tumor en esta categoría, debe estar compuesto por más del 75% de células oncocíticas. La diferenciación entre adenoma y carcinoma depende, como en el CFT, de la invasión capsular y/o vascular¹⁹.

Suelen ser tumores únicos, de color marrón caoba debido a los citocromos mitocondriales. Los cánceres suelen ser más grandes que los adenomas²⁰ y tienden a diagnosticarse en pacientes más mayores. Se asocian a metástasis ganglionares en el 30% de los casos, a diferencia del CFT, y también pueden presentar metástasis pulmonares y óseas.

- c) **Carcinoma pobremente diferenciado:** Es una neoplasia que muestra escasa evidencia de diferenciación folicular y un comportamiento clínico intermedio entre tumores más diferenciados y el carcinoma anaplásico. La prevalencia tiene muchas variaciones geográficas, en probable relación con la existencia de diferentes criterios diagnósticos. Este concepto fue propuesto por primera vez por Sakamoto *et al.* en 1983 y posteriormente por Carcangiu *et al.* en 1984²¹. Desde entonces ha habido una gran controversia ya que los criterios diagnósticos no están claramente establecidos. Según la clasificación de la OMS (The International Agency for Research on Cancer 2004)²², son tumores poco frecuentes (4-7%) que suelen afectar a mujeres, y en general, por encima de los 50 años. Así mismo, suelen ser únicos e, invasivos y con metástasis ganglionares y/o a distancia (pulmón, huesos, hígado) en el momento del diagnóstico. La supervivencia a 5 años es aproximadamente del 50%, aunque la mayoría de los pacientes mueren en los 3 primeros años. Los carcinomas pobremente diferenciados pueden ser primarios (surgidos *de novo*), o derivar de un tumor previo bien diferenciado.

Citológicamente son difíciles de diagnosticar y desde el punto de vista histológico son muy variables. La arquitectura puede ser sólida, trabecular, o insular, aunque en la mayoría de los casos, los 3 patrones están presentes en más de la mitad del tumor. La citoarquitectura, la ausencia del patrón nuclear propio del CPT y la presencia concomitante de necrosis o núcleos “serpentinicos” o una actividad mitótica $\geq 3 \times 10$ cga (campos de gran aumento) son necesarios para definir a este tumor²³.

- d) **Carcinoma anaplásico:** Es un tumor con características inmunohistoquímicas o ultraestructurales de diferenciación epitelial,

formado por células indiferenciadas. Solo el 25% se diagnostican antes de los 60 años y supone alrededor del 1,6% de los cánceres tiroideos. La supervivencia es de sólo el 14% a los 10 años, probablemente a costa de pacientes menores de 45 años con tumores pequeños y sin extensión extratiroidea¹². La media de supervivencia es de 2,5-6 meses.

Son lesiones grandes, con áreas de hemorragia y necrosis, y muy infiltrativos hacia los tejidos peritiroideos. La metástasis pueden afectar a cualquier órgano. Aunque podrían aparecer *de novo*, se consideran el último estadio evolutivo de un proceso de dediferenciación desde un tumor mejor diferenciado preexistente.

El aspirado es muy celular con pleomorfismo nuclear muy marcado. Se pueden ver células escamoides, fusiformes o gigantes, numerosas mitosis, y necrosis con polimorfonucleares. En el estudio histológico se aprecian los mismos hallazgos, además de la infiltración vascular con trombosis de la luz.

1.3. Factores de riesgo

La etiopatogenia del carcinoma de tiroides implica la combinación de varios factores:

a) **Exposición a radiaciones ionizantes:** Es el único factor de riesgo mejor estudiado y bien establecido como causa en el carcinoma de tiroides²⁴. Dado que la glándula tiroidea es un órgano de los más radiosensibles del organismo, la exposición a radiaciones en la región cervical, especialmente en niños, incrementa el riesgo de sufrir cáncer de tiroides en 1-7%²⁵. Así, mientras el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo es del 5-10% en la población general, para personas irradiadas en el cuello durante la infancia es del 30-40%²⁶.

b) **Reducción en la ingesta de yodo:** El yodo es necesario para la organización de la hormona tiroidea. En áreas con déficit crónico de yodo y, por tanto, con alta incidencia de bocio, la incidencia de CFT es

más alta, mientras que en áreas con exceso de yodo, hay más riesgo de CPT^{10,27,28}

c) **Enfermedades tiroideas benignas previas:** El hecho de haber padecido otras enfermedades tiroideas como bocio y adenomas supone un riesgo para desarrollar posteriormente un carcinoma de tiroides²⁹. En cuanto a cáncer y enfermedad de Graves o tiroiditis, los datos son discordantes¹⁰. Sí que hay una fuerte asociación entre tiroiditis y linfoma tiroideo, y también parece haber más prevalencia de CPT³⁰. La infiltración linfocítica que se observa con frecuencia en el cáncer papilar sugiere que hay factores inmunológicos que influyen en la progresión tumoral³¹.

d) **Edad y sexo:** El cáncer de tiroides es más frecuente en mujeres. Esto se ha relacionado con factores hormonales, por su tendencia a tener niveles de TSH más altos, sobre todo durante el embarazo^{6,10,28}. Sin embargo los varones tienen mayor riesgo (casi el doble) de tener un cáncer cuando se les diagnostica de nódulo tiroideo^{32,33}. En cuanto a la edad, los pacientes más jóvenes tienen más riesgo de malignidad cuando se les diagnostica un nódulo tiroideo³³. Clásicamente se ha asociado a edad menor 30 años y pero también por encima de los 60. Éste riesgo es, en menores de 30 años, aproximadamente el doble que entre los mayores de esta edad, correspondiendo, generalmente, a un CPT con características histológicas agresivas³².

e) **Factores hormonales:** Existen básicamente dos factores hormonales vinculados con la aparición de un carcinoma de tiroides: la TSH y las hormonas sexuales. La TSH es la principal responsable de la regulación del crecimiento y la funcionalidad de la glándula tiroidea. Los niveles elevados crónicos de TSH provocan una hiperestimulación permanente de las células tiroideas que causa hipertrofia e hiperplasia. La estimulación sostenida puede generar clones de crecimiento autónomo que deriven en una neoplasia⁶. Los datos al respecto son controvertidos. En algunos estudios se demuestra que un nivel elevado

de TSH al diagnóstico es un predictor independiente de la presencia de cáncer^{32,34,35}. En el estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), por el contrario, el riesgo de cáncer es inversamente proporcional a los niveles de TSH³⁶. Los pacientes con cáncer tiroideo y TSH baja portan polimorfismos de ADN³⁷ y este hecho conferiría al epitelio tiroideo una peor capacidad de diferenciación y una predisposición mayor a la transformación maligna.

Por otro lado, la mayoría de los CDT ocurren en pacientes con edades comprendidas entre 20-50 años y la enfermedad es de 2-4 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Esta distribución por sexo y edad indica que las hormonas femeninas pueden ejercer un papel en la regulación de la carcinogénesis tiroidea, ya que las células foliculares expresan receptores estrogénicos y su activación promueve la proliferación celular. Otros factores que estimulan el tejido tiroideo, independientes de la TSH son: factor de crecimiento epidérmico (EGF), hormona de crecimiento, gonadotropina coriónica humana, insulina, anticuerpos estimulantes del crecimiento tiroideo, prostaglandina E, etc.

f) **Historia familiar:** La historia familiar incrementa el riesgo de 3,2 a 6,2 veces cuando existe carcinoma de tiroides en padres o hermanos respectivamente^{31,38}. Se acepta que la historia familiar es el segundo factor de riesgo más conocido para desarrollar esta enfermedad. Alrededor del 5% de los pacientes que desarrollan cáncer papilar y el 20-25% de los que desarrollan cáncer medular tienen un familiar que lo ha padecido.

g) **Alteraciones genéticas:** Diversas mutaciones genéticas se han asociado a distintos tipos de cáncer³⁹: BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8-PPAR γ , PIK3CA, PTEN, CTNNB1, TP53, RET.

h) **Otros factores de riesgo:** Se han estudiado otros factores como causantes del incremento de la incidencia del cáncer tiroideo^{6,28}:

- Medioambientales: presencia de bifenoles policlorinados, dioxinas. También se ha relacionado con contaminantes de volcánico presentes en el agua potable de estas regiones⁴⁰.
- Obesidad y cambios en la dieta. En el estudio EPIC se relaciona el cáncer tiroideo con la ingesta energética alta, y baja en grasas poliinsaturadas⁴¹. Así mismo, los pacientes con índice de masa corporal ≥ 25 se asoció la presencia de cáncer tiroideo a la ingesta de almidón y al índice glucídico, sugiriendo que estos pacientes tendrían una respuesta de insulina muy alta al consumo del mismo.

1.4. Diagnóstico

En los últimos 50 años las técnicas diagnósticas han evolucionado de forma extraordinaria, experimentando un incremento tanto en sensibilidad como en especificidad. El primer síntoma suele ser la aparición de un nódulo tiroideo, detectado por palpación en un porcentaje muy bajo, en torno al 2,1-4,2% en US y en el 5,1-6,5% en Europa⁴², o mediante técnicas de imagen, muchas veces de forma incidental. En la mayoría de los casos los nódulos son benignos, con una incidencia de malignidad del 3,4-29%. Los nódulos no palpables presentan el mismo riesgo de malignidad que los palpables de igual tamaño, así como en el contexto de bocios multinodulares también tienen el mismo riesgo de malignidad que los pacientes con un nódulo único⁴³.

El primer paso tras el descubrimiento de un nódulo tiroideo es realizar una historia clínica completa y la exploración física del tiroides y el cuello. Los hallazgos compatibles con neoplasia son el antecedente familiar de cáncer de tiroides, exposición a la radiación durante la infancia y crecimiento rápido, ronquera, adenomegalia cervical ipsilateral de consistencia dura e irregular y fijación del nódulo a los tejidos extratiroides⁴⁴.

Posteriormente se realizará un estudio bioquímico y de imagen que incluye la ecográfico, gammagrafía y una posible biopsia mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF)^{45,46}.

a) **Examen bioquímico:** La medición de la TSH es altamente sensible en la disfunción tiroidea y se recomienda su evaluación inicial en pacientes con aumento de tamaño de la glándula tiroidea. Boelaert et al, demuestran que el riesgo de malignidad se incrementa de forma paralela con la concentración de TSH, de tal forma, que es un parámetro útil adicional en la predicción de malignidad^{32,43}.

b) **Ecografía y otras técnicas de imagen:** La ecografía cervical es, en la actualidad, la técnica de imagen más exacta para la detección de los nódulos tiroideos y es el procedimiento obligatorio al descubrir un nódulo por palpación⁴⁴. Es un método seguro y no invasivo que permite la evaluación de la glándula tiroidea, extensión de la patología, valoración del lóbulo contralateral, el tamaño del nódulo y cualquier adenopatía cervical asociada, así como la indicación de la posible PAAF 9, con el inconveniente de ser operador dependiente⁴². El estudio ecográfico permite valorar las diferentes características que pueden presentar los nódulos para realizar un buen diagnóstico de benignidad vs malignidad. En general un nódulo tiroideo es altamente sospechoso de malignidad cuando su morfología es irregular, ecoestructura sólida (en una revisión de 15 artículos la incidencia de malignidad en las lesiones sólidas es del 21%, 12% en lesiones mixtas y 7% en las puramente quísticas^{43,47}, ausencia de halo, la ecogenicidad es heterogénea, existe un incremento de la vascularización intranodular, aparición de microcalcificaciones o signos de invasión a otros órganos. Pero también pueden ser malignos nódulos solitarios y homogéneos^{38,42}. En el estudio ecográfico, los carcinomas papilares presentan generalmente una estructura sólida, con márgenes irregulares, vascularización aumentada y microcalcificaciones (altamente específicas). El carcinoma folicular suele ser isoecoico o hiperecoico, con halo irregular y denso y no suelen presentar microcalcificaciones⁴³. Si en el estudio ecográfico se sospecha extensión extracapsular o retroesternal, se utiliza la TAC o RM para definir la extensión del tumor así como la presencia de metástasis a distancia²⁵. Estas técnicas permiten identificar adenopatías sospechosas de malignidad en el 20-31% de los casos, caracterizadas por: pérdida del centro graso,

morfología redondeada, hipoecogenicidad, calcificaciones, vascularización periférica; aunque hay estudios que concluyen que estos hallazgos no presentan una sensibilidad adecuada para la detección de metástasis ganglionares. Estas pruebas, sin embargo, no se recomiendan de forma rutinaria en la evaluación inicial del paciente con cáncer de tiroides⁴³.

Además, en función de las características clínicas se puede valorar la realización de TAC, RM, ¹⁸F-FDG-PET/TC, laringoscopia, endoscopia digestiva o fibrobroncoscopia.

- c) **Citología por aspiración con aguja fina (PAAF):** Todo nódulo tiroideo solitario (≥ 1 cm) debe remitirse a estudio citológico, a menos que se demuestre su hiperfuncionalidad (TSH sérica baja o suprimida). Los micronódulos (< 1 cm) implican muy poco riesgo de morbilidad, aunque sean malignos, y sólo deben remitirse para la PAAF con un hallazgo ecográfico sospechoso (sólido hipoecoico con microcalcificaciones) o por la historia personal. En el caso del bocio multinodular, se debería realizar la PAAF en los nódulos dominantes, guiada por los resultados de la ecografía y la gammagrafía tiroidea⁴⁴.

Uno de los principales problemas de la PAAF son los nódulos indeterminados, la mayoría correspondientes a lesiones foliculares. El diagnóstico de carcinoma folicular se realiza en base a la evaluación de la cápsula, modificando la invasión de la misma el diagnóstico de adenoma hasta carcinoma^{43,44}.

En función del resultado anatomopatológico, el tratamiento quirúrgico es la opción a escoger en el caso de malignidad o sospecha de malignidad. Ante la presencia de resultados indeterminados en 2 ó más ocasiones, se recomienda realizar un estudio gammagráfico cervical para valor su hiperfuncionalidad, si no es así, la opción es realizar una lobectomía o tiroidectomía total para precisar su diagnóstico. Sin embargo, en caso de sospecha de carcinoma de células de Hürthle se opta por la cirugía de forma directa^{43,47}. La última guía ATA, considera en el caso de nódulos

indeterminados (basado en opinión de expertos) la utilización de marcadores moleculares, con el fin de precisar la histología maligna⁴³.

Esta técnica presenta una sensibilidad para la detección de malignidad del 76-98%, una especificidad del 71-100%, valor predictivo positivo del 84,8% y valor predictivo negativo del 94,4%^{25,48,49}.

Una alternativa a la citología por PAAF es la biopsia con aguja gruesa. Dicha técnica presenta una sensibilidad del 98% y una especificidad cercana al 100%, superiores a las de la PAAF²⁵.

1.5. Tratamiento

El tratamiento del cáncer tiroideo requiere un equipo multidisciplinar y coordinado⁵⁰. El objetivo es la extirpación completa de toda la masa tumoral con la mínima morbilidad, proporcionar las muestras necesarias para una correcta estadiaficación, facilitar el tratamiento ablativo con yodo radioactivo (¹³¹I), permitir el seguimiento a largo plazo y minimizar el riesgo de recidiva⁴³

Según las guías clínicas, el tratamiento del cáncer diferenciado tiroideo se basa en 3 acciones: cirugía, tratamiento ablativo y supresión de TSH con levotiroxina^{43,44,51,52}.

- a) **Cirugía:** La cirugía estándar para el CPT es la tiroidectomía total o casi total, con linfadenectomía dirigida al compartimento afectado, diagnosticado preoperatoriamente. Bilimoria et al⁵³, demostraron en su estudio con más de 50.000 pacientes, que la extensión de la cirugía tenía impacto en la supervivencia de los CPT de más de 1 cm de diámetro, de tal forma que estos pacientes sometidos a lobectomía tenían más riesgo de recidiva y mortalidad.

El CPT tiene una frecuencia de afectación ganglionar muy elevada (hasta del 90%, dependiendo de la técnica diagnóstica) pero las implicaciones clínicas de las micrometástasis están por dilucidar^{43,52,54}.

En general se recomienda vaciamiento central terapéutico (nivel VI) cuando haya evidencia de afectación central o lateral, y el vaciamiento central profiláctico (uni o bilateral) en pacientes sin evidencia clínica de

enfermedad pero con tumores avanzados (T3, T4). Podría evitarse en tumores T1-T2, no invasivos, sin evidencia de afectación ganglionar.

El CFT es particular porque el diagnóstico suele ser postoperatorio, en pacientes a los que se les ha realizado una hemitiroidectomía. Esta puede ser suficiente en casos de CFT inferiores a 1 cm, en ausencia de otros nódulos tiroideos, mientras que habría que completarla siempre que se compruebe invasión vascular. Dada la baja afectación ganglionar de estos tumores, y que ésta cuando aparece es sincrónicamente con las metástasis a distancia, sólo se indicaría el vaciamiento ganglionar terapéutico⁵².

Como norma general, la lobectomía podría ser suficiente para tumores de menos de 1 cm, de bajo riesgo, unifocales, sin extensión extratiroidea, invasión vascular, ni afectación ganglionar, en pacientes sin antecedentes de irradiación cervical o antecedentes familiares de cáncer tiroideo y, menores de 45 años. Estaría indicada la tiroidectomía de totalización en todos los pacientes diagnosticados postoperatoriamente que no reúnan los requisitos de tratamiento con hemitiroidectomía. Mientras que el vaciamiento lateral (niveles I-V) debe ser siempre terapéutico, preferiblemente, tras haber confirmado el diagnóstico mediante citología.

b) **Tratamiento ablativo con ¹³¹I:** La ablación tiroidea consiste en la aplicación posquirúrgica de ¹³¹I, cuyo objetivo es destruir todo residuo de tiroides en el lecho tiroideo. Su empleo se basa en los siguientes supuestos⁴⁴:

- Tratar los posibles focos tumorales microscópicos residuales con ¹³¹I, lo que puede disminuir la tasa de recurrencia y, posiblemente, la tasa de mortalidad⁴⁰⁻⁴³.
- Destruir el tejido tiroideo normal residual facilita la detección temprana de la recurrencia mediante la medición de la tiroglobulina sérica y, finalmente, en el RCT con ¹³¹I.

- La obtención del RCT muy sensible tras el tratamiento, a los 2-5 días de su administración, que debido a la gran actividad del ¹³¹I permite revelar tumores no diagnosticados con anterioridad.

El tratamiento ablativo precisa la estimulación de TSH que se consigue retirando la T4 o estimulando con rhTSH. Está recomendado en pacientes con cualquiera de las siguientes características: tumores de más de 4 cm, extensión extratiroidea, metástasis a distancia, tumores entre 1-4 cm con afectación ganglionar, es decir pacientes clasificados como de alto riesgo de recidiva o mortalidad. No parece aportar beneficios en pacientes con tumores unifocales que midan <1 cm, sin factores de riesgo asociados, ni tampoco cuando siendo multifocales, todos los focos son menores de 1 cm y no asocian otros factores de riesgo.

Las recomendaciones actuales con respecto al tratamiento ablativo, incluyen la preparación con rhTSH, la poca utilidad del rastreo preablativo, y la utilización de la dosis ablativa más baja necesaria para la ablación exitosa de los restos tiroideos en pacientes de riesgo bajo e intermedio (30 mCi), dejando las dosis mayores de 100 mCi o superiores para los pacientes de alto riesgo de recidiva⁵⁵.

- c) **Supresión con levotiroxina:** El papel del tratamiento supresor de la TSH tras el tratamiento inicial es doble: el primer objetivo es corregir el hipotiroidismo mediante una dosis adecuada para conseguir una concentración sanguínea normal de las hormonas tiroideas. El segundo objetivo es inhibir el crecimiento dependiente de la TSH de las células del cáncer residual mediante la disminución de la concentración sérica de TSH a valores <0,1 mU/L. En los pacientes considerados en remisión completa en algún momento del seguimiento, no es necesario suprimir la TSH endógena, por lo que el tratamiento puede pasar de supresor a sustitutivo (43) (44).

El fármaco de elección es la levotiroxina (LT4). El empleo de T3 no tiene indicación en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con

cáncer de tiroides y su empleo se limita a la corrección a corto plazo del hipotiroidismo o la preparación para el RCT. La dosis inicial de LT4 debe ser suficiente para disminuir la TSH sérica a valores $\leq 0,1$ mU/l. El tratamiento supresor de TSH (TSH sérica $\leq 0,1$ mU/l) es obligatorio en los pacientes con evidencia de enfermedad persistente (como la Tg sérica detectable sin otra evidencia de enfermedad). Para los pacientes de alto riesgo que han alcanzado una remisión aparente después del tratamiento, se aconseja un tratamiento supresor durante 3-5 años. En los pacientes de bajo riesgo considerados curados, el riesgo de recurrencia posterior es escaso ($< 1\%$) y la dosis de LT4 puede ser disminuida inmediatamente, con el objetivo de una concentración sérica de TSH en la parte inferior del límite normal (entre 0,5 y 1,0 mU/l)⁴⁴.

Los efectos adversos de la tirotoxicosis subclínica secundaria a la supresión de TSH suelen ser complicaciones cardíacas y pérdida de la densidad mineral ósea. En los pacientes ancianos y en los que tienen una enfermedad cardíaca conocida, se debe evitar la supresión de TSH. Durante la tirotoxicosis subclínica, otro tema de preocupación es la evidencia de que la mayoría de los pacientes tiene un perfil protrombótico. En caso de embarazo puede ser necesario ajustar la dosis de LT4, según los resultados de las mediciones de TSH. Si hay una remisión estable documentada, el valor óptimo de TSH debe estar en la zona normal-baja, pero si la mujer tiene una enfermedad persistente o corre alto riesgo de recurrencia, se debe mantener suprimida la TSH sérica, alrededor de 0,1 mU/l⁴⁴.

1.6. Factores pronósticos y estadificación

En general, el pronóstico del CDT es bueno, presentando los pacientes una supervivencia elevada (56). Sin embargo, algunos pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia e incluso muerte. Estos pacientes pueden ser

identificados por una serie de factores de riesgo bien establecidos. El conocimiento de estos factores de riesgo de recurrencia 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 ésta edad⁵⁷⁻⁵⁹. La tasa de recurrencia 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^{57,60,61}, la multifocalidad⁶⁰, la invasión extratiroidea^{58,60} y la existencia de metástasis linfáticas⁶¹ o a distancia⁶². La aparición de metástasis linfáticas se asocia a un elevado riesgo de recurrencia local, regional y de metástasis a distancia⁶⁰⁻⁶³. 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^{58,64}. La exéresis quirúrgica completa es un indicador pronóstico independiente de supervivencia en el análisis multivariante (64) mientras que el tratamiento con dosis ablativas de radioyodo tras la tiroidectomía permite destruir el tejido tiroideo residual.

Teniendo en cuenta todos estos factores, se han elaborado escalas de valoración pronóstica, entre las que destacan la escala 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.

a) Factores relacionados con el paciente

- **Edad:** La edad al diagnóstico es un factor pronóstico independiente del tamaño tumoral 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 45 años⁶⁴. Los ancianos tienden a tener tumores localmente más agresivos y alta incidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico; asimismo desarrollan recurrencias más rápidamente tras el tratamiento, siendo el tiempo de detección y muerte más corto, lo que indica que estos tumores tienen una mayor velocidad de replicación. Aunque tradicionalmente se ha estimado los 40-45 años como la edad de corte en la que el pronóstico empeora, en algún estudio⁶⁵ se estima que ésta debe ser más alta (57 años). En cualquier caso la el riesgo de mortalidad aumenta con la edad, de forma no lineal, y drásticamente a partir de los 45 años⁶⁶. Actualmente sigue siendo el factor pronóstico más importante de mortalidad específica^{65,66}, incluso en tumores pequeños (≤ 2 cm o T1)⁶⁷). Tran Cao *et al*⁶⁸, por otro lado, consideran que se ha dado demasiada importancia al efecto protector de la edad en los pacientes menores de 45 años con metástasis tanto regionales como a distancia. Basan su afirmación, analizando datos del registro SEER, en que cuando comparan pacientes con E I y E II, los primeros tienen un riesgo de mortalidad 11 veces menor que los segundos, diferencia que no existe entre los pacientes ≥ 45 años al realizar la misma comparación.

- **Sexo:** En algunas series el género masculino es considerado un factor de mal pronóstico independiente^{58,63,69}.
- **Historia familiar:** El CPT familiar se asocia a tumores más agresivos^{31,38}.

b) Factores histopatológicos:

- **Tipo histológico y variante:** Los pacientes con CPT presentan una tasa 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 vascular, 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 tamaño⁷⁰. Brennan et al⁷¹ analizaron 100 CFT describiendo como factores de mal pronóstico la presencia de metástasis, una edad superior a 50 años y la presencia de invasión vascular. Shaha et al⁷² 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 metástasis.

- **Grado tumoral:** La presencia de cambios celulares que conlleven una desdiferenciación se asocian a un peor pronóstico⁷³.

c) Volumen tumoral:

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

- **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^{58,59,60,63}. Existe un aumento gradual en el riesgo de recurrencia y de la mortalidad conforme aumenta el tamaño⁷⁴. En los CFT, el pronóstico depende más del grado de diferenciación y de invasión^{72,75}.
- **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%^{61,73}. La multifocalidad se ha asociado con alta incidencia de afección ganglionar linfática, metástasis a distancia y mortalidad⁶⁰.

- **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 recurrencia local, metástasis a distancia y mortalidad^{57,60,61,64,73,75}.
- **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% (62). El impacto pronóstico es controvertido: su presencia se asocia a una mayor incidencia de recurrencias, pero las cifras de mortalidad no son mayores.
- **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 con avidéz por el radioyodo⁷⁶.

d) Factores moleculares:

Una serie de mutaciones genéticas se han asociado a diferentes implicaciones pronósticas. 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.

e) Factores relacionados con el tratamiento:

- **Extensión de la cirugía primaria:** Los motivos clásicos de recurrencia 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 recurrencia 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^{60,64}.
- **Ablación de remanentes tiroideos con radioyodo:** La ablación tiroidea consiste en la aplicación postquirúrgica de radioyodo con el objetivo de destruir cualquier residuo de tiroides en el lecho tiroideo⁷⁷. Con la ablación se consigue disminuir la tasa de recurrencia y posiblemente la de mortalidad, facilita la detección temprana de recurrencia mediante la medición de tiroglobulina sérica y en el 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, suspendiendo el tratamiento con hormona tiroidea durante 4-5 semanas, reintroduciéndose a los 2-3 días de aplicarse el radioyodo. Antes de la aplicación del radioyodo debe excluirse el embarazo.

f) Escalas de valoración pronóstica:

A lo largo de los años se han desarrollado diversas escalas pronósticas con el objetivo de ayudar al clínico a determinar que pacientes tienen mayor probabilidad de persistencia o recurrencia de la enfermedad, si bien en la actualidad la clasificación más utilizada es la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer/ Union for International*

Cancer Control (AJCC/UICC)(2010) cuya última edición (7ª) fue publicada en 2010⁶¹.

El objetivo de estas clasificaciones es identificar a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad que requieren un seguimiento menos intensivo de aquellos pacientes con alto riesgo que pueden beneficiarse de un seguimiento más frecuente y de una estrategia terapéutica más agresiva.

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

Factores de riesgo utilizados son:

- 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 recurrencia. La elección de una escala va a depender más de experiencias individuales. No existen diferencias significativas encontradas en estudios comparativos entre las distintas escalas⁷⁸.

- **Escala AMES⁵⁷**: Creado en 1988 y basado en la combinación de los factores edad, metástasis a distancia, la extensión y el tamaño del tumor.
- **Escala AGES⁷³**: Análisis realizado en 1987 utilizando las variables edad, grado histológico (clasificación de Broder), extensión tumoral (invasión local y metástasis a distancia) y el tamaño tumoral.
- **Escala MACIS⁶⁴**: 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 el tamaño tumoral.
- **Escala de la Universidad de Ohio⁶⁰**: Este sistema no incluye en el análisis la edad al diagnóstico. Los tumores se clasifican en 4 categorías según el tamaño tumoral, la presencia o ausencia de afección ganglionar metastásica, la multifocalidad, invasión local tumoral y metástasis a distancia.
- **TNM de la AJCC⁶¹**: La AJCC/UICC ha desarrollado la clasificación TNM, que ha sido utilizada ampliamente con el propósito de ordenar a los pacientes en probabilidad decreciente de supervivencia, es decir, su función es predecir riesgo de muerte, no de recurrencia. Este sistema está basado en la extensión anatómica de la enfermedad, es decir en el tamaño tumoral, la invasión extratiroidea y las metástasis ganglionares o a distancia. La actual clasificación TNM, al diferenciar los tumores T1 en dos subgrupos (T1a: ≤ 1 cm y T1b: > 1 y ≤ 2 cm), se hace eco de críticas a versiones previas que incluían a todos los carcinomas menores de 2 cm en uno solo. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Clasificación TNM de la AJCC (Adaptado de Cooper DS et al⁴³)

<i>Definition</i>		
T1	Tumor diameter 2 cm or smaller	
T2	Primary tumor diameter >2 to 4 cm	
T3	Primary tumor diameter >4cm limited to the thyroid or with minimal extrathyroidal extension	
T4 _a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve	
T4 _b	Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels	
TX	Primary tumor size unknown, but without extrathyroidal invasion	
NO	No metastatic nodes	
N1 _a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)	
N1 _b	Metastasis to unilateral, bilateral, contralateral cervical or superior mediastinal nodes	
NX	Nodes not assessed at surgery	
MO	No distant metastases	
M1	Distant metastases	
MX	Distant metastases not assessed	
Stages		
	<i>Patient age <45 years</i>	<i>Patient age 45 years or older</i>
Stage I	Any T, any N, MO	T1, NO, MO
Stage II	Any T, any N, M1	T2, NO, MO
Stage III		T3, NO, MO
		T1, N1 _a , MO
		T2, N1 _a , MO
		T3, N1 _a , MO
Stage IVA		T4 _a , NO, MO
		T4 _a , N1 _a , MO
		T1, N1 _b , MO
		T2, N1 _b , MO
		T3, N1 _b , NO
		T4 _a , N1 _b , MO
Stage IVB		T4 _b , Any N, MO
Stage IVC		Any T, Any N, M1

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois.

The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag, Inc., New York.

Clásicamente se consideran datos de peor pronóstico la edad más avanzada, la presencia de tumor poco diferenciado, el mayor tamaño, la presencia de enfermedad residual o de metástasis⁷⁸.

La edad al diagnóstico es un factor de riesgo constantemente analizado y de hecho, figura en la mayoría de los sistemas de estadificación.

Recientemente se han revisado los factores de riesgo de mortalidad tradicionalmente considerados en CPT y CFT⁷⁹. Las conclusiones se resumen en:

- La edad de 45 años como punto de corte está siendo cuestionada. Hay datos que indican que el corte puede ser a una edad mayor o bien, que la edad es un riesgo continuo, aumentando progresivamente con los años.
- El valor del sexo es controvertido, habiendo estudios para todos los gustos.
- En cuanto a la afectación ganglionar, si bien es un claro factor de riesgo para la recidiva, su efecto en la mortalidad está por demostrar, así como el valor del vaciamiento central profiláctico.
- El papel de otros factores como la TSH o los marcadores moleculares, (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8-PPAR γ) como factores pronósticos está siendo objeto de investigación. Tanto niveles elevados de TSH como la presencia de las mutaciones mencionadas, parecen relacionarse con la evolución del cáncer tiroideo y podrían determinar la extensión de la cirugía y/o la necesidad de tratamiento ablativo.

La mayoría de los esquemas, identifican bien al 70-85% de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad pero ninguno de ellos consigue predecir a corto plazo el riesgo de mortalidad o la posibilidad de mantenerse libre de enfermedad^{43,78}. Las diferencias entre las distintas escalas son mínimas aunque parece que los 5 mejores son AJCC/UICC, AGES, EORTC, MACIS y AMES⁷⁸, pero ninguna de ellas es capaz de predecir el riesgo de desarrollar recurrencias a lo largo del seguimiento.

La recomendación de la ATA es usar la clasificación TNM en todos los pacientes con cáncer tiroideo, por su capacidad para **predecir la mortalidad** y por su gran disponibilidad, lo que permite la comparación entre distintas series⁷⁸.

Tanto el consenso europeo⁴⁴ como las recomendaciones de la *American Thyroid Association* (ATA)⁴³ han propuesto un sistema de estadificación para intentar determinar el **riesgo de recidiva**, que incluye no

solo el tratamiento quirúrgico inicial, sino también el resultado de la ablación⁴³, clasificando a los pacientes con CDT en bajo, intermedio o alto riesgo según los siguientes criterios:

a) Bajo riesgo: No presentan metástasis locales o a distancia, todo el tumor macroscópico ha sido resecado, no hay invasión tumoral de los tejidos locorreionales, el tumor no presenta una histología agresiva o invasión vascular y no se evidencian captaciones patológicas de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el RCT pos-tratamiento.

b) Riesgo intermedio: Pacientes con bajo riesgo de recurrencia pero con elevado riesgo tumoral o viceversa. Presentan invasión microscópica del tumor en el tejido peritiroideo en la cirugía inicial, metástasis en ganglios cervicales o captación de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo tras la ablación y tumor con histología agresiva o invasión vascular.

c) Riesgo elevado: Invasión macroscópica del tumor, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia o Tg elevada con un valor superior a lo esperado en un RCT pos-tratamiento.

Esta clasificación es muy importante, ya que el tratamiento posterior que van a recibir los pacientes está basado en el grupo de riesgo en el que se hayan incluido.

1.7. Seguimiento y evolución

Tras el tratamiento inicial, el seguimiento clínico de los enfermos con CDT es esencial, debido a que se trata de tumores con crecimiento lento, por lo que la aparición de recurrencias puede presentarse después de varios años. El descubrimiento precoz de las recurrencias tiene un impacto pronóstico tanto para la curación como para la supervivencia (78). La mayoría de las recurrencias 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 se realiza mediante exploración física, ecografía cervical, determinación de tiroglobulina y rastreo corporal total con radioyodo (RCT). La PAAF de adenopatías sospechosas con determinación de Tg en el aspirado, mejora la especificidad de la ecografía.

La Tg es un marcador tumoral específico y sensible para el seguimiento del CDT pero para su interpretación correcta, se debe medir la TSH y también los niveles de AcTg. Los niveles de Tg pueden mantenerse elevados varios meses tras el tratamiento quirúrgico y la ablación, por lo que no debe de medirse antes de los 3 meses del tratamiento inicial. La desaparición de los AcTg es sugerente de remisión.

Durante el seguimiento, el 10-15% de los pacientes presentarán niveles de tiroglobulina elevada con RCT negativo. Este hecho se puede explicar bien por un mecanismo de desdiferenciación celular, por el cual se pierde la capacidad de transportar yoduros pero se mantiene la de secreción, o bien porque el volumen tumoral es insuficiente para ser detectado por el RCT. En estos casos 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 recurrencias). En los casos en los que estas técnicas no sean capaces de detectar la presencia de enfermedad la ^{18}F -FDG PET/TC es de utilidad, con una sensibilidad y especificidad elevadas para detectar recidiva locorregional y metástasis a distancia⁸⁰. La sensibilidad de esta exploración mejora cuando la Tg es muy alta y tras estímulo con TSH.

La estrategia del seguimiento varía en función del riesgo del paciente, como se ha mencionado en el apartado anterior. En la tabla 3, se resume la estrategia terapéutica en función del riesgo de recurrencia así como la frecuencia de las distintas técnicas en el seguimiento.

Tabla 3. Tratamiento inicial y seguimiento en función de los grupos de riesgo

	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto-Intermedio riesgo
Ablación con ¹³¹ I	No indicación	Valorar	Indicación
Función tiroidea	Evaluar TSH, LT3 y LT4 a los 2-3 meses del tratamiento inicial		
Seguimiento Tg con LT4 Tg estimulada	Cada 6-12 meses No útil	Cada 6-12 meses A los 12 meses si Tg con LT4 indetectable	Cada 6-12 meses A los 12 meses si Tg con LT4 indetectable
Ecografía	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses
RCT	No útil	No si Tg estimulada indetectable	Puede ser útil

1.8. Estadificación dinámica del riesgo

Si bien lo descrito anteriormente representa el tratamiento y seguimiento estándar, actualmente se plantea la posibilidad de haber estado sobretreatando y aplicando un protocolo de seguimiento excesivo a estos pacientes⁸¹.

Esta conclusión se basa en los siguientes datos:

- la mayoría de los CPT son de bajo riesgo, y su aumento está, básicamente, en relación con la mejoría en la calidad de las pruebas de imagen.
- Las guías clínicas actuales están basadas en estudios donde se incluían como un solo grupo a los CDT de tiroides, es decir CPT, tanto de bajo como de alto riesgo, como CFT, e independientemente de si el tratamiento quirúrgico previo fue apropiado o no.

- Probablemente, la mayoría de los pacientes estarían curados sólo con una cirugía adecuada (tiroidectomía total y vaciamiento del compartimento central) y posterior ablación con radioyodo. En estos pacientes se evitarían numerosos rastreos corporales totales, terapia supresiva, e incluso la ablación con radioyodo.

En base a lo anterior, las nuevas guías clínicas podrían plantear cambios en las indicaciones de tratamiento y seguimiento de los pacientes con CDT, separando las actuaciones en función del diagnóstico: CDT de bajo riesgo o intermedio-alto riesgo.

En este contexto, tratando de proporcionar un tratamiento y seguimiento acorde al riesgo de la enfermedad se encuadraría la estadificación dinámica del riesgo⁸¹. Tras realizar el tratamiento adecuado al paciente y un seguimiento de uno o dos años, se debe evaluar la respuesta al mismo y, en función de ésta, reclasificar al paciente. Puesto que el riesgo de mortalidad y/o recidiva varía en función de esta respuesta, parece más realista y ajustado, intensificar el seguimiento y la terapia en aquéllos pacientes en los que el riesgo se mantenga alto y reducirlo en los pacientes de bajo riesgo, tras una respuesta excelente al tratamiento.

Esta visión dinámica, no sólo beneficia a los pacientes, sino que además se reducen los costes, ya que se ha estimado que detectar una recidiva en un paciente de bajo riesgo es del orden de 6-7 veces más caro que en los pacientes de riesgo intermedio o alto⁸².

Otro dato a favor de una mejor clasificación de los pacientes, identificando a los que realmente precisan mantener la TSH suprimida, son los efectos secundarios del tratamiento supresor de la TSH, sobre todo la osteoporosis. Recientemente se ha publicado, que sin diferencias en la tasa de recidivas en pacientes con riesgo bajo o intermedio de la ATA, aquéllos con tratamiento supresor tienen mayor riesgo de osteoporosis (RR 3,5; p= 0,023, IC 1,2-10,2)⁸³.

2. Tomografía por emisión de positrones

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es un procedimiento no invasivo que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, proporcionando información funcional in vivo de dichos procesos, unas veces complementaria y otras adicional a las técnicas de imágenes estructurales.

Es una técnica relativamente reciente cuya aplicación en la práctica clínica data de finales de los 80 y ha supuesto un gran avance dentro del campo del diagnóstico por imagen y en especial en el ámbito oncológico.

En la actualidad, la técnica PET está disponible en prácticamente todas las comunidades autónomas. En términos económicos parece ser una tecnología coste-efectiva, pues disminuye el número de pruebas diagnósticas complementarias y reduce el número de biopsias a ciegas.

2.1. Fundamento

La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar in vivo diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos. El número de radiofármacos empleados hasta la fecha es muy elevado, no obstante la mayor parte de ellos se han utilizado en estudios de investigación y a excepción de unos pocos (^{18}F -FDG, la ^{18}F -DOPA, la ^{11}C -metionina, el ^{15}O -agua y el ^{13}N -amoníaco), no han logrado introducirse en la práctica clínica habitual.

Los tres pasos fundamentales para la realización de un estudio PET son⁸⁴:

- Producción del radionúclido emisor de positrones, generalmente en un ciclotrón.
- Marcaje del radionúclido en un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia próximo al ciclotrón.

- Detección la distribución espacial del radionúclido marcado, lo que se conseguirá mediante el tomógrafo de emisión de positrones.

a) CICLOTRÓN

El ciclotrón es un acelerador de partículas cargadas, bien de signo positivo (protones o deuterones) o negativo. Estas partículas son aceleradas por un campo magnético oscilatorio, hasta que alcanzan suficiente energía cinética, para producir reacciones nucleares al chocar contra un material llamado “blanco ó diana”. Estas reacciones nucleares dan lugar a la formación de isótopos radioactivos ó radionúclidos.

El ciclotrón debe de localizarse en un búnker, con muros de suficiente espesor, para impedir la salida de la radiación. Existen sistemas de autoblindaje que permiten reducir el espesor de dichos muros y por tanto simplificar la construcción de la instalación. El material blanco ó diana puede variar en función del radionúclido que se quiera obtener, siendo intercambiables. Su estado físico puede ser sólido, líquido o gaseoso.

Los ciclotrones pueden ser de alta o baja energía. Los de baja energía (10-18MeV) permiten la producción de los cuatro radionúclidos más utilizados en PET: oxígeno-15 (^{15}O), carbono-11 (^{11}C), nitrógeno-13 (^{13}N) y el flúor-18 (^{18}F). Estos radionúclidos son emisores de positrones y tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O) o ser fácilmente intercambiados (átomos de hidrógeno por ^{18}F) sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas. La capacidad potencialmente ilimitada de producir un radiofármaco a partir de cualquier substrato metabólico, proporciona a la PET inmensas posibilidades en el campo del diagnóstico.

En la tabla 4 se muestran las principales características físicas de los radionúclidos más utilizados en la tomografía por emisión de positrones.

Tabla 4. Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico

Isotopo	Periodo semidesintegración (min)	Energía máxima (MeV)	Método de producción
¹¹ C	20.3	0.96	ciclotrón
¹³ N	9.97	1.19	ciclotrón
¹⁵ O	2.03	1.70	ciclotrón
¹⁸ F	109.8	0.64	ciclotrón

b) MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA

En el laboratorio de radioquímica es donde se lleva a cabo el proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas orgánicas e inorgánicas, por lo que su proximidad al ciclotrón es crucial dado el corto semiperíodo físico de los elementos. El proceso de síntesis y marcaje ha de ser lo más rápido y automatizado, existiendo módulos de síntesis totalmente automáticos que reducen la exposición del personal a la radiación.

Además de este proceso, en el laboratorio se realiza un exhaustivo control de la pureza radionucleídica y radioquímica (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc.) de estas moléculas antes de ser administradas.

c) DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se ocasiona dentro del paciente. Tras la inyección por vía intravenosa del radiotrazador los positrones emitidos por los radionúclidos son atraídos, tras un corto recorrido no mayor de 3mm, por su antipartícula, el electrón, y ambos se destruyen. En cada aniquilación de estos positrones con los electrones se generan dos fotones gamma de alta energía (511 Kev) de la misma dirección pero de sentidos opuestos que impresionan con los cristales

detectores de la cámara PET generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado al paciente.

El hecho de que los fotones de aniquilación se emitan simultáneamente, en la misma dirección, pero en sentidos opuestos, es la base fundamental para la detección y localización del emisor de positrones. Es lo que se denomina, detección por coincidencia.

Las cámaras PET más utilizadas actualmente constan de varios anillos adyacentes con numerosos detectores de centelleo. Los cristales más utilizados son el germanato de bismuto (BGO), ortosilicato de gadolinio activado con cerio (GSO), ioduro de sodio (INa) enriquecido con talio (TI), ortosilicato de lutecio (LSO), fluoruro de bario (F2Ba) y fluoruro de cesio (FCs). En un determinado anillo la colimación es electrónica, admitiendo mediante un sistema de coincidencia solo aquellos eventos que lleguen simultáneamente a dos cristales opuestos. Estos cristales llevan acoplados fotomultiplicadores para la conversión del estímulo luminoso en impulso eléctrico y su amplificación.

Existen dos tipos de cámaras PET, las cámaras "PET Dedicadas" diseñadas específicamente para la detección de positrones, y las cámaras PET "De Coincidencia" que son gammacámaras convencionales que han sido adaptadas para obtener imágenes de estos radionúclidos.

La tecnología PET/TC (Tomografía por emisión de positrones – Tomografía axial computarizada) consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo. El primer prototipo PET/TC se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh, en mayo de 1998, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores. El primer PET/TC se comercializó a principios del 2001. La principal motivación para el desarrollo de estos equipos, fue la de obtener una imagen clínica tanto de PET como de TAC, alineadas con precisión, en un mismo tomógrafo. Pero, además, en un estudio PET/TC los datos de la TC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET. De esta manera se consiguió, además, una reducción del tiempo

dedicado al estudio de transmisión, desde 20-30 minutos con una fuente de ^{68}Ge a menos de un minuto en un equipo TAC.

Entre las ventajas de disponer de un equipo híbrido PET/TC y no realizar la fusión de imágenes a partir de programas de co-registro específico, es que con este último pueden surgir diversos problemas:

- Recuperación de las imágenes de los archivos.
- Diferentes equipos con perfiles de camilla distintos, por lo que la posición de los órganos puede variar.
- Intervalo de tiempo transcurrido entre ambas exploraciones.
- Algoritmos de co-registro.
- Incomodidad para el paciente.

Una limitación de la imagen PET es su pobre resolución espacial (en el rango de 9mm, y con la limitación física de 2mm). Por otro lado, la poca diferencia relativa de captación de la ^{18}F -FDG entre los distintos tejidos hace que éstos se diferencien poco entre sí en las imágenes, que se caracterizan por una escasa información anatómica. Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y la permeabilidad tisular.

Por otra parte, las imágenes TC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos recibidos previamente, en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas. El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que corregistra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra. Las características de los equipos PET/TC comercializados en la actualidad, son múltiples, y sus prestaciones dependerán de las aplicaciones a las que se quiera dedicar, siendo los estudios de cuerpo entero en oncología su principal aplicación clínica.

Los datos disponibles en la actualidad indican que la PET/TC es más sensible y específica que cada uno de sus componentes por separado, incluso cuando las imágenes son evaluadas conjuntamente, además la tecnología existente asegura que no se compromete la eficacia clínica de las dos modalidades de imagen⁸⁶. En los últimos 10 años muchos grupos de trabajo han demostrado la mayor sensibilidad de la PET frente a la TAC, datos que se recogen en una exhaustiva revisión realizada por Gambhir⁸⁷. En cuanto a la PET/TC, probablemente el efecto adicional más importante sea el aumento de la especificidad, considerando que el aumento es mutuo ya que la PET también contribuye a la definición de lesiones inespecíficas desde el punto de vista radiológico como pueden ser los ganglios linfáticos de tamaño no claramente patológico (1-2 cm). En un reciente estudio se afirma que en aproximadamente dos tercios de los pacientes con lesiones en la PET los datos de la TAC son necesarios para mejorar la especificidad de los hallazgos⁸⁸.

En términos económicos parece que es una tecnología costo-efectiva, pues disminuye el número de pruebas diagnósticas complementarias, reduce el número de biopsias a ciegas y, además, la corrección de atenuación de la PET se lleva a cabo de forma más breve acortando el tiempo de cada estudio en aproximadamente 25 minutos de exploración (un 25-30% menos que con la corrección por transmisión) lo que permite aumentar el número de exploraciones diarias. Es decir, con un tomógrafo híbrido PET/TC en una jornada de 8 horas se podrían examinar de 16 a 20 pacientes, casi el doble que con la PET sola⁸⁹. En la actualidad, la técnica PET está disponible prácticamente en todas las comunidades autónomas, y se espera que en dos años se duplique el número de centros que dispongan de esta tecnología. Del total de los 45 equipos PET operativos distribuidos por España, actualmente, 24 son equipos híbridos PET/TC (53,3%).

d) FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS PET

La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar *in vivo* diversos procesos

fisiológicos o fisiopatológicos^{90,91}. El número de radiofármacos PET empleados hasta la fecha es muy elevado; no obstante, la mayor parte de ellos se han utilizado en estudios de investigación y a excepción de unos pocos (18FDG, la 18FDOPA, la 11C-metionina, el 15O-agua, y el 13N-amoniaco), no han logrado introducirse en la práctica clínica habitual, si bien muchos de ellos presentan unas características inmejorables para el estudio de múltiples patologías.

Los radiofármacos PET pueden clasificarse en tres grandes grupos.

- a) Sustratos de vías metabólicas.
- b) Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión.
- c) Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.

Para su aplicación *in vivo*, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son:

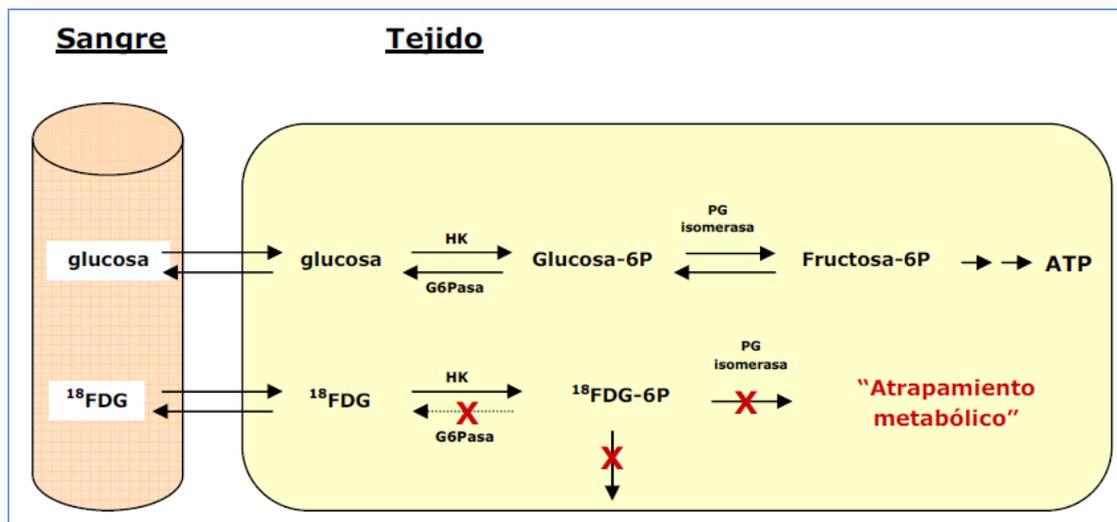
- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para poderlo detectar durante el tiempo que dura la exploración.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

El radiofármaco más utilizado en PET para las aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de 18F, denominado 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG)⁹². El enorme incremento en la utilización clínica de la 18F-FDG se debe, en parte, a su elevada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible con otros radiofármacos de uso clínico.

Tras su administración por vía intravenosa, la 18F-FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada, mediante los

transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y por los transportadores específicos de membrana o GLUT, que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la ^{18}F -FDG se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos⁹⁴ (Figura 1)

Figura 1. Mecanismo de acción de la ^{18}F -FDG (Adaptado de Zierler et al⁹⁴).



Por estas razones, se puede afirmar que la ^{18}F -FDG sufre un «atrapamiento metabólico en la célula» y éste es el fundamento que posibilita su detección. Por tanto, la ^{18}F -FDG es un marcador del metabolismo glicídico celular y no de proliferación celular. La concentración de ^{18}F -FDG en la célula tumoral es un reflejo del aumento de su metabolismo glicídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación⁹³.

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales, una elevada tasa de glicólisis debido a tres factores:

1. Un incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa^{94,95}, los denominados GLUT-1 a GLUT-9, originado por un incremento de la expresión de sus genes.
2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica⁹⁶, entre ellas, la hexokinasa, fosfofructokinasa y la piruvato deshidrogenasa, tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.
3. La degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a CO₂ y H₂O se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico (a pesar de su menor rendimiento energético) se debe fundamentalmente a la velocidad con que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces mayor en la fermentación que en el catabolismo oxidativo. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado.

e) PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN 18F-FDG PET/TC

El protocolo de un estudio en un tomógrafo PET/TC es parecido al protocolo PET estándar. Siendo la mayor diferencia la sustitución del estudio de transmisión con fuentes radiactivas (⁶⁸Ge o ¹³⁷Cs) por otro, empleando los rayos X del tomógrafo TC.

- **PREPARACIÓN DEL PACIENTE**

La preparación del paciente tiene por objetivo la obtención de un estudio de calidad óptima, maximizando la captación del radiofármaco en los órganos o tejidos de interés y reduciendo al mínimo la actividad en el resto del organismo, mejorando así la relación señal/fondo y la calidad de la imagen. Al igual que en el estudio PET, el paciente deberá mantener un ayuno de al menos 6 horas,

una adecuada hidratación, controlar sus cifras de glucemia y se recomienda dar relajantes musculares.

Se administra una actividad alrededor de 370 MBq de ^{18}F -FDG, dependiendo del peso del paciente, de las características del tomógrafo PET y del tiempo de adquisición; permitiéndose la incorporación del radiotrazador durante un periodo de 45 a 60 minutos antes de la realización del estudio⁹⁷.

Un aspecto importante y diferenciador en la preparación del paciente para un estudio en un equipo PET/TC es la instrucción del paciente sobre el protocolo de respiración que deberá seguir durante la realización del estudio TC. No se recomienda la apnea en la adquisición de la TC, sino mantener una respiración superficial durante todo el estudio.

- ***POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE EN EL TOMÓGRAFO***

La sustitución de las fuentes de transmisión por un equipo de rayos X hace necesario que el paciente quite cualquier objeto metálico que porte, así como que coloque los brazos extendidos por encima de la cabeza a fin de evitar artefactos que dificulten la interpretación de las imágenes. La posición debe ser lo más cómoda posible para evitar movimientos involuntarios durante la realización del estudio, lo que llevaría a errores en el corregistro de imágenes PET y TC.

- ***REALIZACIÓN DE UN TOPOGRAMA***

El primer paso de una adquisición en un equipo PET/TC es la realización de un topograma. Esta imagen se obtiene con el tubo de rayos X fijo en una posición, que suele ser anterior, aunque también puede ser posterior, lateral o intermedia. Esta adquisición se realiza con un movimiento continuo de la camilla en un rango predeterminado, con el fin de obtener una imagen anatómica similar a una proyección de rayos X, en la que se aprecian las distintas estructuras, sobre la que el operador definirá la extensión axial del estudio PET/TC en base a la patología del sujeto. El equipo deberá ajustar y mostrar los límites del estudio PET/TC de modo que la adquisición del estudio TC (con movimiento continuo de la camilla) coincida en extensión con la adquisición del PET (con movimiento discreto de la camilla). Dependiendo del

modelo del tomógrafo PET/TC, los campos de visión y, en consecuencia, de formación del imágenes TC y PET pueden ser distintos (50cm para el TAC y 60 para el PET). En esta situación es importante verificar que todas las partes del cuerpo queden dentro de la imagen con menor campo de visión, normalmente el TAC. Es importante corregir esta situación mediante reposicionamiento del paciente para evitar artefactos de “truncación” en las imágenes reconstruidas.

- ***REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO TAC***

Una vez definido el campo axial del estudio PET/TC, la camilla del paciente se mueve automáticamente para iniciar el estudio TAC. Este se realiza de manera estándar con la introducción del protocolo específico de respiración, normalmente respiración superficial, durante la adquisición del TC para hacer coincidir de la mejor manera la imagen del TAC con la del PET.

La duración de la adquisición del TC depende de varios parámetros:

- Extensión de la zona explorada.
- Número de coronas del equipo.
- Velocidad de rotación del tubo.
- Velocidad de traslación de la camilla.

Así, para un estudio de cuerpo completo la duración total del estudio TAC suele ser inferior al minuto; reduciéndose considerablemente el tiempo dedicado al estudio de transmisión respecto a fuentes de ^{68}Ge , que suele ser alrededor de 20-30min.

- ***REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EMISIÓN DEL PET***

Una vez finalizado el estudio TC, la camilla se desplaza para posicionar al paciente en el campo de visión del tomógrafo PET. El operador determina el momento del inicio de la exploración así como la dirección de la camilla durante la exploración, que será caudocraneal cuando se quiera disminuir el artefacto producido por la acumulación del radiofármaco en la vejiga. El estudio de emisión de “cuerpo completo” se realiza adquiriendo los sinogramas o proyecciones en las diversas posiciones de la camilla que cubren el rango explorado por el TC.

El tiempo de adquisición por posición de camilla y el rango explorado determinan el tiempo total de adquisición del estudio de emisión del PET, que dependiendo del equipo utilizado oscila entre los 10 y 30 min. Aunque la calidad de las imágenes mejora con las adquisiciones largas, la información diagnóstica no se compromete con tiempos de adquisición cortos.

- **RECONSTRUCCIÓN DEL ESTUDIO PET**

Las imágenes se reconstruirán utilizando los algoritmos de reconstrucción disponibles en los tomógrafos PET, (reconstrucción iterativa; OSEM: 2 iteraciones, 8 subsets) pero con las correcciones de dispersión y atenuación determinadas a partir de las imágenes del TAC. La reconstrucción de las imágenes del TAC se realiza simultáneamente (en paralelo) a la adquisición del estudio PET. Como el tiempo de reconstrucción de cada corte de TC es inferior a un segundo, las imágenes TAC están disponibles para determinar la corrección de los fotones dispersos y de los factores de corrección de la atenuación durante la adquisición PET de la primera posición de la camilla; de modo que cuando ésta termina, ya están disponibles los FCA (factor de corrección de atenuación). Así, a los pocos minutos de terminar la adquisición de la última posición de la camilla, las imágenes PET ya están reconstruidas y disponibles para su análisis.

f) INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

La evaluación del metabolismo de la 18F-FDG en las imágenes PET se realiza, habitualmente, de forma visual y semicuantitativa.

El análisis visual de las imágenes estáticas adquiridas después de alcanzarse el *plateau* (45–60 minutos), es la más usada en la práctica clínica, identificándose los tumores normalmente como áreas de acumulación aumentada de 18F-FDG. La interpretación de estudios 18FDG-PET debe realizarse siempre de forma visual. La obtención de algún índice semicuantitativo (SUV o standardized uptake value, DUR o differential uptake rate, DAR o differential absorption rate) permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos.

Entre los índices que relacionan la actividad lesional con la dosis inyectada y el peso corporal, el más usado es el SUV (*Standardized Uptake Value*). El SUV fue descrito por Haberkorn⁹³, y se define por el cociente entre la concentración de 18F-FDG en el tumor en mCi/g y la dosis inyectada en mCi dividida por el peso corporal en gramos (figura 2). Es simple, pero dependiente del peso corporal], y puede estar sobreestimado en obesos (98). No toma en cuenta el dinamismo de la captación, ni el tiempo postinyección, ni la proporción entre formas libres y fosforiladas de 18F-FDG. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña, ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos Kim y colaboradores⁹⁹ proponen calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez de a partir del peso.

Figura 2. Cálculo del SUV (Standardized Uptake Value).

$$SUV = \frac{\frac{\text{Dosis administrada corregida por desintegración}}{\text{Actividad en el tumor}}}{\frac{\text{Dosis inyectada al paciente}}{\text{Peso del paciente}}}$$

El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores. Así, la distribución de la 18F-FDG a lo largo del organismo no es homogénea, encontrándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Debido a ello, se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tengan en cuenta estas variaciones, corrigiendo los valores por la superficie corporal o la masa muscular¹⁰⁰. Otros factores a considerar son: el momento en el que se adquiere el estudio, los niveles de glucosa endógenos, el tamaño de la lesión y el tamaño y la ubicación de la región de interés (ROI) sobre el foco. Este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores. Sin embargo, la distinción entre benignidad y malignidad mediante la utilización del SUV (valor de corte de 2,5) u otros índices que relacionan la captación tumoral con la de áreas indemnes, para algunos

autores no es satisfactoria¹⁰¹ ni aporta información adicional a la obtenida mediante el análisis visual¹⁰², por lo que, para realizar con más precisión este diagnóstico diferencial, pueden ser necesarias la cuantificación absoluta o la utilización de otros radiofármacos.

La captación de 18F-FDG varía mucho según la histología de cada tumor, sin embargo, la captación elevada se asocia, generalmente, a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexoquinasas y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico.

No todos los focos que muestran hipercaptación 18F-FDG son de origen canceroso ya que dicha hipercaptación no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado, probablemente con relación al acumulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación como por ejemplo la sarcoidosis o los abscesos^{103,104}.

Por otro lado, podemos encontrar lesiones tumorales que no capten 18F-FDG. Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas, se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena, que compite con la 18F-FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño (inferior a límite de resolución de los sistemas detectores), la composición (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares de tumor (muy diferenciados, bajo grado, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal). En la figura 3, se muestran los principales factores que determinan la captación celular de 18F-FDG.

Figura 3. Factores que influyen en la captación de 18F-FDG**FACTORES HISTOLÓGICOS**

- **Tejido de granulación peritumoral**
- **Masa de células viables**
- **Grado de diferenciación**
- **Origen histológico**
- **Forma de crecimiento**
- **Grado de hipoxia**

FACTORES EXTRÍNSECOS

- **Hiper glucemia**
- **Tamaño de la lesión**
- **Localización**
- **Efecto parcial de volumen**
- **Tratamientos oncológicos**

2.2. Aplicaciones clínicas de la tomografía por emisión de positrones

Las principales aplicaciones clínicas de la PET con 18F-FDG se encuentran dentro del campo de la cardiología, neurología y, sobre todo, de la oncología, que es donde la PET con 18F-FDG ha demostrado su mayor utilidad hasta el momento. Dentro de la oncología la 18F-FDG-PET ha demostrado su utilidad en una serie de situaciones generales que exponemos a continuación¹⁰⁵.

- *Diagnóstico Diferencial Benignidad–Malignidad*

La determinación de la benignidad o malignidad de una lesión tumoral es muy importante, ya que condiciona la actitud diagnóstica y terapéutica. Las técnicas de imagen convencional (radiología convencional, TAC, RM, ultrasonidos) aportan información estructural y morfológica que limita la

capacidad para diferenciar lesiones benignas de malignas. La información metabólica y funcional de la 18F-FDG-PET permite diferenciar lesiones benignas de malignas con una sensibilidad y especificidad muy altas.

- *Estadificación*

La capacidad de la 18F-FDG PET para detectar lesiones malignas en cualquier tejido, órgano, o localización, unido a que es un estudio de cuerpo completo, hace que esta técnica sea de gran utilidad, obteniendo una estadificación precisa en un solo estudio de cuerpo completo de forma no invasiva y en un tiempo reducido.

- *Localización del Lugar Óptimo para Biopsia*

Las lesiones tumorales, tanto primarias como secundarias, no son biológicamente homogéneos, ya que puede haber zonas de mayor densidad y vitalidad celular, y otras zonas de necrosis, quísticas, o de crecimiento limitado. La 18F-FDG-PET podría ayudar a definir el lugar idóneo para la toma de biopsia.

- *Predicción del Grado de Malignidad y Pronóstico*

El grado de malignidad de los tumores en ocasiones es un dato que determina el tratamiento a aplicar y aporta información pronóstica. Se ha observado que la captación de 18F-FDG está en relación con el grado de malignidad, por lo que la información suministrada por la 18F-FDG PET podría permitir modular el tratamiento y conocer el pronóstico.

- *Evaluación de la Respuesta al Tratamiento*

Los tratamientos habitualmente empleados en oncología son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Las técnicas de imagen morfológicas (TC, RM), pueden tardar meses en demostrar variaciones en el tamaño de los tumores. En cambio, la información funcional y metabólica suministrada por la 18F-FDG-PET puede indicar la respuesta metabólica del tumor a la terapia precozmente, prediciendo la eficacia o ineficacia del mismo y la necesidad o no de optar por otra alternativa terapéutica.

- *Estudio de la Naturaleza de una Masa Residual*

La 18F-FDG-PET puede detectar tumor viable, metabólicamente activo, y ser de gran utilidad clínica frente a las técnicas de imagen morfológicas que en ocasiones no pueden diferenciar la fibrosis de la existencia de tumor residual.

- *Diferenciación de Recurrencia y Necrosis*

Al igual que en el apartado anterior de valoración de masa residual, la 18F-FDG-PET aporta información funcional y metabólica que es muy útil en la diferenciación de tumor recurrente de tejido fibrótico, situación que las técnicas morfológicas encuentran insalvable.

- *Detección de recurrencia*

La sospecha de recurrencia se fundamenta habitualmente en hallazgos clínicos, bioquímicos, o en una elevación de marcadores tumorales; ante esta situación, es esencial confirmar la recurrencia y detectar dónde se localiza. Esto no es fácil y puede requerir numerosas exploraciones; la 18F-FDG-PET puede aportar esta información de forma rápida y precisa.

- *Planificación y delimitación de los volúmenes de irradiación*

La nueva incorporación de los equipos híbridos 18F-FDG-PET/TC pueden delimitar de manera más exacta los campos de irradiación al área metabólicamente activa, disminuyendo el volumen a irradiar y los efectos nocivos sobre áreas sanas.

- *Localización de un tumor primario desconocido y la detección de un segundo primario*

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud aprobó en Mayo del 2002 la prestación de las exploraciones 18F-FDG-PET en una serie de situaciones oncológicas bien definidas y dentro del denominado "Uso Tutelado".

Las indicaciones aprobadas en España coinciden en parte con las que reembolsa Medicare (programa de seguro de salud del gobierno de los Estados Unidos) en USA, pero son más restrictivas.

En Julio de 2009 se ha publicado un Real Decreto (1015/2009, de 19 de junio) en el Boletín Oficial del Estado (BOE) por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, en el cual se permite la utilización de aquellos radiofármacos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, a juicio del médico y con la única limitación de tener que pedir en consentimiento informado.

2.3. Tomografía por emisión de positrones en el carcinoma diferenciado de tiroides

En los últimos años se ha introducido el uso de ^{18}F -FDG PET/TC en el seguimiento del CDT. Así, según la guía publicada por la ATA en el año 2009⁴³, la aplicación clínica primaria de la ^{18}F -FDG PET/TC en el manejo del CDT ha sido localizar la enfermedad en pacientes con tiroglobulina positiva (>10 ng/ml) y RCT negativo. En estos pacientes, se observa el fenómeno descrito como “flip-flop”, cuando las células tumorales captan yodo, no captan ^{18}F -FDG y viceversa. Esta situación se asocia también con la histología tumoral, de tal forma que cuanto más indiferenciado sea el cáncer de tiroides mayor metabolismo de ^{18}F -FDG va a presentar, por lo tanto la sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET/TC disminuye en los carcinomas altamente diferenciados^{106,107}. El impacto de esta técnica, en pacientes bioquímicamente curados, en la supervivencia o en la progresión libre de enfermedad, todavía, no está claro.

Su principal papel clínico ha sido la detección de enfermedad residual o recurrente no ávida por el radioyodo, pero, además, la ^{18}F -FDG PET/TC proporciona información sobre la biología y el pronóstico del cáncer de tiroides que contribuye a la estratificación del riesgo, sobretudo en patologías más agresivas (por ejemplo, cáncer de células de Hürthle y el cáncer anaplásico de tiroides). En comparación con el radioyodo (que es más ávido por el tejido tiroideo normal) la captación de la ^{18}F -FDG es más probable por el tejido tumoral debido a la mayor tasa metabólica del tejido tumoral y de las metástasis con respecto al tejido normal.

La guía ATA de 2009⁴³, establece los diferentes usos clínicos adicionales de la 18F-FDG PET, a parte del ya conocido (Tg detectable y RCT sin evidencia de enfermedad), en función de la experiencia de los expertos:

- Estadificación inicial y seguimiento de pacientes de alto riesgo con carcinoma de tiroides pobremente diferenciado que es improbable que concentren yodo y que identifique la enfermedad.
- Estadificación inicial y seguimiento de carcinoma de células de Hürthle metastático o invasivo.
- Función pronóstica en pacientes con metástasis a distancia conocidas.
- Herramienta de selección para identificar los pacientes que con menor probabilidad van a responder a un tratamiento con radioyodo adicional.
- Medida de respuesta postratamiento tras la radioterapia, resección quirúrgica, embolización o terapia sistémica.

Es importante conocer que la sensibilidad de la 18F-FDG PET/TC varía en función de los valores de Tg que presenten los pacientes; de tal forma, que ante valores de Tg inferiores a 5 ng/ml la sensibilidad es del 60% y esta se incrementa hasta el 72% con valores por encima de 10 ng/ml^{80,108}.

La introducción de la 18F-FDG PET/TC en el algoritmo de seguimiento de estos pacientes ha supuesto un cambio en el manejo terapéutico en un 44% de los mismos⁸⁰.

A pesar de los beneficios de la 18F-FDG PET en pacientes con sospecha de enfermedad recurrente, y las nuevas mejoras con 18F-FDG PET/TC, se han observado falsos positivos relacionados con patologías infecciosas, inflamatorias, tratamientos previos como la cirugía o radioterapia. Por ello, los resultados de la 18F-FDG PET/TC deben ser considerados en el contexto clínico, siendo necesario, en algunos casos la confirmación histológica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La 18F-FDG PET/TC realizada en el seguimiento inicial, es decir, a los 3-6 meses después de la terapia ablativa con radioyodo es capaz de detectar de forma precoz la enfermedad recurrente o metastásica en pacientes con CDT de alto/intermedio riesgo de recurrencia y por tanto condicionar la actitud terapéutica y re-estratificación dinámica del riesgo a lo largo del seguimiento.

Objetivo general

- Evaluar la eficacia de la 18F-FDG PET/TC en la detección precoz de la recurrencia y enfermedad metastásica en el seguimiento inicial de los pacientes con CDT de alto/intermedio riesgo de recurrencia.

Objetivos específicos

- Estudiar los principales factores de riesgo asociados con hallazgos positivos en la 18F-FDG PET/TAC.
- Evaluar los parámetros de validez diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC en la detección de la recurrencia y de la enfermedad metastásica, realizada en el de forma precoz seguimiento de los pacientes con CDT de alto/intermedio riesgo de recurrencia.
- Estudiar la influencia de las cifras de tiroglobulina estimulada en la sensibilidad y especificidad de la 18F-FDG PET/TC.
- Determinar el impacto de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC en la estadificación y manejo terapéutico de los pacientes.
- Analizar la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en la re-estratificación dinámica del riesgo.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Pacientes

1.1. *Ámbito geográfico*

Área de cobertura del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Se trata de un hospital de tercer nivel, centro de referencia en tratamiento y seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides en Andalucía oriental.

1.2. *Ámbito temporal*

Los participantes del este estudio fueron seleccionados en el periodo comprendido entre Junio de 2007 y Diciembre de 2013. En este periodo fueron remitidos 890 pacientes con CDT para la terapia ablativa con radioyodo como parte del tratamiento.

1.3. *Poblaciones de estudio*

POBLACIÓN DIANA: los pacientes con CDT que fueron remitidos al Servicio de Medicina Nuclear para terapia ablativa con radioyodo después de la tiroidectomía total o casi total.

POBLACIÓN ELEGIBLE: pacientes pertenecientes a la población diana que, durante el periodo de estudio, cumplieron criterios de riesgo de recurrencia intermedio-alto. En total hemos seleccionado 81 pacientes con criterios de intermedio-alto riesgo de recurrencia, a los que se les realizó un estudio con 18-FDG PET/TC.

Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de CDT.
- Pacientes intervenidos mediante tiroidectomía total o casi total.
- Pacientes con intermedio-alto riesgo de recidiva.

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes de bajo riesgo de recidiva.
- Pacientes con Diabetes Mellitus mal controlada o cifras de glucemia elevadas en el momento de la prueba.
- Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o proceso inflamatorio concomitante.

Flujo de pacientes: El flujo asistencial de los pacientes incluidos en el estudio se ha realizado en función de su llegada a nuestra Unidad procedentes de las consultas de Cirugía General o Endocrinología del área de referencia para recibir el tratamiento ablativo con ^{131}I . Posteriormente son remitidos nuevamente para la realización del seguimiento mediante RCT con ^{131}I y valores séricos de Tg estimulada.

1.4. Muestreo

La cohorte prospectiva se ha seleccionado mediante reclutamiento secuencial siguiendo el orden de llegada al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

No se ha realizado aleatorización, de modo que han sido incluidos todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

2. Métodos

2.1. *Diseño*

El diseño del estudio corresponde a un estudio observacional, longitudinal y prospectivo.

El protocolo de estudio ha incluido para todos los pacientes:

- Historia clínica.
- Determinaciones hormonales.
- Dosis ablativa de ^{131}I y posterior RCT postablación.
- Realización de un estudio PET/TC con 18F-FDG.
- Determinación de tiroglobulina en tratamiento hormonal sustitutivo y ecografía cervical.
- RCT al año de la terapia ablativa.

2.2. *Variables del estudio*

2.2.1. *Variables clínico-demográficas*

- Sexo.
- Edad en años.
- Factores de riesgo asociados al CDT.
- Historia familiar de patología tiroidea.
- Antecedentes personales de patología tiroidea.

2.2.2. *Variables histológicas del tumor*

- Tamaño tumoral en centímetros.
- Tipo histológico y variante.
- Presencia de invasión vascular.
- Presencia de invasión capsular.
- Afectación linfática.

2.2.3. Variables analíticas

Se realizaron determinaciones séricas de TSH, FT4, Tg y AbTg, basales (antes de estimular la TSH), el día de administración de la dosis de ¹³¹I (día 2) y cuando se realizó el RCT (día 5).

- **TSH:** 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.
- **Tiroxina libre (FT4):** la medición de los niveles de tiroxina libre se realizaron mediante una técnica de procedimiento inmuno-radiométrico (RIA-gnost® FT4; Cis bio internacional) con valores normales entre 0.7-1.8 ng/ml.
- **Tiroglobulina (Tg):** 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 0.1 ng/mL. Consideramos como resultados negativos para la detección de enfermedad los valores inferiores a 1 ng/ml.
- **Ac antitiroglobulina (AbTg):** el análisis de anticuerpos anti-tiroglobulina se realizó con una técnica de inmunoensayo de alta sensibilidad (TGAb IRMA; Biocode, Belgium) siendo la detección mínima de 0.35 ng/ml. Hay que tener en cuenta que un valor significativo de los anticuerpos antitiroglobulina (>100) hacen que la determinación de la Tg sea poco fiable.

2.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento inicial: Cirugía y Ablación con radioyodo

A) CIRUGÍA:

- Tipo de tiroidectomía
- Tipo de vaciamiento ganglionar

Todos los pacientes fueron tratados con tiroidectomía total o casi total. Se realizó vaciamiento ganglionar de los compartimentos cervicales

- Determinación y monitorización de los niveles basales y post-estímulo de: la LT4, TSH, Tg y AbTg.
- Realización de un RCT con ^{131}I posterior al tratamiento ablativo y en el seguimiento anual al que son sometidos los pacientes.

Protocolo de estimulación de la TSH: Previo a la administración de la dosis terapéutica de ^{131}I se deben conseguir valores elevados de TSH, superiores a 30 mU/l, ello se puede conseguir mediante dos métodos:

1. *Estimulación con privación hormonal:* durante cuatro semanas previas a la administración de la dosis de ^{131}I , para tratamiento o rastreo corporal, se inicia una dieta pobre en yodo, se suprime la dosis de hormona tiroidea (T4) que se encuentren tomando y reciben tratamiento con triotironina (T3) en las dos primeras semanas, con la consecuente posibilidad de aparición de síntomas derivados de esta situación de hipotiroidismo transitorio.
2. *Estimulación con rhTSH:* para lo que se emplea la administración exógena de rhTSH (Thyrogen®). Tras la obtención del consentimiento informado de los pacientes, se realiza el protocolo estándar de administración de tirotropina recombinante, previo a la administración de la dosis ablativa y al RCT, que consta:

- Día 1: se reconstruye el vial de Thyrogen® (0,9 mg polvo para solución inyectable) con 1,2 ml de agua para inyección, se extrae 1 ml y se administra mediante una inyección vía intramuscular.
- Día 2: se siguen los mismos pasos que el día anterior.
- Día 3: administración de la dosis correspondiente de ^{131}I .

Con este método los pacientes no precisan suspender el tratamiento hormonal, por lo que continuaron con las dosis de hormona T4 pautadas por el especialista en endocrinología durante todo el procedimiento.

Dosis ablativa de ^{131}I

- *Administración de la dosis de ^{131}I :* Los pacientes mantuvieron una dieta baja en yodo durante las 2 semanas previas a la administración de la dosis de ^{131}I , manteniéndose hasta el día de la administración de

la dosis de ^{131}I . Tras la estimulación de la TSH, como se ha referido previamente se administró una cápsula con la dosis terapéutica de ^{131}I .

Las dosis de ^{131}I administradas son fijas, con un rango entre los 100-200 mCi (3.7-7.4 GBq):

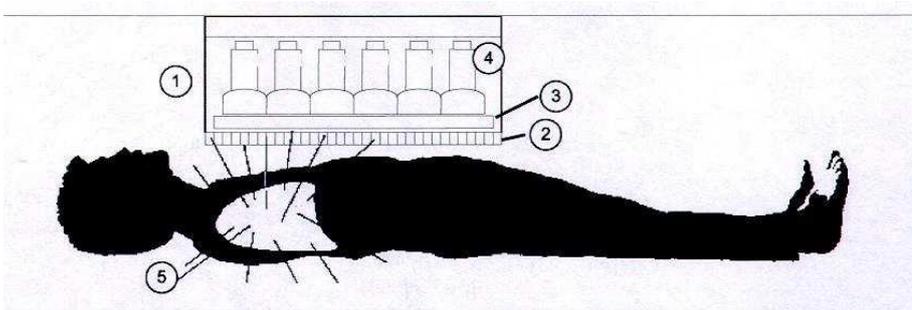
- 100 mCi (3.7 GBq) cuando la enfermedad se encuentra limitada al lecho tiroideo.
- 120 mCi (4.4 GBq) cuando existe afectación ganglionar.
- 200 mCi (7.4 GBq) cuando se detecta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes presentaron unas cifras de TSH ≥ 55 mcUI/ml en el momento de la administración de la dosis de ^{131}I .

Rastreo corporal con ^{131}I

- *Instrumentación:* El RCT de los pacientes se realizó con una gammacámara SYMBIA T2 (Siemens, Inc Knoxville, TN). El sistema detector consta de un cristal de centelleo de yoduro sódico (INa), que presenta un campo útil de visión en el plano transaxial de 402 mm x 558 mm y un TC helicoidal de 16 cortes integrado (120kV, 3 mm slice). Se empleó el colimador de alta energía propósito general (High Energy General Propose). Ver figura 5.

Figura 5. Esquema del sistema detector de la gammacámara



1-Detector, 2-Colimador, 3-Cristales de centelleo de INa, 4-Tubos fotomultiplicadores, 5-Fotones gamma.

- *Protocolo de adquisición de imágenes:* El RCT se realizó a los 3-4 días tras la administración de la dosis terapéutica de ^{131}I , así como las imágenes planares y la tomografía por emisión de fotón único-Tomografía computerizada (SPECT/TC) en los casos necesarios. En el caso del RCT, la adquisición de las imágenes se realizó con el paciente en decúbito supino sobre la camilla de la gammacámara, con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo. El área de exploración incluía desde la cabeza hasta la región inguinal (incluida la vejiga urinaria). Para ello se realizó un rastreo corporal total hasta la región inguinal con proyecciones en anterior y posterior. La adquisición del estudio SPECT/TC se obtuvo mediante el modo step-and-shoot (paso a paso), con una órbita no circular, y un tiempo de 30 a 60 segundos por imagen. Los datos de la TC fueron utilizados, además de para la obtención de la información anatómica, para la corrección de la atenuación.
- *Interpretación de las imágenes:* La información obtenida del RCT se analizó mediante la valoración visual de las mismas. Se consideraron patológicas todas las imágenes hipercaptantes que no fueran atribuibles a hallazgos de carácter fisiológico o contaminación externa. En los casos en los que se consideró necesario se completó el estudio mediante la adquisición de imágenes planares adicionales y/o SPECT/TC de la región a estudio. Consideramos que el RCT postablación fue positivo cuando se visualizaron focos de captación sugerentes de la presencia de afectación neoplásica (cervical y/o a distancia) y negativo cuando no se visualizó ninguna captación del trazador sugerente de afectación neoplásica.

2.2.5. Hallazgos de la 18F-FDG PET/TC.

A todos los pacientes se les realizó el estudio 18F-FDG PET/TC de forma precoz, es decir, entre los 3 y 6 meses posteriores a la tiroidectomía total.

- *Preparación:* La preparación para la exploración consistió en ayuno de seis horas y no realizar ejercicio físico en las horas previas a la realización de la misma. Se aconsejó mantener una buena hidratación mediante la ingesta de abundante líquido por vía oral en las horas previas al estudio. El estudio se realizó previa determinación de la glucemia, siendo recomendable su realización cuando los niveles de glucosa son inferiores a 150mg/ml. Posteriormente se administró una dosis oral de 5 mg de diazepam.
- *Instrumentación:* El estudio 18F-FDG-PET/TC se realizó en un equipo híbrido PET/TC (Siemens Biograph 16, Knoxville, Tennessee). La dosis de 18F-FDG se estimó en función del peso corporal (oscilando entre 3.7 MBq/kg peso) y se administró por vía intravenosa, tras canalización de una vía periférica, para evitar la extravasación de la dosis y permitir la hidratación del paciente mediante infusión de unos 250cc de suero salino.
- *Protocolo de adquisición:* La adquisición de imágenes se realizó a los 50-60 minutos después de la inyección, tiempo necesario para una correcta metabolización de la FDG y captación por parte de las células tumorales. A todos los pacientes se les realizó una exploración corporal que incluía desde la base del cráneo hasta el tercio superior del muslo adquiriendo el estudio a tres minutos por paso de camilla (3 min/bed). La reconstrucción de los datos obtenidos se realizó siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa, concretamente la técnica *Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)* utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets. Los datos de la TC fueron utilizados, además de para la localización anatómica, para la corrección de la atenuación.
- *Interpretación de las imágenes:* Para una adecuada interpretación de los estudios cada exploración fue evaluada de forma visual, incluyendo la imágenes de emisión sin corrección de atenuación, y semicuantitativa por dos médicos nucleares experimentados.

- Análisis Cualitativo o Visual: Se consideraron patológicos aquellos focos de hipercaptación del trazador asimétricos que no fueran atribuibles a hallazgos de carácter fisiológico. Se analizó la presencia de actividad relevante a nivel cervical, y la visualización de las imágenes de fusión PET/TC permitió la correlación de los hallazgos funcionales con las alteraciones estructurales. Cualquier lesión hipermetabólica focal y asimétrica, detectada en el resto del organismo fue considerada a priori como probable lesión tumoral maligna, prestando especial atención a aquellos órganos donde son más habituales las metástasis de carcinoma tiroideo como el pulmón o el hueso.
- Análisis Semicuantitativo: El grado de captación de la zona problema, se determinó mediante el cálculo del índice SUV (*Standard Uptake Value* ó valor de captación estandarizado) de la región de interés (ROI) en relación a la dosis inyectada y al peso del paciente.

Consideramos que el estudio 18F-FDG PET/TC fue **positivo** cuando detectó la presencia de afectación neoplásica (cervical y/o a distancia) y **negativo** cuando no se visualizó ninguna captación del trazador sugerente de afectación neoplásica.

- *Confirmación de los resultados:* Los métodos de confirmación aplicados para verificar los resultados de la 18F-FDG PET/TC fueron:
 - Los hallazgos de la anatomía patológica en aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente.
 - La confirmación con otros métodos diagnósticos de imagen convencional (ecografía, TC y RM).
 - Seguimiento de al menos 12 meses tras la realización de la 18F-FDG PET/TC con determinación de tirglobulina estimulada, ecografía cervical y RCT de control anual.

Los resultados del estudio 18F-FDG PET/TC se clasificaron como verdaderos positivos (VP) cuando se confirmaron los hallazgos descritos mediante los métodos de confirmación previamente mencionados; verdaderos negativos

(VN) cuando la 18F-FDG PET/TC no mostró hallazgos patológicos y no se evidenció enfermedad en el seguimiento posterior; falsos negativos (FN) en los casos en los que la 18F-FDG PET/TC fue negativa y se detectaron lesiones tumorales por otros métodos confirmándose su malignidad, mientras que se consideraron resultados falsos positivo (FP) los casos en los que la 18F-FDG PET/TC mostró hallazgos patológicos que no se confirmaron posteriormente.

2.2.6. Estadificación inicial y grupo de riesgo.

- **Clasificación TNM:** tras los resultados del RCT postablación utilizamos la clasificación TNM de la AJCC⁶¹ (7ª ed) para la estadificación inicial de los pacientes. Así determinamos el estatus T, N y M en base a la siguiente clasificación⁶¹ (Tabla 5):

Tabla 5. Clasificación TNM de la AJCC⁶¹

T (Tumor primario):

- Tx: no se puede determinar
- T0: Tumor no palpable
- T1: Tumor ≤ 2cm
 - T1a ≤ 1 cm
 - T1b 1-2 cm
- T2: Tumor 2 - 4 cm
- T3: Tumor > 4 cm limitado al tiroides
- T4: Invasión local extratiroidea
 - T4a: moderadamente avanzado (tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago, nervio recurrente)
 - T4b: enfermedad muy avanzada (invasión fascia prevertebral o de vasos mediastínicos)

N (Adenopatías):

- Nx: no evaluable
- N0: No adenopatías
- N1a: Adenopatías en nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos)
- N1b: Adenopatías laterales cervicales uni o bilaterales, contralaterales, retrofaríngeos o mediastínicos superiores

M (Metástasis a distancia):

- M0: No metástasis
- M1: Presencia de metástasis

- **Estadio según la AJCC⁶¹:** Del mismo modo y, en base a la anterior clasificación determinamos el estadio de la AJCC (Tabla 6):

Tabla 6. Estadios según la 7^a edición de la AJCC

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	T4a	N0-1a	M0
IVa	T1-3	N1b	M0
IVb	T4b	Cualquier N	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier	M1

- **Grupo de riesgo según los criterios de la ATA⁴³:** tras los hallazgos del RCT postablación, en base a las recomendaciones de de la *American Thyroid Association* (ATA) los pacientes se clasificaron en bajo, intermedio o alto riesgo de recurreica según los siguientes criterios:

a) **Bajo riesgo:** No presentan metástasis locales o a distancia, todo el tumor macroscópico ha sido resecado, no hay invasión tumoral de los tejidos locorregionales, el tumor no presenta una histología agresiva o invasión vascular y no se evidencian captaciones patológicas de ¹³¹I fuera del lecho tiroideo en el RCT posttratamiento.

b) Riesgo intermedio: Pacientes con bajo riesgo de recurrencia pero con elevado riesgo tumoral o viceversa. Presentan invasión microscópica del tumor en el tejido peritiroideo en la cirugía inicial, metástasis en ganglios cervicales o captación de ^{131}I fuera del lecho tiroideo tras la ablación y tumor con histología agresiva o invasión vascular.

c) Riesgo elevado: Invasión macroscópica del tumor, resección tumoral incompleta, metástasis a distancia o Tg elevada con un valor superior a lo esperado en un RCT pos-tratamiento.

2.2.7. Variables relacionadas con el seguimiento

- **Tiroglobulina en tratamiento hormonal sustitutivo:** durante el seguimiento posterior, a los 6 meses del tratamiento ablativo con ^{131}I , se realizó la determinación de la tiroglobulina sin estímulo de la TSH (Tg “on), de los Ac antiTg así como de la TSH y tiroxina libre.
- **Ecografía cervical:** así mismo, a los 6 meses del seguimiento se realizó una ecografía cervical de control, considerándola negativa cuando no se evidenciaban tejido tiroideo residual ni adenomegalias de tamaño significativo o características de malignidad.
- **RCT de control anual:** se utilizó el mismo protocolo de estímulo de la TSH que en la terapia ablativa (deprivación hormonal o rhTHS). La dosis administrada de ^{131}I fue de 4 mCi (138 MBq) en disolución oral. Tanto la preparación, adquisición como la interpretación de los hallazgos se realizó de modo similar al RCT obtenido postablación.
- **Tiroglobulina estimulada al año:** el día de la administración de la dosis diagnóstica del ^{131}I en el RCT anual (momento de máximo estímulo de la TSH) se realizó la determinación analítica de la TSH, tiroglobulina (Tg off) y Ac antiTg.

2.2.8. Impacto terapéutico

- **Clasificación del impacto de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC en la actitud terapéutica según los criterios modificados de Hicks¹¹⁰:** el impacto terapéutico de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC se determinó de acuerdo con los criterios modificados de Hicks, previamente publicados:
 - **Impacto alto:** cuando se cambió la intención de tratamiento o la modalidad de tratamiento (por ejemplo, de tratamiento con ¹³¹I a cirugía).
 - **Impacto moderado:** cuando no se modificó la modalidad ni la intención de tratamiento, pero sí la forma de llevarlo a cabo (por ejemplo, los casos en que la 18F-FDG PET/TC evitó la realización de otros métodos diagnósticos para localizar enfermedad tumoral).
 - **Impacto bajo:** cuando los resultados de la 18F-FDG PET/TC no indicaban la necesidad de realizar ningún cambio en el manejo del paciente.
 - **Sin impacto:** cuando la decisión de tratamiento estaba en conflicto con la estadificación por 18F-FDG PET/TC y a pesar de ello la 18F-FDG PET/TC no fue tomada en cuenta para decidir la conducta terapéutica. Cuando toda la información disponible llevara a descartar como inapropiada la información suministrada por la 18F-FDG PET/TC.

2.2.9. Estratificación dinámica del riesgo

- **Respuesta al tratamiento al año de la dosis ablativa de 131I según los criterios de Tuttle and cols¹¹¹:** En base a los criterios de Tuttle et al¹¹¹, clasificamos la respuesta al tratamiento inicial (cirugía y terapia ablativa con ¹³¹I) al año en excelente, aceptable o incompleta. La respuesta fue clasificada como excelente cuando la Tg en tratamiento hormonal sustitutivo y Tg estimulada era indetectable junto con Ac antiTg negativos, no se evidenciaba enfermedad estructural en la

ecografía cervical ni otras técnicas de imagen y el RCT anual no presentaba captaciones sugerentes de enfermedad ávida por el radioyodo. La respuesta se consideró aceptable, cuando la Tg en tratamiento era detectable pero inferior a 1 ng/ml, o la Tg bajo estímulo de la TSH a pesar de ser detectable era inferior a 10 ng/ml pero no se evidenciaba enfermedad estructural ni ávida por radioyodo en las técnicas de imagen y RCT anual respectivamente. Finalmente, la respuesta fue incompleta cuando la Tg “on” era igual o superior a 1 ng/ml, la Tg “off” superior o igual a 10 ng/ml y/o se evidenciaba enfermedad ávida por radioyodo en el RCT o enfermedad estructural en las técnicas de imagen convencionales (ECO, TC o RM). (Tabla 7)

Tabla 7. Estratificación dinámica del riesgo del CDT. Respuesta al tratamiento (Adaptada de Tuttle et al¹¹¹)

	Respuesta Excelente	Respuesta Aceptable	Respuesta Incompleta
Tg “on”	Indetectable	Detectable pero < 1 ng/mL.	≥ 1 ng/mL
Tg “off” (estimulada)	indetectable	< 10 ng/mL	≥ 10 ng/mL
Ab-Tg	Negativos	Negativos o en descenso	Estables o en aumento
Ecografía cervical	No evidencia de enfermedad	Sin cambios específicos en lecho tiroideo	Evidencia de recurrencia o persistencia de enfermedad en lecho tiroideo o adenopatías cervicales (>1 cm)
RCT diagnóstico	No evidencia de enfermedad ávida por radioyodo	No evidencia de enfermedad ávida por radioyodo	Persistencia o recurrencia ávida por radioyodo
Técnicas de imagen convecional (TC o RM)	No evidencia de enfermedad	Sin cambios específicos	Presencia de enfermedad estructural

Tg: tiroglobulina, RCT: rastreo corporal total; TC: tomografía axial computerizada, RM: resonancia magnética.

Noae: tabla adaptada de Tuttle et al. Follow up approaches in thyroid cancer: Risk adapted paradigm. *Endocrinol Metabolism Clin N Am.* 2008; 37: 19-35.

2.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, Chicago, EEUU).

Para variables continuas se evaluó si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se emplearon medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar, rango) para variables continuas y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas.

Las diferencias para las variables de interés entre grupos de comparación se realizaron mediante el test de la *t* de Student para dos muestras independientes y el test de la U de Mann-Whitney en el caso de variables continuas, mientras que para las variables categóricas se utilizó el test de la Chi Cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher.

Cuando el tamaño de muestra fue mayor que 30 se aplicaron pruebas para variables normales con independencia de sus características mediante la aplicación del Teorema Central del Límite.

Todos los test estadísticos se realizaron a doble cola. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

La evaluación de la validez de la ^{18}F -FDG PET/TC 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 al¹². Así pues, valoramos la capacidad de la prueba 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 proporción de pacientes afectados de la patología estudiada que da resultados positivos en la prueba. La especificidad (E) es la proporción de pacientes que no padecen la patología y en los que la prueba ha sido negativa. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de no tener la enfermedad en un paciente con un resultado negativo de la prueba. El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad un paciente con un resultado positivo de 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 8. Análisis de la validez de la prueba según la MBE*

		Presencia de enfermedad		
		Presente	Ausente	Totales
Resultado de la prueba diagnóstica	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 al¹¹²)

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) = $S / (1 - E)$

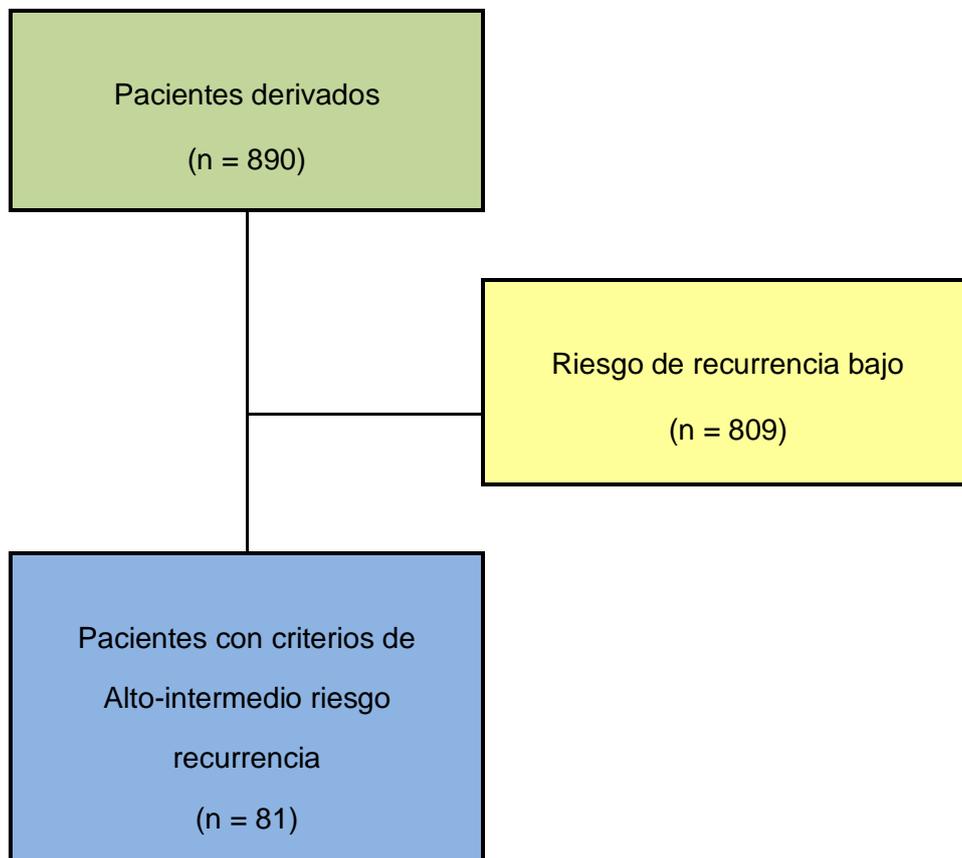
Cociente de probabilidad negativo (CPN) = $(1 - S) / E$

RESULTADOS

1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se estudiaron de forma prospectiva, entre Junio de 2007 y Diciembre de 2013, a 890 pacientes con CDT, procedentes de nuestra área de referencia que habían sido derivados para la administración de terapia ablativa de restos tiroideos con ^{131}I tras la tiroidectomía total. De ellos, seleccionamos a 81 pacientes que cumplían criterios de riesgo intermedio o alto de recurrencia según la guía de la ATA y se les realizó un estudio PET/TC con 18F-FDG. (Figura 6)

Figura 6. Diagrama CONSORT de flujo de pacientes.



2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características basales de la población de estudio se muestran en la tabla 9.

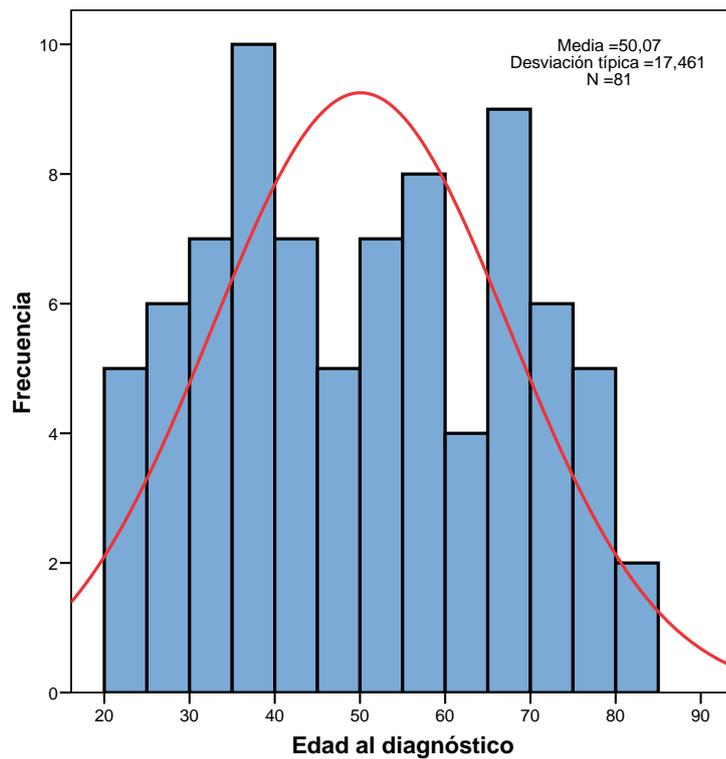
2.1. *Edad y sexo*

Se incluyeron 81 pacientes con CDT con riesgo intermedio-alto de recurrencia a los que se les realizó un estudio 18F-FDG PET/TC en el seguimiento inicial, es decir en los primeros seis meses tras la terapia ablativa con ¹³¹I.

Todos los pacientes procedían del área sanitaria de referencia de nuestro hospital que incluye a pacientes derivados del Hospital Torrecárdenas de Almería y de los hospitales universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada. De los 81 pacientes incluidos en el estudio, 47 (58%) pertenecen Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 19 (23.5%) proceden del H.U. San Cecilio y 15 (18.5%) del H. Torrecardenas.

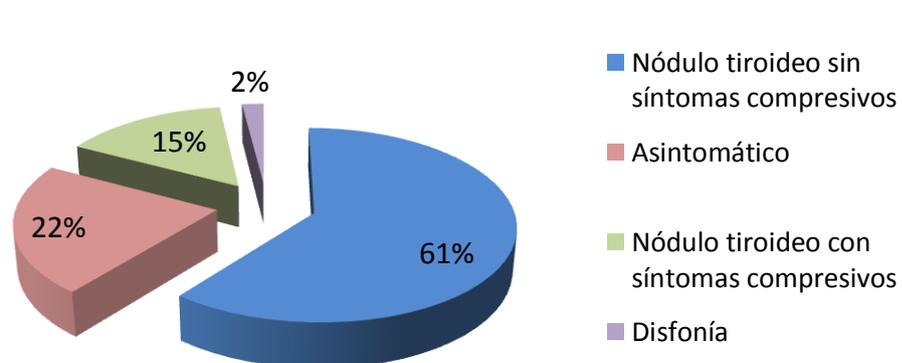
La población de estudio está constituida por 56 mujeres (69.1%) y 25 varones (30.9%).

La edad media al diagnóstico de la población de estudio fue de 50 años (media de 50.1 y desviación típica de 17.5), con un mínimo de 20 años y un máximo de 85 años. En la figura 7 se muestra la distribución de la población en decenios.

Figura 7. Distribución de la población por decenios de edad

2.2. Presentación clínica

El síntoma más frecuente, y principal motivo de consulta, en nuestra población de estudio fue el nódulo tiroideo sin sintomatología compresiva asociada, que se presentó en el 61.1% de los casos seguido de la ausencia de síntomas en el 22.2% y el bocio nodular con sintomatología compresiva en el 15.3% (Figura 8)

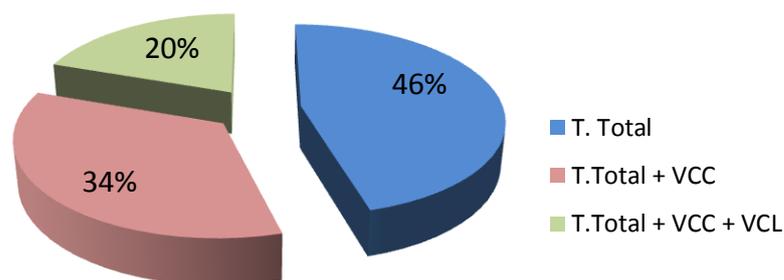
Figura 8. Sintomatología inicial

2.3. *Tratamiento inicial: cirugía y terapia de ablación de restos con ¹³¹I*

Todos los pacientes de la población de estudio fueron sometidos a cirugía mediante tiroidectomía total salvo en dos casos que fue casi total, sin vaciamiento ganglionar en 37 (45.7%) casos, con vaciamiento ganglionar del compartimento cervical central en 28 (34.6%) casos y vaciamiento cervical central y lateral en 16 (19.7%) casos. (Figura 9)

De igual modo, todos los pacientes recibieron tratamiento ablativo de restos tiroideos con ¹³¹I en los tres primeros meses tras la cirugía. La dosis media administrada de ¹³¹I fue de 114.2 ± 4.1 mCi (4225.4 ± 891.7 MBq). En el momento de la administración de la cápsula de ¹³¹I, los valores medios de TSH eran de 80.8 ± 51.9 mcUI/ml, con un valor mínimo de 32.6 y un máximo de 358 mcUI/ml, mientras que la mediana de la tiroglobulina estimulada en ese momento, fue de 5.32 ng/ml con un rango que oscila entre 0.01 y 37635 ng/ml. En 6 (7.4%) casos los anticuerpos antitiroglobulina fueron positivos mientras que en los 75 (92.6%) casos restantes fueron negativos.

Figura 9. Tipo de tratamiento quirúrgico



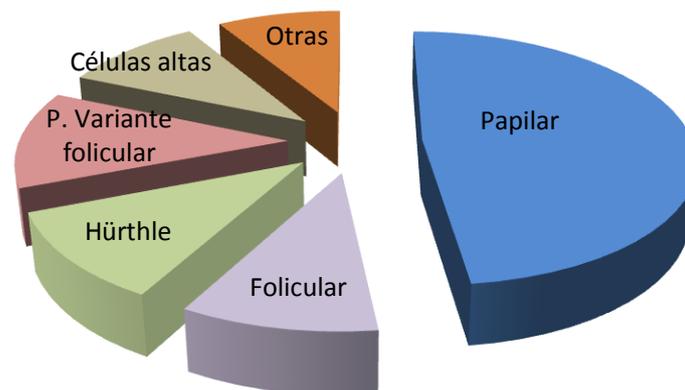
T. total: tiroidectomía total, VCC: vaciamiento cervical del compartimento central. VCL: vaciamiento cervical del compartimento lateral.

2.4. *Tamaño tumoral y características histológicas*

El **tamaño tumoral** medio fue de 3.4 ± 1.8 cm, con un tamaño mínimo de 0.8 cm y máximo de 9.5 cm.

La **variante histológica** más frecuente fue el carcinoma papilar clásico, que estaba presente en 39 (48.1%) pacientes, seguida del subtipo papilar variante folicular en 10 (12.3%) casos, el carcinoma de Hürthle en 9 (11.1%), la variante folicular y células altas en 8 (9.9%) casos cada una, variante sólida en 5 (6.2%) y esclerosante difusa en 2 (2.5%) casos. (Figura 10).

Figura 10. Variante histológica

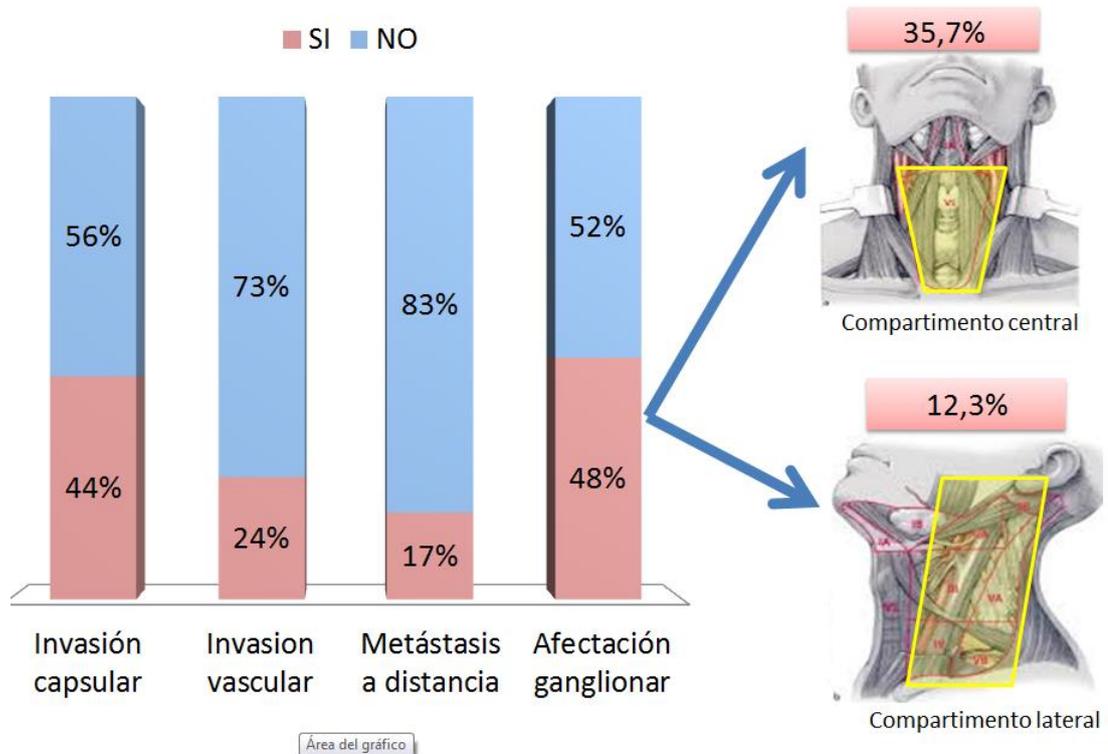


El análisis histopatológico de la pieza de tiroidectomía mostró la presencia de **invasión de la cápsula** en 31 pacientes (44.4%), invasión vascular en 19 (23.5%) pacientes y necrosis tumoral en 7 (8.6%) casos.

Un total de 39 (48.1%) pacientes presentaron **afectación ganglionar**; 29 (35.7%) de los casos la afectación se limitaba al compartimento central y en 10 (12.3%) casos se extiende al compartimento lateral. (Figura 11)

Se detectaron **metástasis a distancia** en la estadificación inicial (tras el tratamiento con ^{131}I) en 14 pacientes (17.3%).

Figura 11. Características histológicas: Invasión capsular, vascular, metástasis a distancia y ganglionares (compartimentos cervicales central y lateral)



2.5. Estadificación y grupo de riesgo de recurrencia

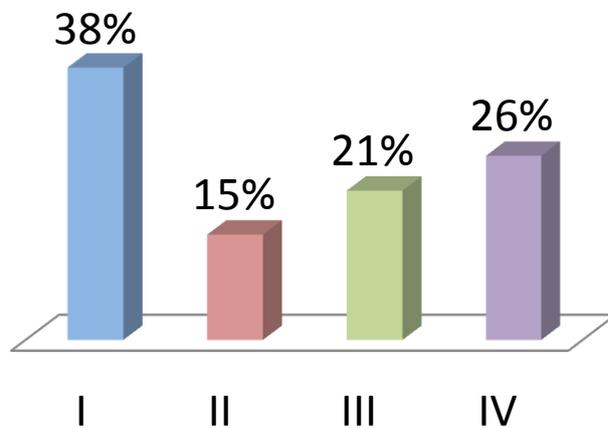
La estadificación inicial se realizó de acuerdo a la 7ª ed. de la clasificación TNM de la AJCC⁶¹.

En cuanto al **estatus T**, la mayoría de los pacientes (34, es decir el 42%) fueron clasificados como T3, seguido de la categoría T2 con 26 (32.1%) casos, T4 con 13 (16%) pacientes y T1 con 8 (9.9%). El **análisis del estatus N** mostró que en 42 (51.9%) casos no se detectó inicialmente afectación ganglionar por lo que se clasificaron como N0, 29 (35.8%) casos presentaron afectación del compartimento central siendo clasificados como N1a y los 10 (12.3%) casos restantes presentaron además afectación del compartimento lateral considerándose N1b. Respecto al **estatus M**, 14 (17.3%) pacientes presentaron enfermedad metastásica a distancia en la estadificación inicial, considerándose M1; 4

de ellos presentaron metástasis pulmonares, 4 metástasis óseas, 3 afectación ganglionar mediastínica, 2 pulmonar y ganglionar y en el caso restante afectación del músculo temporal derecho.

Si tenemos en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, 31 (38.3%) de los pacientes se encontraban en estadio I, seguido del estadio IV con 21 (25.9%) casos, estadio III con 17 (21%) y el estadio II con 12 (14.8%) casos. (Figura 12)

Figura 12. Clasificación en estadios de acuerdo a la 7^a ed. de la de la American Journal Joint Committee on Cancer (AJCC)⁶¹



En cuanto al **riesgo de recurrencia** según los criterios de la ATA⁴³, 33 (40.7%) pacientes cumplieron criterios de riesgo intermedio y el resto, 48 (59.3%) presentaron alto riesgo de recurrencia.

Tabla 9. Características basales de la población de estudio

Característica	"n" ó media ± DT	% o rango
Edad (años)	50.1 ± 17.5	20-85
Sexo		
Hombre	25	30.9
Mujer	56	69.1
Histología		
Papilar	39	48.1
Folicular	8	7.4
Hürthle	9	11.1
Papilar variante folicular	10	12.3
Células Altas	8	9.9
Esclerosante difusa	2	2.5
Variante sólida	5	6.2
Tamaño tumoral (cm)	3.4 ± 1.8	0.8-9.5
TSH ablación (mu/mL)	80.8 ± 51.9	32.6-358
Tg ablación (ng/mL)	5.32 ± 4935.4	0.01-37635
DOSIS ABLATIVA DE ¹³¹I		
mCi	114.8 ± 23.8	30-180
MBq	4247.6 ± 825.1	1110-6660
CIRUGÍA		
Tiroidectomía total	37	45,7
Tiroidectomía total + VCC	28	34,6
Tiroidectomía total + VCC + VCL	16	19,7
TNM		
T1-2 N0 M0	17	21,0
T1-2 N1 M0	13	16,0
T3-4 N0 M0	22	27,2
T3-4 N1 M0	15	18,5
Tx Nx M1	14	17,3
ESTADIO		
I	31	38.3
II	12	14.8
III	17	21
IV	21	25.9
GRUPO DE RIESGO		
Intermedio	33	40,7
Alto	48	59,3

Tg: tiroglobulina. mCi: milicurio. MBq: megabequerelio. VCC: vaciamiento cervical del compartimento central. VCL: vaciamiento cervical del compartimento lateral.

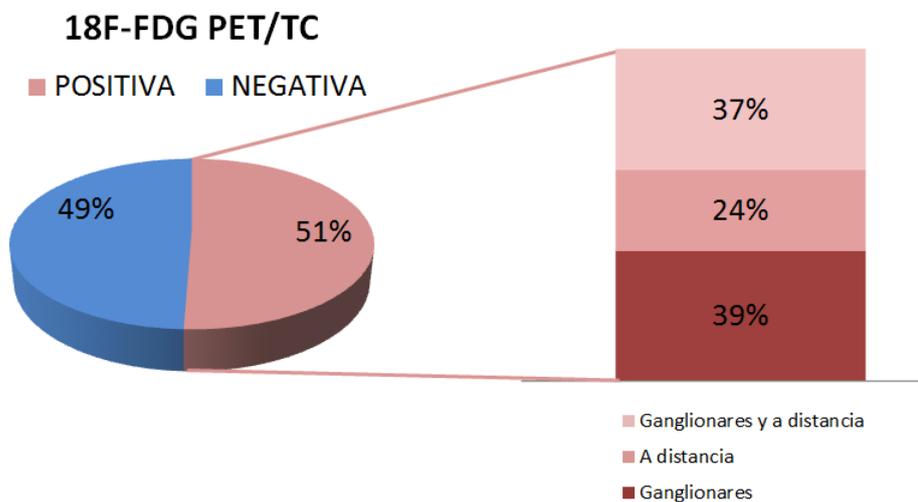
3. RESULTADOS DE LA 18F-FDG PET/TC:

3.1. Descripción de los resultados:

El estudio 18F-FDG PET/TC detectó la presencia de afectación neoplásica (cervical y/o a distancia) en 41/81 pacientes (50.6%) considerándose positivo. En los 40 pacientes restantes (49.4%) no detectó afectación neoplásica por lo que se consideró negativo.

De los 41 pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo, 16/41 (39.1%) mostraron afectación metastásica ganglionar cervical, 10/41 (24.4%) metástasis a distancia y 15/41 (36.6%) afectación metastásica ganglionar cervical y a distancia. Globalmente, 25/81 pacientes (30.9 %) presentaron afectación metastásica a distancia detectada por el estudio 18F-FDG PET/TC. (Figura 13)

Figura 13. Resultados del estudio 18F-FDG PET/TC



3.2. Factores relacionados con la positividad del estudio 18 F-FDG PET/TC en el seguimiento inicial

En nuestra serie de 81 pacientes, hemos analizado variables relacionadas con las características del paciente, el tumor, la cirugía, el tratamiento con ^{131}I , los hallazgos del estudio 18F-FDG PET/TC y el seguimiento posterior del paciente y hemos realizado un estudio comparativo entre el grupo de pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo y negativo. (Ver tabla 10)

3.2.1 Características del paciente:

En nuestro grupo de pacientes, la distribución por **sexos** fue mayoritariamente femenino: 30 mujeres/11 hombre en el grupo con 18F-FDG PET/TC positivo y 26/14 en los PET/TC negativo; la **edad media** en los 18 FDG PET/TC positivo fue de 51.54 ± 18.21 años, mientras que en el grupo con 18F-FFG PET/TC negativo fue de 48.78 ± 16.76 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estas dos variables entre los dos grupos.

3.2.2. Características del tumor:

En cuanto a las variables dependientes del tumor el **tamaño tumoral** medio fue de 3.47 ± 1.96 cm en el grupo con 18F-FDG PET/TC positivo y de 3.48 ± 1.65 cm en el grupo con 18F-FDG PET/TC negativo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.669$).

La **variante histológica** predominante fue el carcinoma papilar clásico tanto en los pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo 16/40 como negativo 23/39, seguida del carcinoma folicular en el los pacientes con PET/TC positivo 6/40 y de la variante de Hürthle en los pacientes con PET/TC negativo 6/39. En este sentido un dato a destacar es que todos los pacientes con carcinoma folicular y con carcinoma papilar variante esclerosante difusa presentaron un estudio 18F-FDG PET/TC positivo. Si agrupamos las variables consideradas de peor pronóstico en la literatura (Hürthle, células altas, esclerosante difusa y variantes sólidas), y las comparamos con el grupo de pacientes con variantes clásicas, encontramos que el estudio 18F-FDG PET/TC fue positivo en 25/42 (59.5%) pacientes del grupo con variantes histológicas de peor pronóstico

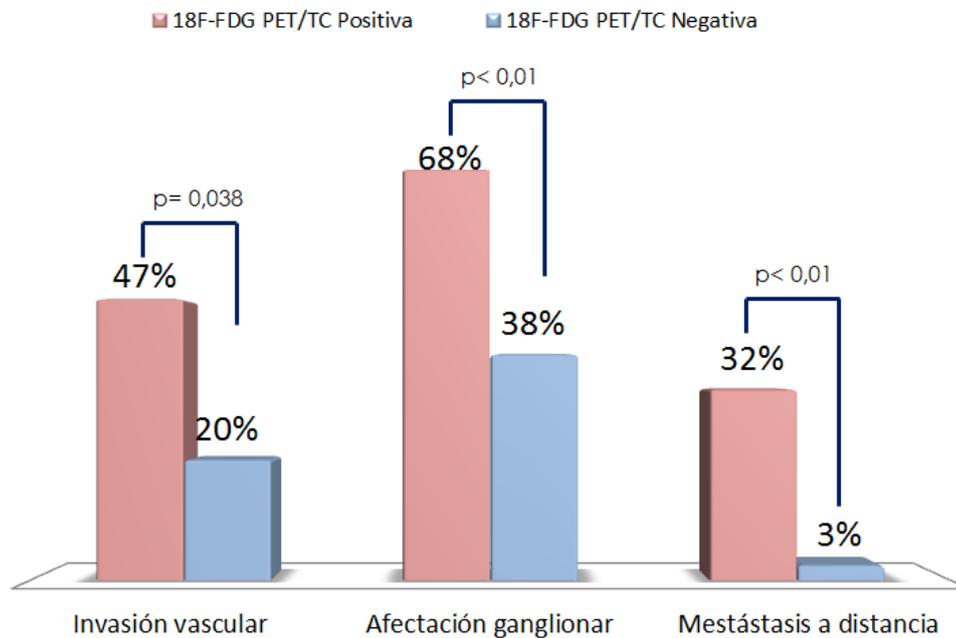
frente a 16/39 (41%) del grupo con variantes clásicas aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0.096$).

Se detectó **invasión vascular** en 14/30 pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo, mientras que en el grupo con 18F-FDG PET/TC negativo sólo se detectó invasión capsular en 5/25; la **invasión capsular** estuvo presente en 20/30 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo frente a 11/25 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo; la **necrosis tumoral** se describió en 4/27 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo y en 3/21 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo, presentaron **atipias celulares** en el análisis histopatológico 4/27 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo y ninguno de los pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo.

En cuanto a la **afectación ganglionar cervical**, estuvo presente en 28/41 pacientes en los que la 18F-FDG PET/TC fue positiva frente a 15/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa. En 13 casos del grupo con 18F-FDG PET/TC positivo debutaron con **enfermedad metastásica** frente a uno sólo casos en el grupo con 18F-FDG PET/TC negativo.

Comparando todas estas variables entre los dos grupos de pacientes, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el en la presencia de **invasión vascular** ($p= 0.038$), **afectación ganglionar** ($p= 0.005$) y la presencia de **metástasis a distancia** en el RCT tras la terapia ablativa con radioyodo ($p< 0.001$). En el resto de variables relacionadas con las características del tumor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante. (Figura 14)

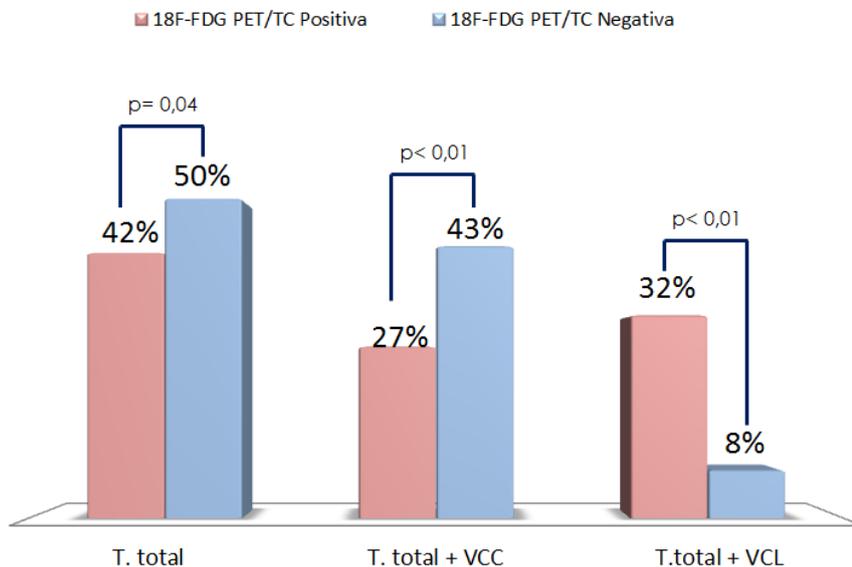
Figura 14. Variables relacionadas con las características del tumor en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC.



3.2.3. Tipo de cirugía:

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron tratados quirúrgicamente mediante tiroidectomía total o casi total, sin vaciamiento de los compartimentos ganglionares cervicales en 17/41 pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo y 20/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo. El vaciamiento cervical del compartimento central se realizó en 11/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo y en 17/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo, mientras que el vaciamiento del compartimento lateral se practicó en 13/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo y tan sólo en 3/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de cirugía realizada y los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC, de tal forma que el porcentaje de pacientes con vaciamiento del compartimento lateral fue mayor en el grupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva que en el grupo con 18F-FDG PET/TC negativa (31.7% vs 7.5%; p=0.006, OR: 7.49). Figura 15.

Figura 15. Tipo de tratamiento quirúrgico en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC.



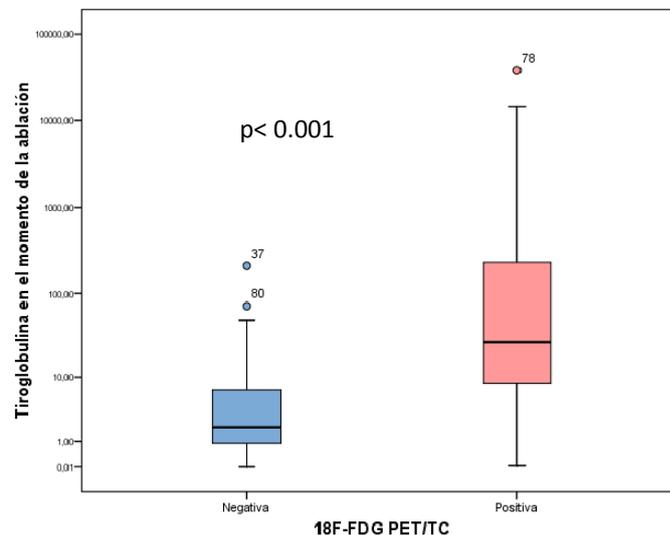
T. total: tiroidectomía total, VCC: vaciamiento cervical del compartimento central. VCL: vaciamiento cervical del compartimento lateral.

3.2.4 Tratamiento con ^{131}I :

La **dosis media de ^{131}I** administrada en el grupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva fue de $118.9 \pm 34.1\text{mCi}$ y de $109.6 \pm 30.6\text{mCi}$ en el grupo con 18F-FDG PET/TC negativa, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.089$).

La mediana de **tiroglobulina** sérica en el momento del tratamiento ablativo con ^{131}I fue de 37.91ng/mL en el grupo con resultado positivo en la 18F-FDG PET/TC y de 12.3ng/mL en el grupo en el que la 18F-FDG PET/TC fue negativa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$). (Figura 16)

Figura 16. Tiroglobulina estimulada en el momento de la ablación en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC

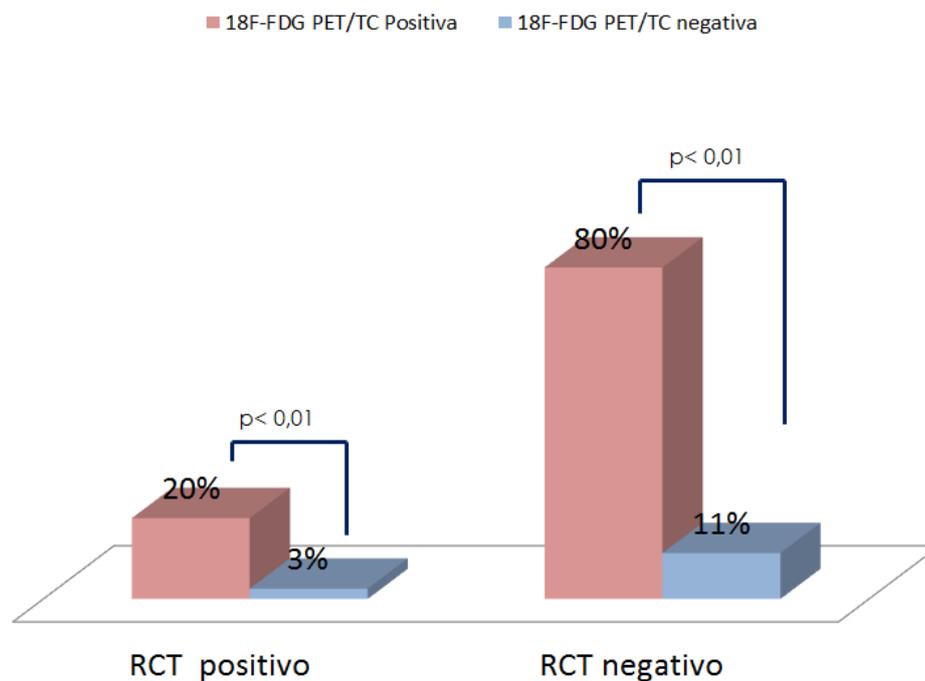


Cuando la **tiroglobulina**, en el momento del tratamiento ablativo con ^{131}I fue menor de 1 ng/ml se consideró negativa, mientras que si era mayor a 1 ng/ml se consideró positiva o detectable. Del total de los 81 pacientes, 17 (21%) presentaron cifras de tiroglobulina negativas en el momento de la ablación, mientras que en los 64 (79%) restantes fueron positivas o detectables. De los 17 pacientes con tiroglobulina estimulada negativa, 5 (29.4%) tenían un estudio 18F-FDG PET/TC positivo mientras que 36/64 (56.3%) de los pacientes con tiroglobulina estimulada positiva tenían una 18F-FDG PET/TC positiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($=0.049$, OR 3.87). Así pues, la tiroglobulina estimulada, en el momento de la ablación con ^{131}I , fue positiva en 36/41 (87.8%) pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva y en 28/40 (70%) pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa.

El **RCT tras la terapia ablativa** con ^{131}I fue positivo en 9/81 (11.1%) pacientes y negativo en los 72 (89.9%) restantes. De los 9 casos con RCT postterapia positivo, 3 presentaron afectación ganglionar cervical y los 6 restantes metástasis a distancia con o sin afectación ganglionar. Si

comparamos los resultados del RCT postterapia entre el grupo con 18F-FDG PET/TC positiva y negativa, encontramos que el RCT postterapia fue negativo en 33/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva y en 39/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa y por tanto fue positivo en 8/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva y tan sólo en 1/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.015$, OR: 5.90). (Ver figura 17)

Figura 17. Hallazgos del RCT postterapia en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC



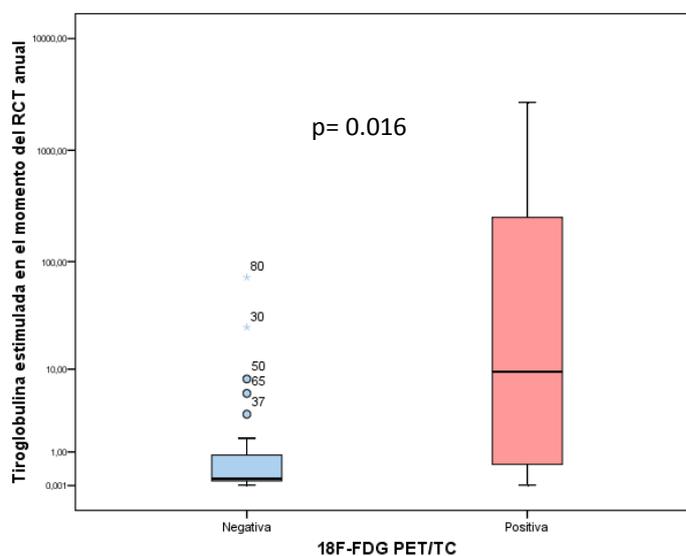
3.2.5. Características del seguimiento:

A lo largo del seguimiento los niveles medios de **tiroglobulina sérica** en tratamiento hormonal sustitutivo (Tg “on”), en el grupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva fue de 116.83 ± 262.73 ng/mL y de 2.26 ± 12.17 ng/mL en el grupo en el que el 18F-FDG PET/TC fue negativa. Del mismo modo la media de **tiroglobulina sérica estimulada en el momento del RCT al año** (Tg “off”) fue de 236.83 ± 532.19 ng/mL en el grupo de pacientes con 18F-FDG

PET/TC positiva y de 3.55 ± 12.69 ng/mL, en el caso del grupo con 18F-FDG PET/TC negativo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.016$). (Figura 18).

Los **anticuerpos antitiroglobulina** (Ac antiTg) permanecieron positivos en el seguimiento en 6 pacientes. En 4 (66.7%) de ellos el estudio 18F-FDG PET/TC fue positivo, mientras que en los 2 (33.3%) casos restantes la 18F-FDG PET/TC fue negativa. A pesar de la diferencia, esta no alcanzó la significación estadística ($p=0.414$), probablemente debido al escaso número de pacientes con Ac antiTg positivos.

Figura 18. Tiroglobulina estimulada en el momento del RCT al año del tratamiento con 131I en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC



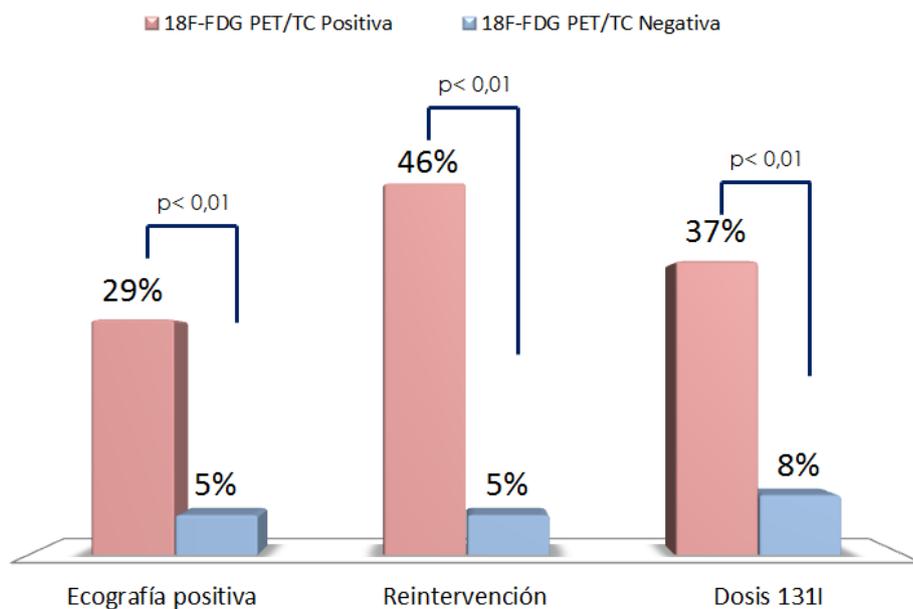
Comparamos la necesidad de **re-intervención quirúrgica** a lo largo del seguimiento entre los dos grupos, encontrando que fue necesario realizar intervenciones quirúrgicas posteriores en 19/41 (46.3%) pacientes del grupo con 18F-FDG PET/TC positiva y 2/40 (5%) casos con 18F-FDG PET/TC negativa, de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En cuanto a la necesidad de administrar **dosis adicionales de ^{131}I** , en 15/41 pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo y en 3/40 casos con

18F-FDG PET/TC negativa recibieron dosis de ^{131}I en el seguimiento posterior a la terapia ablativa, diferencia estadísticamente significativa en el análisis mediante la Chi-cuadrado ($p=0.002$).

Del mismo modo, comparamos los resultados de la **ecografía cervical** de control en el seguimiento, que mostró hallazgos patológicos en 12/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva y en 2/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$). (Figura 18)

Figura 19. Variables relacionadas con el seguimiento en función del resultado de la 18F-FDG PET/TC



En lo referente al **riesgo de recurrencia**, 35/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva presentaron un riesgo alto frente a los 13/40 con estudio 18F-FDG PET/TC negativo ($p < 0.001$; OR: 23.4).

Tabla 10. Factores analizados en relación con el resultado del estudio 18F-FDG PET/TC y significación estadística (SE)

Variable	18F-FDG PET/TC POSITIVA “n” ó media ± DT	18F-FDG PET/TC NEGATIVA “n” ó media ± DT	p
Edad (años)	51.54 ± 18.21	48.78 ± 16.76	0.449
Sexo (Hombre/mujer)	11/30	14/26	0.426
Cirugía			
Tiroidectomía + VCC	11/41	17/40	
Tiroidectomía + VCL	13/41	3/40	0.006
Histología			
Tamaño tumoral (cm)	3.47 ± 1.96	3.48 ± 1.65	0.669
Subtipo histológico (agresivo/clásico)	25/41	14/40	0.098
Invasión vascular	14/30	5/25	0.038
Invasión capsular	20/30	11/25	0.091
Necrosis tumoral	7/27	3/21	0.959
Afectación linfática	28/41	15/40	0.005
Metástasis a distancia	13/41	1/40	<0.001
RCT postterapia	8/41	1/40	<0.001
Dosis de ¹³¹I (mCi)	118.9 ± 34.1	109.6 ± 30.6	0.089
Tg estimulada ablación (ng/mL)	37.91	12.3	<0.001
Tg estimulada seguimiento (ng/mL)	236.83 ± 532.19	3.55 ± 12.69	0.016
Seguimiento			
Reintervención	19/41	2/40	0.001
Dosis adicionales de 131I	15/41	3/40	0.002
Ecografía patológica	12/41	2/40	0.001
Riesgo alto de recurrencia	35/41	13/40	<0.001

VCC: vaciamiento cervical del compartimento central; VCL: vaciamiento cervical del compartimento lateral; Tg: tiroglobulina.

4. PARÁMETROS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA

4.1. *Parámetros de validez diagnóstica globales*

Los parámetros de validez diagnóstica global obtenidos se exponen en la tabla 11.

La sensibilidad y especificidad de la 18F-FDG PET/TC fue del 92.5% y 90.2% con un intervalo de confianza al 95% de 80.1-97.4% y 77.5-96.1% respectivamente calculado para el total de pacientes, con una exactitud diagnóstica del 91.4% (IC al 95% de 83.2-95.8%).

En resumen, 74 del total de 81 pacientes fueron correctamente diagnosticados mediante el estudio 18F-FDG PET/TC:

- De esos 74 pacientes, 37 tenían un estudio 18F-FDG PET/TC positivo que fue confirmado mediante el resultado de la anatomía patológica cuando se realizó cirugía, otras técnicas de imagen o el seguimiento con determinación de la tiroglobulina sérica estimulada y RCT de control al año constituyendo, por tanto los casos verdaderos positivos (VP).
- En los 37/74 casos restantes no se evidenció enfermedad en la 18F-FDG PET/TC ni en el seguimiento posterior con las técnicas de imagen convencionales y la determinación de la tiroglobulina estimulada al año, por lo que se consideró como casos verdaderos negativos (VN).

La 18F-FDG PET/TC catalogó erróneamente a 7/81 pacientes:

- En 4 de los 7 casos mostró captación positiva que posteriormente no se confirmó constituyendo los casos falsos positivos (FP). En 3 de los 4 casos FP se informó de la presencia de un foco hipermetabólico cervical, en el compartimento central sugerente de afectación adenopática; dos de estos pacientes fueron intervenidos con resultado de la anatomía patológica negativo, y en el otro caso no se confirmó el hallazgo con otras técnicas de imagen y en el seguimiento posterior las cifras de tiroglobulina sérica permanecieron indetectables con RCT negativos, por lo que se consideró como un resultado falso positivo. El caso restante de los FP, el estudio 18F-FDG PET/TC informó de la presencia de un

nódulo pulmonar espiculado de leve captación que no modificó sus características ni tamaño en el seguimiento y la tiroglobulina se mantuvo indetectable con lo que también se consideró como un hallazgo falso positivo.

- En 3 casos de los 7 pacientes catalogados erróneamente, el estudio 18F-FDG PET/TC fue negativo y sin embargo presentaron afectación neoplásica en el seguimiento posterior constituyendo los casos falsos negativo (FN). En un caso el RCT tras la ablación mostró la presencia de captación pulmonar compatible con metástasis pulmonares que no mostraban captación significativa en el 18F-FDG PET/TC aunque si se visualizaron en la imagen TC. Los otros 2/3 casos fueron pacientes con adenopatías cervicales en la ecografía de control realizada tras la tiroidectomía, que no mostraron captación significativa en el 18F-FDG PET/TC y que tras la cirugía de los distintos compartimentos ganglionares cervicales se confirmó su afectación metastásica en el estudio histopatológico.

En 40 pacientes en los que se evidenció la presencia de enfermedad tumoral, la 18F-FDG PET/TC fue positiva en 37 pacientes (VP) y negativa en 3 casos (FN), condicionando una sensibilidad de 92.5% (IC al 95% de 80.1-97.4%).

De los 41 pacientes en los que no se evidenció presencia de enfermedad, el estudio 18F-FDG PET/TC fue negativo en 37 (vn) y positivo en 4 (FP), con una especificidad 90.2% (IC al 95% de 77.5-96.1%).

Entre los 41 pacientes que tuvieron un estudio 18F-FDG PET/TC positivo, se detectó la presencia de enfermedad en 37 (VP) con un valor predictivo positivo del 90.2% (IC al 95% de 77.5-96.1%). Del mismo modo, de los 40 estudios 18F-FDG PET/TC negativos, estuvieron libres de enfermedad 37 pacientes (VN) con un valor predictivo negativo del 92.5% (IC al 95% de 80.1-97.4%).

Los valores del cociente de probabilidad positivo CPP o LR + ($CPP = S / (1 - E)$) y del cociente de probabilidad negativo o LR - ($CPN = (1 - S) / E$) fueron de 9.48 (IC al 95% de 3.7-24.15) y 0.08 (IC al 95% de 0.03-0.25), respectivamente. Éstos valores indican que, en nuestra muestra, la 18F-FDG PET/TC constituye

una buena prueba diagnóstica tanto para la detección de enfermedad como para descartarla, es decir, indica que los resultados 18F-FDG PET/TC apoyan el diagnóstico definitivo.

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FN} = 37 / 39 = 92.5\%$$

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FP} = 37 / 41 = 90.2\%$$

$$\text{VPP} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FP} = 37 / 41 = 90.2\%$$

$$\text{VPN} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FN} = 37 / 40 = 92.5\%$$

$$\text{CPP} = \text{S} / 1 - \text{E} = 9.48$$

$$\text{CPN} = 1 - \text{S} / \text{E} = 0.08$$

Tabla 11. Parámetros de validez diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC

18F-FDG PET/TC	Enfermedad		Total
	Sí	No	
Positiva	37 (VP)	4 (FP)	41
Negativa	3 (FN)	37 (VN)	40
Total	40	41	81

SE: 92.5%, ES: 90.2%, VPP: 90.2%, VPN: 92.5% and PD: 91.4%.

SE: sensibilidad; ES: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; E: exactitud

diagnóstica.

4.2. Estudio comparativo de los parámetros de validez diagnóstica: análisis por pacientes.

Si realizamos un estudio por pacientes, comparando los resultados de la 18F-FDG PET/TC, las técnicas de imagen convencionales (Ecografía cervical, TC multicorte o RM) y del RCT postterapia (imágenes planares y SPECT/TC) encontramos que la 18F-FDG PET/TC muestra mejores resultados de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de forma estadísticamente significativa en el análisis estadístico (Test McNemar). (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de los parámetros de validez diagnóstica en el análisis por pacientes

PARÁMETRO	18F-FDG PET/TC (%)	¹³¹ I-RCT (%)	TCI (%)
SENSIBILIDAD	92.5	22.5	77.1
ESPECIFICIDAD	90.2	100	97.6
EXACTITUD	91.4	61.7	88.2

¹³¹I-RCT: rastreo corporal total postterapia con ¹³¹I; TCI: técnicas de imagen convencionales (ECO, TC, RM).

4.3. Influencia de las cifras de tiroglobulina:

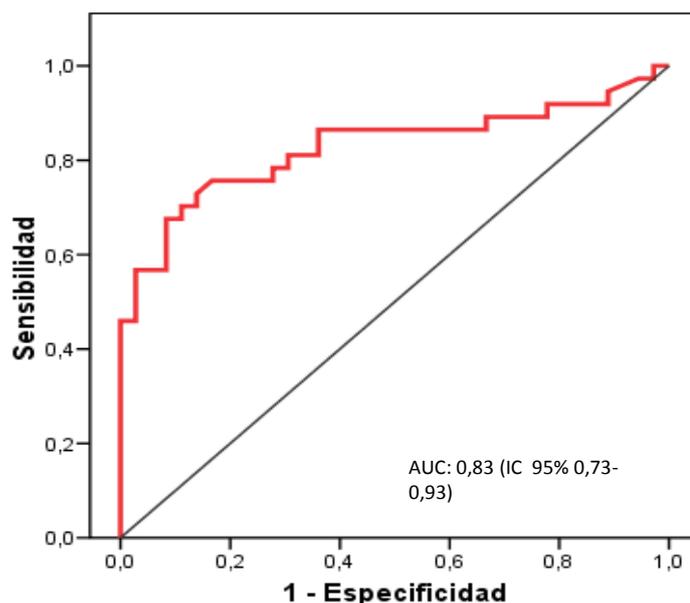
Tomando distintos rangos en los niveles de tiroglobulina estimulada en el momento de la terapia ablativa con ¹³¹I, observamos un aumento progresivo de los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo del estudio 18F-FDG PET/TC, de tal forma, que con niveles inferiores a 10 ng/mL la sensibilidad fue de 92.8% (VPP de 80%), con valores de tiroglobulina entre 10 y 20 ng/mL la sensibilidad es del 100% (VPP de 80%), entre 20 y 100 ng/mL la sensibilidad es del 100% (VPP 87.5%) mientras que con valores iguales o superiores a 100 ng/mL ambos parámetros alcanzan el 100%. (Ver tabla 13)

Tabla 13. Valores de SE y VPP del estudio 18F-FDG PET/TC según niveles de tiroglobulina estimulada en el momento de la ablación

Parámetro	Tg < 10 ng/mL	Tg 10-19 ng/mL	Tg 20-99 ng/mL	Tg ≥ 100 ng/mL	Tg ≥10- 99 ng/mL	Global
Sensibilidad	92.3%	100%	100%	100%	91.7%	92.5%
VPP	80%	80%	87.5%	100%	91.7%	90.0%
Exactitud	91.7%	87.5%	88.9%	100%	88.2%	91.4%

Para el análisis con curvas ROC se excluyeron los casos falsos negativos y falsos positivos de la 18F-FDG PET/TC. El valor de corte de la tiroglobulina estimulada en el momento de la ablación que mostró una mejor relación sensibilidad/especificidad fue 9.3 ng/ml, que discriminó correctamente al 83% de los pacientes con una sensibilidad del 70.3% y una especificidad del 86.1%. (Figura 20)

Figura 20. Curva ROC: valores de sensibilidad y especificidad de la 18F-FDG PET/TC en función de las cifras de tiroglobulina

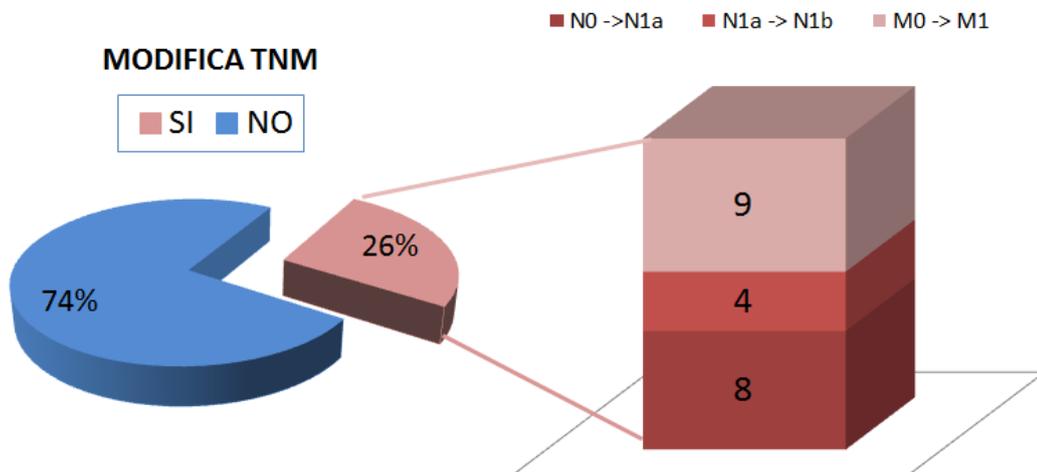


5. MODIFICACIÓN DEL TNM

Los resultados del estudio 18F-FDG PET/TC, en los pacientes considerados como verdaderos positivos, motivaron una modificación en la estadificación inicial basada en la clasificación NM en 21/37 pacientes, lo que supone un 25.9% del total. De los 21 pacientes, 8 considerados inicialmente como N0 (sin afectación ganglionar cervical) fueron clasificados como N1a (afectación del compartimento cervical central), 4 pacientes considerados como N1a pasaron a la categoría N1b (afectación del compartimento cervical lateral) y en 9 pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia (M0) el estudio 18F-FDG PET/TC detectó la presencia de metástasis a distancia

siendo considerados M1. En este grupo de 9 pacientes con metástasis a distancia, 2 pacientes presentaron metástasis óseas, 6 presentaron metástasis pulmonares y uno metástasis óseas y pulmonares. (Figura 21)

Figura 21. Modificación de la clasificación TNM tras los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC

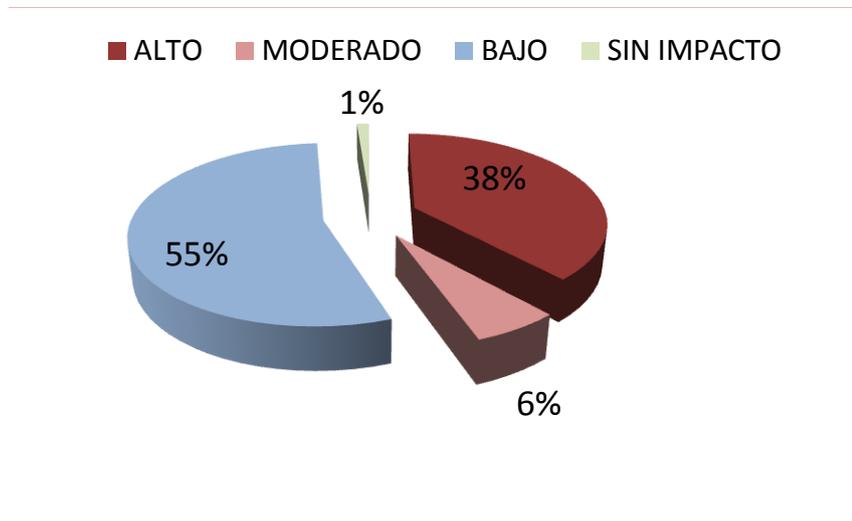


6. IMPACTO TERAPÉUTICO

El impacto de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC en el manejo terapéutico de los pacientes ha sido evaluado de acuerdo a los criterios modificados de Hicks¹¹⁰. (Figura 22)

Los hallazgos del 18F-FDG PET/TC tuvieron un **alto impacto** en 31/81 pacientes (38.3%), es decir, en el 38.3% de los pacientes condicionaron un cambio en la intención del tratamiento de tal forma que, en 20 pacientes condicionó la necesidad de cirugía, 6 pacientes recibieron dosis adicionales de radioyodo, 1 caso se sometió a tratamiento con termoablación, otro caso precisó ablación con radiofrecuencia y en 3 pacientes condicionó el inicio de la terapia con fármacos inhibidores de la tirosinasa.

Figura 22. Impacto terapéutico de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC según los criterios modificados de Hicks¹¹⁰



En 5/81 (6.2%) pacientes el **impacto fue moderado**, es decir, los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC no condicionaron una modificación en la modalidad ni en la intención terapéutica pero sí motivó modificaciones en el seguimiento, como la realización de otras técnicas de imagen.

En 44/81 (54.3%) pacientes los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC tuvieron un **bajo impacto**, es decir no se modificó el manejo del paciente y tan sólo en 1/81 (1.2%) casos la 18F-FDG PET/TC no tuvo impacto, es decir no se tuvieron en cuenta el resultado del este estudio para el manejo terapéutico del paciente.

7. ESTRATIFICACION DINAMICA DEL RIESGO

La respuesta al tratamiento inicial, ha sido evaluada a los 12 meses de seguimiento en los 81 pacientes siguiendo los criterios de Tuttle el tal¹¹¹ que clasifican dicha respuesta como excelente, aceptable o incompleta en función de: las cifras de tiroglobulina en tratamiento hormonal sustitutivo y estimulada, los anticuerpos antitiroglobulina, la ecografía cervical de control, el RCT diagnóstico al año de la administración de la dosis ablativa y otras técnicas de imagen convencionales realizadas en el seguimiento. (Tabla 14)

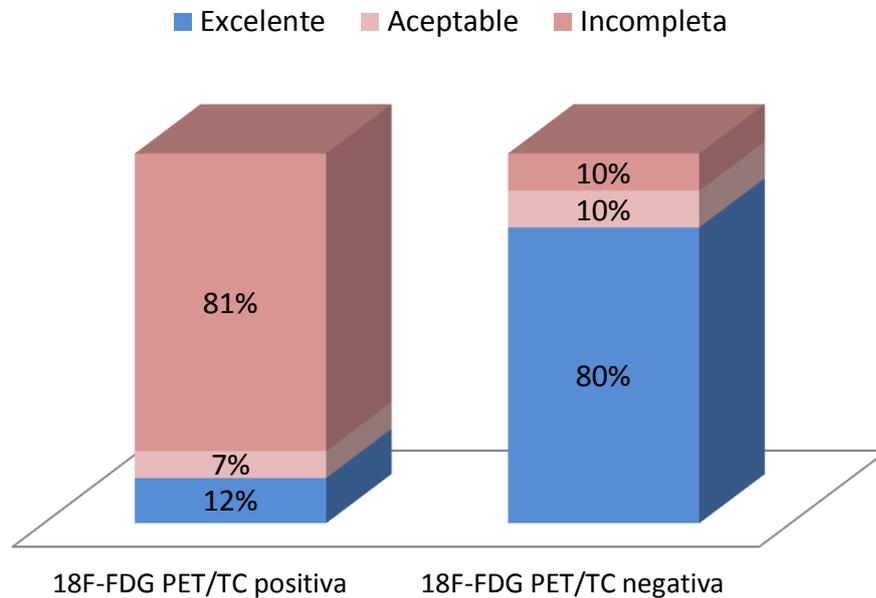
Tabla 14. Respuesta al tratamiento al año de la dosis ablativa con radioyodo según los criterios de Tuttle et al¹¹¹

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	18F-FDG PET/TC negativo	18F-FDG PET/TC positivo	p
	n (%)	n (%)	
Excelente	32 (80%)	5(12.2%)	< 0.001
Aceptable	4 (10%)	3(7.3%)	< 0.001
Incompleta	4 (10%)	33 (80.5%)	< 0.001
Total	40 (100%)	41 (100%)	

La respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa fue excelente en 32/40 pacientes, aceptable en 4/40 e incompleta en 4/40. De estos 4/40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa y respuesta incompleta al tratamiento, en 3 de ellos fue debido a la presencia de enfermedad estructural en las técnicas de imagen convencionales, mientras que en el caso restante fue debido a la persistencia de cifras de tiroglobulina estimuladas en el seguimiento superiores a 25 ng/ml.

En el grupo con 18F-FDG PET/TC positivo 5/41 pacientes tuvieron una respuesta excelente, en 3/41 pacientes la respuesta fue aceptable mientras que en la mayoría, 33/41 pacientes la respuesta fue incompleta, por lo que continuaban presentando enfermedad neoplásica un año después de administrar del tratamiento inicial (cirugía + ablación con radioyodo). El análisis estadístico mostró que los pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo tiene una mayor respuesta incompleta que los pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC negativo, de forma estadísticamente significativa (80.5% vs 10% respectivamente; $p < 0.001$), así como los pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo tiene una mayor respuesta excelente que los pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo (80% vs 12.2% respectivamente; $p < 0.001$). (Figura 23)

Figura 23. Comparación de la respuesta terapéutica al año de la dosis ablativa en función de los resultados de la 18F-FDG PET/TC



8. CONCORDANCIA 18F-FDG PET/TC Y RASTREO CORPORAL TOTAL CON ¹³¹I

El RCT realizado a las 72 horas de la administración del ¹³¹I (RCT postterapia) mostró la presencia de restos tiroideos en todos los pacientes, evidenciados como la presencia de captación del trazador en el lecho tiroideo. Consideramos un RCT postterapia positivo, cuando además de la presencia de focos de captación en lecho tiroideo se evidenciaban otros focos de captación del trazador a nivel cervical y/o a distancia sugerentes de enfermedad neoplásica. Así pues el RCT fue considerado positivo en tan sólo 9/81 (11.1%) pacientes, siendo el resto 72/81 (89.9%) negativos. De los 9 pacientes con RCT postterapia positivo, 3 presentaron afectación ganglionar cervical y los 6 restantes metástasis a distancia con o sin afectación ganglionar.

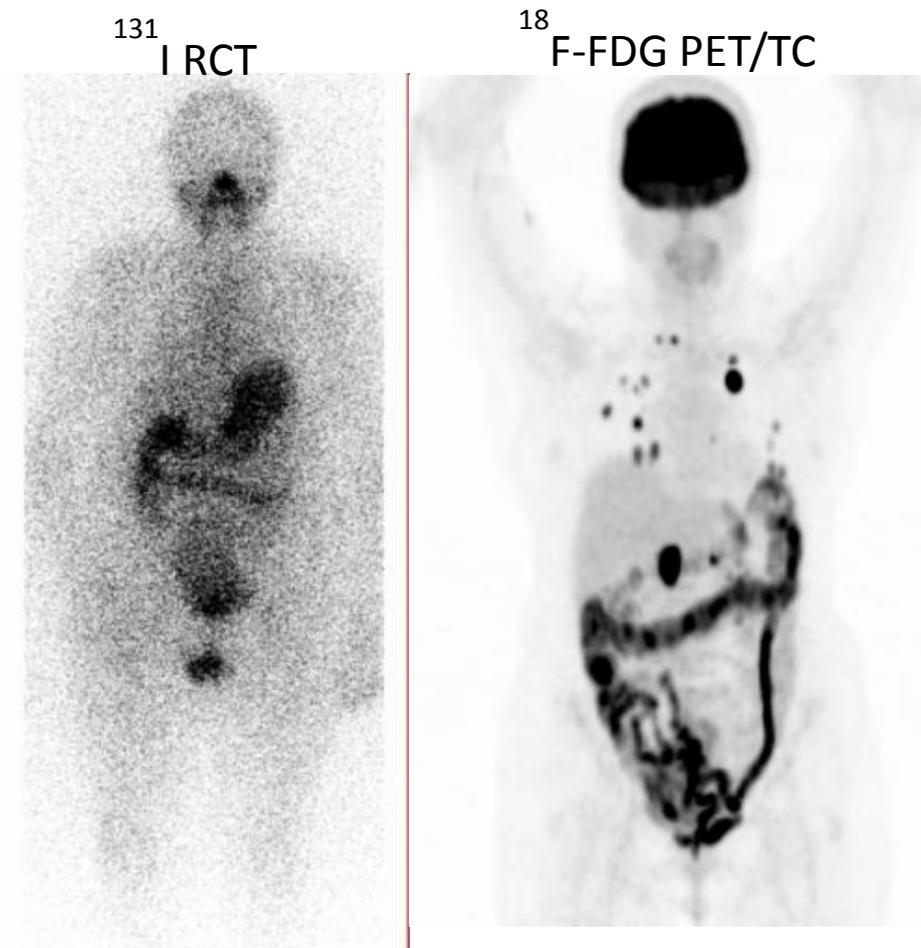
El análisis comparativo entre los hallazgos del RCT postterapia y la 18F-FDG PET/TC, mostró que tan sólo 8/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo presentaron también un RCT postterapia con hallazgos concordantes, mientras que en los 33/41 pacientes con 18F-FDG PET/TC positivo el RCT

posterapia fue negativo. Del total de 40 pacientes con 18F-FDG PET/TC negativo, 39/40 no mostraron hallazgos patológicos en el RCT posterapia, es decir los hallazgos fueron concordantes, mientras que el caso restante sí mostró afectación en el RCT posterapia, constituyendo éste uno de los casos falsos negativos de la 18F-FDG PET/TC.

Tabla 15. Concordancia de los hallazgos del RCT posterapia y la 18F-FDG PET/TC

	18F-FDG PET/TC positivo n	18F-FDG PET/TC negativo n	Total
RCT negativo	39	33	72
RCT positivo	1	8	9
Total	40	41	81

Por otro lado, de los 72 pacientes con RCT posterapia negativo, 38/72 también presentaron un estudio 18F-FDG PET/TC negativo, mientras que los 34 pacientes la 18F-FDG PET/TC fue positiva, mostrando afectación cervical en 14/39, a distancia en 11/39 y, cervical y a distancia en 9/39 (ver figura 24). De los 9/81 casos con RCT posterapia positivo, 8 mostraron hallazgos concordantes en la constituyendo éste uno de los casos falsos negativos de la 18F-FDG PET/TC, mientras que, en tan sólo un paciente el RCT posterapia positivo la 18F-FDG PET/TC no mostró hallazgos. (Tabla 15)

Figura 24. Concordancia 18F-FDG PET/TC y RCT

Mujer de 56 años con carcinoma papilar variante folicular, intervenida mediante tiroidectomía total, con tiroglobulina en el momento del tratamiento ablativo con radioyodo de 44.4 ng/ml, RCT postterapia negativo, que mostró la presencia de múltiples metástasis ganglionares y pulmonares en el estudio 18F-FDG PET/TC.

DISCUSIÓN

1. Influencia de las características del tumor primario y del tratamiento inicial en los resultados de la 18F-FD PET/TC

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se considera un cáncer de buen pronóstico en general, presentando una supervivencia elevada. Sin embargo, algunos pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia e incluso muerte. Variables como el tamaño, la multifocalidad, la invasión extratiroidea, algunas variantes histológicas (células altas, esclerosante difusa, células de Hürthle), la existencia de metástasis linfáticas o a distancia, y la resistencia al ¹³¹I determinan un mal pronóstico¹¹³.

Hasta la fecha, los estudios existentes en la literatura sobre de la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el CDT no suelen recoger en su mayoría, Una información detallada de las características de las lesiones detectadas y de las características relativas al tumor primario y al tratamiento inicial. En este sentido, nuestro estudio aporta información completa recogida de los informes de la anatomía patológica sobre las características histológicas del tumor, parámetros del tratamiento inicial (cirugía y tratamiento con radioyodo) y seguimiento de los pacientes. Los dos grupos de pacientes de nuestro estudio, aquellos con 18F-FD PET/TC positivo y negativo, eran equivalentes en cuanto a edad, sexo y dosis de radioyodo en el momento de la ablación. Los resultados del análisis bivalente de estos dos grupos muestran que factores propios del tumor como la invasión vascular, la diseminación linfática y la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico se asociaron, de forma estadísticamente significativa, con la positividad de la 18F-FD PET/TC. Estos hallazgos son concordantes con la evidencia disponible hasta el momento, que sugiere que la invasión de la vascular¹¹⁴ y la afectación ganglionar¹¹⁵ son factores pronósticos negativos en CDT y se correlacionan positivamente con los resultados de 18F-FDG-PET positivos.

En cuanto a la variante histológica, varios estudios han relacionado las variantes de mal pronóstico del CDT con la positividad de la 18F-FDG PET/TC¹¹⁶⁻¹¹⁹, aportando evidencia sobre la utilidad de esta modalidad de imagen en la valoración de los pacientes con CDT de alto riesgo. Dentro de las

variantes de mal pronóstico relacionadas con la positividad en la 18F-FD PET/TC se encuentran la variante células altas¹²⁰, esclerosante difusa¹²¹⁻¹²³ y trabecular¹²⁴ y la variedad de Carcinoma de células de Hürthle (CCH). El CCH es una variante poco frecuente, con mayor riesgo de desarrollar metástasis, y con captación y respuesta a ¹³¹I más baja que los otros tipos de CDT. Hay muy pocos estudios que evalúen la utilidad de la 18F-FDG PET/TC como método de estadificación en este tipo de tumor¹²⁵⁻¹²⁷. Artículos de revisión recientemente publicados recomiendan que la 18F-FDG PET forme parte de la evaluación inicial tras la tiroidectomía de todos los pacientes con CCH invasivo o con sospecha de metástasis¹²⁸. Pryma et al¹²⁷ ha llevado a cabo el estudio que más pacientes incluye con 44 pacientes con CCH a los que se les realizó un estudio 18F-FDG PET el postoperatorio inicial estadificación y encontraron que esta técnica tuvo una sensibilidad diagnóstica y la especificidad de 95.8 y el 95% respectivamente, proporcionando información adicional a las técnicas de imagen convencionales. Además, la intensidad de la captación de FDG en las lesiones metastásicas proporciona importante información pronóstica; de hecho, valores de SUVmax > 10 se correlacionan fuertemente con un aumento del riesgo de mortalidad. Lowe et al¹²⁶ observaron que la 18F-FDG PET tiene una sensibilidad del 92% en 14 pacientes con CCH, con hallazgos positivos en todos los pacientes excepto en uno con la enfermedad conocida, y en siete pacientes la 18F-FDG PET detectó enfermedad independiente que no fue evidenciada por otras técnicas. Plotkin et al¹²⁵ analizaron los hallazgos de la 18F-FDG PET en 17 pacientes con CCH y demostraron una sensibilidad del 92%, una especificidad del 80%, un valor predictivo positivo (VPP) del 92%, un valor predictivo negativo (VPN) del 80%, y una precisión del 89%.

En nuestro estudio todos los pacientes con carcinoma folicular y con carcinoma papilar variante esclerosante difusa presentaron un estudio 18F-FDG PET/TC positivo. Al agrupar las variables consideradas de peor pronóstico (Hürthle, células altas, esclerosante difusa y variantes sólidas) y compararlas con el grupo de variantes clásicas, encontramos que el estudio 18F-FDG PET/TC fue positivo en el 59.5% pacientes del grupo con variantes histológicas de peor pronóstico frente a 41% del grupo con variantes clásicas aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0.096$). El escaso número de pacientes en cada uno de los subgrupos puede ser una probable explicación

de este hallazgo.

Kim et al¹²⁹ analizaron los factores clínico-patológicos que se asocian con un estudio 18F-FDG PET/TC positivo previo a la tiroidectomía. Encuentran que la afectación ganglionar del compartimento cervical lateral es, junto con la edad, el principal factor asociado de forma independiente con un estudio 18F-FDG PET/TC positivo. En concordancia con ello, en nuestro estudio hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de cirugía realizada y los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC, de tal forma que el porcentaje de pacientes con vaciamiento ganglionar del compartimento cervical lateral fue mayor en el grupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva que en el grupo con 18F-FDG PET/TC negativa (31.7% vs 7.5%; $p=0.006$, OR: 7.49).

2. Validez diagnóstica

A pesar de la creciente evidencia científica disponible sobre la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en pacientes con CDT con riesgo alto/intermedio de recurrencia, las guías de práctica clínica disponibles recogen esta indicación con limitaciones o incluso no la recogen⁴³. La guía de la ATA pendiente de publicación aporta pocas novedades a las anteriores y contempla las siguientes indicaciones para la 18F-FDG PET (Recomendación 68): A) La realización de 18FDG-PET debe considerarse en pacientes de CDT con alto riesgo, valores elevados de Tiroglobulina sérica (> 10 ng/ml) y rastreo corporal con 131I negativo (Grado de recomendación fuerte). B) La 18FDG-PET también debe considerarse: 1) como parte de la estadificación inicial en cánceres de tiroides pobremente diferenciados y carcinomas de células de Hürthle, especialmente aquellos con evidencia de enfermedad (por otras técnicas de imagen o por unos niveles de tiroglobulina elevados) 2) Como herramienta pronóstica en pacientes con enfermedad metastásica, para identificar lesiones o pacientes con mayor riesgo de progresión rápida y mortalidad específica por cáncer, y 3) como evaluación de respuesta a la terapia de la enfermedad metastásica o invasiva (Grado de recomendación débil).

Nuestros resultados muestran que la 18F-FDG PET/TC presenta una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 92,5%, 90,2% y 91,4%, respectivamente. Estos resultados son similares a los publicados en estudios anteriores^{130,131}. Rosenbaum-Krumme et al¹³⁰ en un estudio prospectivo en el que incluyen a 90 pacientes con CDT de alto riesgo estudiaron el beneficio de la 18F-FDG PET/TC realizada después de la terapia ablativa con ¹³¹I, encuentran que la 18F-FDG PET/TC fue positiva en el 29% de los pacientes, con unos valores de sensibilidad del 96% y especificidad del 94%, 3 resultados falsos positivos y 1 resultado falso negativo. Kim et al¹³¹ estudiaron, forma retrospectiva, el papel de la 18F-FDG PET/TC en detección precoz de la recidiva del CDT de alto-intermedio riesgo en 71 pacientes, encontrando que el estudio 18F-FDG PET/TC fue positivo en 10 pacientes (14%) con una sensibilidad del 50%, especificidad de 98.4% y VPP 83.3%. Numerosos estudios de investigación han analizado recientemente la utilidad de la realización de la 18F-FDG-PET/TC en pacientes de CDT con riesgo intermedio/alto de recurrencia con resultados contrapuestos. Algunos autores¹³¹ concluyen que esta técnica no tiene un papel complementario a las otras técnicas de imagen convencionales. Por el contrario, otros estudios concluyen que la 18F-FDG-PET/TC puede ser útil en CDT con riesgo alto/intermedio. Un reciente estudio multicéntrico¹³² evaluó 286 18F-FDG-PET/TC realizados a pacientes de CDT divididos en dos categorías: 28 pacientes que habían recibido un tratamiento adyuvante con ¹³¹I tras la resección de una recurrencia tumoral, y 258 pacientes a los que se les realizó tratamiento ablativo con ¹³¹I tras la tiroidectomía. La 18F-FDG-PET/TC detectó lesiones adicionales en 39 pacientes (14%) respecto al rastreo con ¹³¹I postterapia, cambiando la terapia en 30 pacientes (10%). En el grupo de recurrencias la utilidad fue mayor, con hallazgos en 46% de pacientes. En un grupo seleccionado de pacientes con estadio T3–T4N1 con tamaño tumoral >2 cm, 25% tenían hallazgos adicionales y en 17% el abordaje terapéutico cambió, por lo que proponen que debe ser realizado rutinariamente junto con el tratamiento con ¹³¹I. Iwano et al¹³³ estudiaron 54 pacientes mediante 18F-FDG PET/TC tras estimulación con TSH 3-4 días antes de la ablación, resultando positivo en el 33% de pacientes.

En nuestro estudio de los 41 pacientes 18F-FDG PET/TC positiva la enfermedad fue confirmada en 37, mediante la anatomía patológica cuando se realizó cirugía, otras técnicas de imagen o el seguimiento con determinación de la tiroglobulina sérica estimulada y RCT de control al año, constituyendo los casos verdaderos positivos (VP). Esta elevada proporción de positivos 18F-FDG PET/TC, significativamente mayor que los descritos en estudios anteriores, puede estar relacionada con unos criterios de selección más amplios. Nuestros pacientes fueron seleccionados de acuerdo a las directrices de la sociedad americana de tiroides (ATA)⁴³ e incluyen una alta proporción de pacientes T3-T4 (45,7%) y tumores metastásicos (17,3%), pero también incluyeron subtipos histológicos agresivos (41,9%) y otros criterios según las directrices de la ATA (invasión tumoral macroscópica, la resección tumoral incompleta, tiroglobulina plasmática discordante con los hallazgos del RCT postablación).

3. Influencia de la tiroglobulina estimulada en los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC

Actualmente, la principal indicación de la 18-FDG-PET/TC en CDT es el seguimiento del paciente, y se trata del síndrome de TENIS (Thyroglobulin Elevated with Negative radioiodine Scintigraphy). La sensibilidad de la exploración es mayor bajo estímulo de la TSH. Unos niveles elevados de tiroglobulina (> 10 ng/ml) o un acortamiento del tiempo de duplicación de la tiroglobulina¹³⁴, mejoran la capacidad de detección de enfermedad neoplásica de la 18-FDG-PET/TC.

Numerosos estudios han descrito la importancia de los valores de Tg y TSH para la precisión óptima de 18F-FD PET/TC^{115,130,132,134-138}. Recientemente se ha propuesto el tiempo de duplicación de la Tg (Tg *doubling time*) como el mejor indicador de enfermedad (locoregional y a distancia) y de supervivencia del paciente, puesto que un acortamiento del mismo se relaciona con un crecimiento tumoral detectable mediante 18-FDG-PET/TC. Esto es cierto incluso con niveles de Tg no estimulada muy poco elevados¹³⁴.

Rosenbaum-Krumme et al¹³⁰, en un estudio prospectivo estudiaron el beneficio de la 18F-FDG PET/TC realizada después de la terapia ablativa con ¹³¹I en 90 pacientes con CDT de alto riesgo, encuentran que la media de la Tg plasmática de los pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva es significativamente mayor que la de los pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa (58 ng/ml vs 3 ng/ml; $p < 0.01$, respectivamente). Lee et al, en un estudio retrospectivo en el que incluyen a 286 pacientes con CDT de alto riesgo, igualmente encuentran que niveles de Tg plasmática son mayores en el grupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC positiva (121.0 ± 203.1 ng/mL) que en los pacientes con 18F-FDG PET/TC negativa (7.8 ± 19.0 ng/mL). Nuestros resultados coinciden con estudios previos, de tal forma que el nivel de Tg plasmática media fue de 37,9 ng/ml en el grupo con 18F-FDG PET/TC positiva frente a la Tg plasmática media de 12.3ng/ml en el grupo 18F-FDG PET/TC negativa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En nuestro caso, la 18F-FDG PET/TC se realizó en todos los pacientes en los primeros seis meses después de la ablación con radioyodo en condiciones de eutiroidismo, por lo que no podemos valorar la eficacia de la 18F-FDG PET/TC bajo estímulo de la TSH. Probablemente la estimulación de la TSH puede ofrecer una mejor capacidad para detectar lesiones metastásicas en el CDT y cambiar la estrategia de tratamiento¹³⁸.

Múltiples estudios de la literatura han analizado la relación existente entre los valores plasmáticos de tiroglobulina y la validez diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC en el contexto de los pacientes con Síndrome tenis (RCT negativo y Tg elevada)^{135,137,139}. Sin embargo son muy escasos los datos en la literatura sobre la influencia de los niveles de Tg en la valoración precoz de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia. Nuestro estudio confirma la importancia de los valores de tiroglobulina en la valoración precoz mediante 18F-FDG PET/TC en pacientes de alto riesgo. Así, observamos un aumento progresivo de los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo del estudio 18F-FDG PET/TC en función de las cifras de tiroglobulina estimulada (en el momento de la terapia ablativa con ¹³¹I), de tal forma que, con niveles inferiores a 10 ng/mL la sensibilidad fue de 92.8% (VPP de 80%), con valores de tiroglobulina entre 10 y 20 ng/mL la sensibilidad es del 100% (VPP

de 80%), entre 20 y 100 ng/mL la sensibilidad es del 100% (VPP 87.5%) mientras que con valores iguales o superiores a 100 ng/mL ambos parámetros alcanzan el 100%. El valor de tiroglobulina que mostró una mejor relación sensibilidad/especificidad en la detección de enfermedad, fue 9.3 ng/ml, que discriminó correctamente al 83% de los pacientes con una sensibilidad del 70.3% y una especificidad del 86.1%.

En el contexto de los pacientes con CDT con tiroglobulina estimulada elevada y RCT negativo, Grunwald et al (135) encuentran una sensibilidad de la técnica del 77.3% en pacientes con niveles de Tg < 5 ng/mL y del 75.6% en pacientes con niveles de Tg >5 ng/mL. Wang et al¹⁴⁰ encuentran similares resultados, de tal forma que con un punto de corte de 4 ng/mL, 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.

4. Impacto terapéutico y modificación del TNM

Las guías de la ATA recientes recogen que la 18F-FDG-PET debe considerarse como parte de la estadificación inicial en cánceres de tiroides pobremente diferenciados y carcinomas de células de Hürthle, especialmente aquellos con evidencia de enfermedad (por otras técnicas de imagen o por unos niveles de tiroglobulina elevados). Nuestros resultados permiten concluir que estas indicaciones deben ampliarse. Nuestros resultados demuestran que la 18F-FDG PET/TC, cuando se realiza de forma precoz en el seguimiento inicial de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia, proporciona información adicional a los métodos de seguimiento convencionales con importante repercusión en el seguimiento y tratamiento. Los resultados de 18-FDG PET/TC llevaron a un cambio en la estadificación inicial basado en la clasificación TNM en 21 de los 81 pacientes (25,9%) y condicionó la modificación de la actitud terapéutica en 31 de los 81 pacientes (38,3%).

Hasta la fecha, son pocos los estudios realizados que analizan la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el seguimiento inicial de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia. Varios estudios recientes han analizado

si la realización precoz de la 18F-FDG PET/TC en el seguimiento de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo podría proporcionar información adicional sobre los métodos de imagen convencionales, con resultados controvertidos^{131,132}.

En algunos de estos estudios concluyen que 18F-FDG PET/TC podría ser útil, aunque tiene un papel reducido en este entorno. Es el caso de Lee et al¹³², que en un estudio multicéntrico analizaron retrospectivamente 286 pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia tiroides detectando lesiones adicionales en 39/286 pacientes (14%) en comparación con el RCT postterapia y modificó la actitud terapéutica en 30 pacientes (10%). Kim et al¹³¹, después de estudiar a 71 pacientes encuentran enfermedad adicional a las técnicas convencionales de seguimiento en tan sólo un caso por lo que concluyen que la 18F-FDG PET/TC no tiene un papel complementario a los métodos de seguimiento convencionales.

Sin embargo, otros estudios encontraron que la 18F-FDG PET puede desempeñar un papel importante en el CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia. Es el caso de Rosenbaum-Krumme et al¹³⁰ que en un estudio prospectivo estudiaron el beneficio de la 18F-FDG PET/TC realizada después de la terapia ablativa con ¹³¹I en 90 pacientes con CDT de alto riesgo, encontrando que el 29% de los pacientes estudiados presentaron un estudio 18F-FDG PET/TC positivo y cambió la estrategia de tratamiento en el 21% de ellos. Del mismo modo, Iwano et al¹³³ estudiaron 54 pacientes con CDT a los que le realizaron un estudio 18F-FDG PET/TC con la estimulación de TSH 3-4 días antes de la ablación con radioyodo, encontrando que el estudio fue positivo en 33% de los pacientes.

En nuestro estudio, de acuerdo con los criterios de Hicks modificados¹¹⁰, los resultados de 18 FDG PET/CT tuvieron un alto impacto en 31 de los 81 pacientes (38,3%), condicionando la necesidad de cirugía en 20 pacientes, dosis adicionales de radioyod en 6 casos, termoablación y ablación por radiofrecuencia en sendos casos y el tratamiento con fármacos de diana molecular (inhibidores dela tirosina quinasa) en 3 casos. Este alto porcentaje en comparación con otros estudios puede ser el resultado de los diferentes

criterios de inclusión utilizados en la selección de los pacientes que se basan en la estadificación TNM y los criterios de las recomendaciones de la ATA 2009⁴³.

5. Estratificación dinámica del riesgo

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento de la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides y, de forma paralela, a profundos avances en la caracterización histológica, diagnóstico y tratamiento que han llevado a establecer grupos de riesgo con diferentes protocolos de tratamiento y seguimiento. Un paso más en esta valoración diferenciada del riesgo de los pacientes es aquella que se realiza al año de la terapia inicial de los mismos. Tuttle et al¹¹¹ publicaron por primera vez la denominada estratificación dinámica del riesgo de pacientes con CDT realizada un año después de la terapia inicial. Propusieron un marco adaptado al riesgo de los pacientes de CDT para guiar al médico en el ejercicio de la selección y planificación del calendario de las pruebas de seguimiento adecuadas para los pacientes de forma individualizada. En nuestro estudio, a pesar del mal pronóstico inicial, el 45,7% de los pacientes mostró una excelente respuesta a la terapia inicial, el 8,6% una respuesta aceptable, y el 45,7% una respuesta incompleta de acuerdo con criterios Tuttle et al¹¹¹. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con una respuesta excelente entre los pacientes con estudio 18 F FDG PET/TC negativo y positivo (80% vs. 12,2%, $p < 0,001$; OR: 52,8, respectivamente). En este sentido, Robbins et al (141) establecen que la primera prueba de seguimiento que puede predecir la muerte específica por cáncer de tiroides es la 18F-FDG PET. Ello es debido a que la 18F-FDG PET/TC identifica los CDT con lesiones metabólicamente activas, y con menor avidéz por el ¹³¹I por lo que suelen ser refractarias a la terapia con el mismo²⁹. En consecuencia, un estudio 18F-FDG PET/TC positivo podría ser utilizado como predictor de la falta de respuesta al tratamiento^{142,143}.

Nuestro estudio, es el primer trabajo que recoge una relación estadísticamente significativa entre un estudio 18F FDG PET/TC negativo y una excelente respuesta al tratamiento según la nueva estratificación dinámica

del riesgo. En esta misma línea de investigación, se ha publicado recientemente un protocolo de estudio en el que combina la 18F-FDG PET/TC con un estudio PET/TC con yodo-124 (^{124}I) para evaluar su potencial papel a la hora de estratificar el riesgo del DTC¹⁴³.

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, más del 50% de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia presentan un estudio 18F-FDG PET/TC positivo, con afectación metastásica a distancia hasta en un tercio de los casos.
2. La presencia de invasión vascular en el análisis histológico, la afectación ganglionar cervical y la afectación metastásica a distancia en el momento del diagnóstico son los principales factores asociados con un estudio 18F-FDG PET/TC positivo.
3. Los pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo precisaron un tratamiento quirúrgico inicial más agresivo, tenían niveles de Tg estimulada en el momento de la ablación mayores y con mayor frecuencia presentaban hallazgos fuera del lecho tiroideo en el RCT postterapia.
4. Los pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo precisaron ser reintervenidos y dosis adicionales de radioyodo a lo largo del seguimiento con mayor frecuencia, mantuvieron niveles de Tg mayores y presentaron hallazgos patológicos en el RCT anual de control y ecografía cervical.
5. La 18F-FDG PET/TC es capaz de detectar la presencia de enfermedad en los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia con unos parámetros de validez diagnóstica mayores al 90%, muy superiores a las técnicas de imagen convencionales y al RCT con ¹³¹I.
6. La validez diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC se relaciona positivamente con los niveles de tiroglobulina estimulada. El valor de tiroglobulina estimulada que mejor relación sensibilidad/especificidad es 9.3 ng/ml.
7. La 18F-FDG PET/TC realizada precozmente en el seguimiento del CDT de alto-intermedio riesgo proporciona importante información adicional a las técnicas de imagen convencionales, condicionando una modificación de la estadificación inicial en el 25% de los casos.
8. Los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC tuvieron un alto impacto terapéutico en más de la tercera parte de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo.

9. La 18F FDG PET/TC negativa se relaciona positivamente con una excelente respuesta al tratamiento según la nueva estratificación dinámica del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2015;136(5):E359-86.
2. Cancer Facts & Figures 2015 - acspc-044552.pdf [Internet]. [citado 10 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
3. Cancer of the Thyroid - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [citado 10 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
4. Granado NS, Smith TC, Swanson GM, Harris RB, Shahar E, Smith B, et al. Newly Reported Hypertension After Military Combat Deployment in a Large Population-Based Study. *Hypertension*. 1 de noviembre de 2009;54(5):966-73.
5. Davies L, Morris LGT, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris J, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: THE INCREASING INCIDENCE OF THYROID CANCER. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. junio de 2015;21(6):686-96.
6. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. marzo de 2009;18(3):784-91.
7. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1 de mayo de 2015;136(9):2187-95.

8. Baili P, Di Salvo F, Marcos-Gragera R, Siesling S, Mallone S, Santaquilani M, et al. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5, a population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 6 de septiembre de 2015;
9. Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Ramis R, Gómez-Barroso D, et al. Municipal mortality due to thyroid cancer in Spain. *BMC Public Health*. 15 de diciembre de 2006;6(1):302.
10. Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(Supl.1):2-10.
11. Kent WDT, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Can Med Assoc J*. 20 de noviembre de 2007;177(11):1357-61.
12. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 15 de diciembre de 1998;83(12):2638-48.
13. Lin J-D, Chao T-C, Hsueh C. Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. febrero de 2007;66(2):224-8.
14. Furmanchuk AW, Averkin JI, Egloff B, Ruchti C, Abelin T, Schäppi W, et al. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 ('post-Chernobyl') and 1991. *Histopathology*. noviembre de 1992;21(5):401-8.
15. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. diciembre de 1989;13(12):1041-9.
16. 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*. enero de 1988;12(1):22-7.

17. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, Nakamura S, Hashimoto T. Columnar cell carcinoma of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* octubre de 1994;25(10):1098-101.
18. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, et al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg.* agosto de 1992;16(4):669-74; discussion 774-5.
19. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med.* agosto de 2008;132(8):1241-50.
20. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Zarnegar R, Kebebew E, Duh Q-Y, et al. Tumor size predicts malignant potential in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *World J Surg.* mayo de 2008;32(5):702-7.
21. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated («insular») thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' «wuchernde Struma». *Am J Surg Pathol.* septiembre de 1984;8(9):655-68.
22. Volante M, Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: 5 years after the 2004 WHO classification of endocrine tumours. *Endocr Pathol.* marzo de 2010;21(1):1-6.
23. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* agosto de 2007;31(8):1256-64.
24. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* abril de 2009;19(4):333-40.

25. Nix P, Nicolaidis A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer. *Int J Clin Pract*. noviembre de 2005;59(11):1340-4.
26. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. mayo de 2011;23(4):244-50.
27. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Kuźniarz-Rymarz S, Kieć-Klimczak M, Skalniak A, Sowa-Staszczak A, et al. Dietary patterns as risk factors of differentiated thyroid carcinoma. *Postępy Hig Med Dośw Online*. 2012;66:11-5.
28. Meza R, Chang JT. Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology. *BMC Public Health*. 2015;15(1):789.
29. Kuru B. The sensitivity and the false negative rate of fine needle aspiration biopsy in thyroid nodule. *Ann Surg*. agosto de 2008;248(2):343-4; author reply 344.
30. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. enero de 2015;27(1):21-5.
31. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. abril de 2006;6(4):292-306.
32. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2006;91(11):4295-301.
33. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res*. 15 de mayo de 2012;174(2):207-10.

34. Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2008;93(3):809-14.
35. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2012;97(8):2682-92.
36. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, Overvad K, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst.* junio de 2014;106(6):dju097.
37. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Masson G, He H, et al. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nat Genet.* marzo de 2012;44(3):319-22.
38. Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery.* diciembre de 2008;144(6):1038-43; discussion 1043.
39. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* octubre de 2011;7(10):569-80.
40. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2014;99(2):E276-85.
41. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Tsilidis KK, Weiderpass E, Boutron-Ruault M-C, Rostgaard-Hansen AL, et al. Energy and macronutrient intake and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer J Int Cancer.* 18 de julio de 2015;

42. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg Chic Ill* 1960. marzo de 2001;136(3):334-7.
43. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2009;19(11):1167-214.
44. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* junio de 2006;154(6):787-803.
45. Rafferty MA, Goldstein DP, Rotstein L, Asa SL, Panzarella T, Gullane P, et al. Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rates? An analysis of 350 patients. *J Am Coll Surg.* octubre de 2007;205(4):602-7.
46. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol.* 15 de diciembre de 2006;94(8):683-91.
47. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* febrero de 2006;16(2):109-42.
48. Greenblatt DY, Woltman T, Harter J, Starling J, Mack E, Chen H. Fine-needle aspiration optimizes surgical management in patients with thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* junio de 2006;13(6):859-63.
49. Blanco Carrera C, García-Díaz JD, Maqueda Villaizán E, Martínez-Onsurbe P, Peláez Torres N, Saavedra Vallejo P. [Diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients with thyroid nodular disease. Analysis of 510 cases]. *Rev Clínica Esp.* agosto de 2005;205(8):374-8.

50. Zeiger MA. Evolution in the surgical management of well-differentiated thyroid cancer or not: to dissect or not dissect the central lymph node compartment. *J Surg Oncol*. 1 de febrero de 2010;101(2):101-2.
51. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. julio de 2014;81 Suppl 1:1-122.
52. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir*. marzo de 2013;398(3):347-75.
53. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. septiembre de 2007;246(3):375-81; discussion 381-4.
54. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. octubre de 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
55. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, Elisei R, Ferdeghini M, Fugazzola L, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 12 de agosto de 2015;
56. Grünwald F, Diehl M. Thyroid Carcinomas. En: *PET and PET-CT in Oncology* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2004 [citado 11 de octubre de 2015]. p. 137-48. Recuperado a partir de: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-18803-9_14
57. Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am*. octubre de 1998;7(4):633-44.
58. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh 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.* agosto de 2002;26(8):879-85.
59. Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS, McIver B, Thompson GB, van Heerden JA, et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery.* diciembre de 1999;126(6):1173-81; discussion 1181-2.
60. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2001;86(4):1447-63.
61. American Joint Committee on Cancer: Chapter 8: Thyroid, in: *AJCC cancer staging manual.* 7th edition. Springer, New York, 2010.
62. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* enero de 1996;5(1):43-63.
63. 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.* 15 de febrero de 1985;55(4):794-804.
64. Hay ID, Bergstralh 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.* diciembre de 1993;114(6):1050-7; discussion 1057-8.
65. Kim S-J, Myong JP, Suh H, Lee KE, Youn Y-K. Optimal Cutoff Age for Predicting Mortality Associated with Differentiated Thyroid Cancer. *PloS One.* 2015;10(6):e0130848.

66. Krook KA, Fedewa SA, Chen AY. Prognostic indicators in well-differentiated thyroid carcinoma when controlling for stage and treatment. *The Laryngoscope*. abril de 2015;125(4):1021-7.
67. Nilubol N, Kebebew E. Reply to most patients with a small papillary thyroid carcinoma enjoy an excellent prognosis and may be managed with minimally invasive therapy or active surveillance. *Cancer*. 15 de septiembre de 2015;121(18):3365-6.
68. Johnston LE, Tran Cao HS, Chang DC, Bouvet M. Sociodemographic Predictors of Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Results from the SEER Database. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:384707.
69. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 1997;82(11):3553-62.
70. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*. 1 de marzo de 2003;97(5):1186-94.
71. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*. enero de 1991;66(1):11-22.
72. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*. diciembre de 1995;118(6):1131-6; discussion 1136-8.
73. 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.

74. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. diciembre de 1992;112(6):1139-46; discussion 1146-7.
75. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de 1995;80(10):2946-53.
76. 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 (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 1999;84(7):2291-302.
77. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. noviembre de 1994;97(5):418-28.
78. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer*. 15 de junio de 1997;79(12):2414-23.
79. Papaleontiou M, Haymart MR. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. enero de 2014;26(1):1-7.
80. Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. febrero de 2007;48(2):221-6.
81. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new

- American Thyroid Association staging system. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* diciembre de 2010;20(12):1341-9.
82. Wang LY, Roman BR, Migliacci JC, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, et al. Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. *Cancer.* 17 de agosto de 2015;
83. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* marzo de 2015;25(3):300-7.
84. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. In: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en Oncología.* First ed. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p 7–31.
85. El IFIMED de Valencia, el primer centro de terapia con protones en España [Internet]. [citado 11 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.madrimasd.org/blogs/ciencianuclear/2007/06/11/67507>
86. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol.* 2001;11(10):1968-74.
87. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mayo de 2001;42(5 Suppl):1S - 93S.
88. Reinartz P, Wieres F-J, Schneider W, Schur A, Buell U. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* noviembre de 2004;31(11):1456-61.
89. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III- Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M,

- Asensio del Barrio C. «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004.
90. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 de agosto de 2000;97(16):9226-33.
91. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. abril de 2000;41(4):661-81.
92. Mahteme H, Pålman L, Glimelius B, Graf W. Prognosis after surgery in patients with incurable rectal cancer: a population-based study. *Br J Surg*. agosto de 1996;83(8):1116-20.
93. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol*. agosto de 1994;21(6):827-34.
94. Zierler K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol*. marzo de 1999;276(3 Pt 1):E409-26.
95. Aloj L, Caracó C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res*. 15 de septiembre de 1999;59(18):4709-14.
96. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun*. febrero de 1998;19(2):97-105.
97. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. [Positron emission tomography (PET) in oncology (Part I)]. *Rev Esp Med Nucl*. febrero de 2002;21(1):41-60; quiz 61-3.
98. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. diciembre de 1993;189(3):847-50.

99. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* enero de 1994;35(1):164-7.
100. Kim CK, Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun.* octubre de 1996;17(10):890-4.
101. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* octubre de 1995;36(10):1836-9.
102. Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET to determine regional cerebral glucose utilization: a re-examination. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* febrero de 1996;37(2):394-9.
103. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* noviembre de 1992;33(11):1972-80.
104. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, et al. Ringlike uptake of [18F]FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr.* junio de 1990;14(3):486-7.
105. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med.* enero de 1994;21(1):57-81.
106. Grünwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* marzo de 1996;23(3):312-9.
107. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid

- cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. septiembre de 1996;37(9):1468-72.
108. Mirallié E, Guilan T, Bridji B, Resche I, Rousseau C, Ansquer C, et al. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. diciembre de 2007;142(6):952-8; discussion 952-8.
109. Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowsky V, Bradley PJ, Iurato S, editores. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68940-9>
110. Cabrera Martín MN, Pasamontes Pingarrón JA, Carreras Delgado JL, Lapeña Gutiérrez L, Pérez Castejón MJ, Delgado Bolton RC. Impacto de la tomografía por emisión de positrones en el tratamiento de pacientes con sospecha de enfermedad residual o recurrente de cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. octubre de 2007;54(8):414-9.
111. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. junio de 2008;37(2):419-35, ix - x.
112. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, editors. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. First edition. New York: Churchill-Livingstone, 1997: 104-112.
113. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2001;86(4):1447-63.
114. Kim HJ, Sung J-Y, Oh YL, Kim JH, Son Y-I, Min Y-K, et al. Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Head Neck*. diciembre de 2014;36(12):1695-700.

115. Gulcelik MA, Gulcelik NE, Kuru B, Camlibel M, Alagol H. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 1 de diciembre de 2007;96(7):598-604.
116. Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:856189.
117. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PETCT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med.* octubre de 2013;27(8):681-93.
118. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, et al. Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* abril de 2015;25(4):437-44.
119. Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, Jiménez Alonso J, Villar JM, López de la Torre M, et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* julio de 2009;16(7):2006-13.
120. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2008;18(11):1179-81.
121. Kuo C-S, Tang K-T, Lin J-D, Yang A-H, Lee C-H, Lin H-D. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma with multiple metastases and elevated serum carcinoembryonic antigen level. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* noviembre de 2012;22(11):1187-90.
122. Xu Y-H, Song H-J, Qiu Z-L, Luo Q-Y. Extensive lymph node metastases found by (18)F-FDG-PET/CT in a patient with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med.* agosto de 2011;14(2):188-9.

123. Wong TZ, Jain MK, Spratt SE. I-131, I-123, and F-18 FDG-PET imaging in a patient with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* diciembre de 2008;33(12):834-7.
124. Giovanella L, Fasolini F, Suriano S, Mazzucchelli L. Hyperfunctioning solid/trabecular follicular carcinoma of the thyroid gland. *J Oncol.* 2010;2010.
125. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, et al. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hürthle cell thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* febrero de 2002;12(2):155-61.
126. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer JL. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* septiembre de 2003;44(9):1402-6.
127. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HWD. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* agosto de 2006;47(8):1260-6.
128. Salvatori M, Biondi B, Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* septiembre de 2015;173(3):R115-30.
129. Kim BS, Kim S-J, Kim IJ, Pak K, Kim K. Factors associated with positive F-18 flurodeoxyglucose positron emission tomography before thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* julio de 2012;22(7):725-9.
130. Rosenbaum-Krumme SJ, Görges R, Bockisch A, Binse I. ¹⁸F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* septiembre de 2012;39(9):1373-80.

131. Kim M-H, O JH, Ko SH, Bae J-S, Lim D-J, Kim S-H, et al. Role of [¹⁸F]-Fluorodeoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in the Early Detection of Persistent/Recurrent Thyroid Carcinoma in Intermediate-to-High Risk Patients Following Initial Radioactive Iodine Ablation Therapy. *Thyroid*. febrero de 2012;22(2):157-64.
132. Lee JW, Lee SM, Lee DH, Kim YJ. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT concurrent with 131I therapy in intermediate-to-high-risk patients with differentiated thyroid cancer: dual-center experience with 286 patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. agosto de 2013;54(8):1230-6.
133. Iwano S, Kato K, Ito S, Tsuchiya K, Naganawa S. FDG-PET performed concurrently with initial I-131 ablation for differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. abril de 2012;26(3):207-13.
134. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. junio de 2013;40(6):874-80.
135. Grünwald F, Kälicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. diciembre de 1999;26(12):1547-52.
136. 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 Off Publ Soc Nucl Med*. enero de 2001;42(1):71-6.
137. 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 (131)I whole

- body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 1999;84(7):2291-302.
138. van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EGE, Dullaart RPF, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mayo de 2002;12(5):381-7.
139. Ranade R, Kand P, Basu S. Value of 18F-FDG PET negativity and Tg suppressibility as markers of prognosis in patients with elevated Tg and 131I-negative differentiated thyroid carcinoma (TENIS syndrome). *Nucl Med Commun.* octubre de 2015;36(10):1014-20.
140. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* diciembre de 2001;11(12):1169-75.
141. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2006;91(2):498-505.
142. Pace L, Klain M, Salvatore B, Nicolai E, Zampella E, Assante R, et al. Prognostic role of 18F-FDG PET/CT in the postoperative evaluation of differentiated thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med.* febrero de 2015;40(2):111-5.
143. Kist JW, de Keizer B, Stokkel MPM, Hoekstra OS, Vogel WV, THYROPET study group. Recurrent differentiated thyroid cancer: towards personalized treatment based on evaluation of tumor characteristics with PET (THYROPET Study): study protocol of a multicenter observational cohort study. *BMC Cancer.* 2014;14:405.

RESUMEN

TESIS DOCTORAL:**UTILIDAD DE LA 18F-FDG PET/TC PRECOZ EN EL MANEJO TERAPÉUTICO Y ESTRATIFICACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO DE PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES DE RIESGO ALTO/INTERMEDIO.****Introducción**

El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente y supone el 1% de todos los cánceres. Dentro del cáncer de tiroides, el de estirpe folicular o carcinoma diferenciado de tiroides, que incluye el carcinoma papilar y folicular, constituye la inmensa mayoría (85-90%). La incidencia de cáncer diferenciado de tiroides ha aumentado significativamente en las últimas décadas, constituyendo la neoplasia endocrina más frecuente. A pesar de la alta tasa de supervivencia global, la tasa de recurrencia de cáncer diferenciado de tiroides no es insignificante, oscilando entre el 14% al 23%. Los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de recurrencia y muerte en el carcinoma diferenciado de tiroides incluyen: la edad en el momento del diagnóstico, el sexo y la historia personal o familiar de cáncer de tiroides. Dentro de las características histológicas, el tamaño tumoral también se ha relacionado con el pronóstico, así como la multifocalidad, la invasión extratiroidea y la presencia de metástasis ganglionares regionales o a distancia. En este contexto, se definen a los pacientes con alto/intermedio riesgo de recurrencia como aquellos que tienen las siguientes características: tumores de gran tamaño; extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea; metástasis en los ganglios linfáticos y metástasis a distancia. La resección quirúrgica completa del tumor constituye también un factor independiente relacionado con el pronóstico, por lo que también se incluye dentro de los criterios de los pacientes con alto/intermedio riesgo de recurrencia. A lo largo del seguimiento, es importante la detección temprana de la recurrencia ya que mejora la respuesta al tratamiento y la supervivencia a largo plazo.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) es un procedimiento no invasivo que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, proporcionando una información funcional in vivo de dichos procesos, unas veces complementaria y otras adicional a las técnicas de imágenes estructurales. Es una técnica relativamente reciente cuya aplicación en la práctica clínica data de finales de los 80 y ha supuesto un gran avance dentro del campo del diagnóstico por imagen y en especial en el ámbito oncológico. En la actualidad, la técnica PET se combina con la tomografía

computarizada (PET/TC), proporcionando información funcional y anatómica en una sola exploración. Esta modalidad de imagen está disponible en prácticamente todas las comunidades autónomas. La PET/TC con 18F-FDG juega un papel importante en la localización la enfermedad de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, en los que a lo largo del seguimiento se detectan niveles de tiroglobulina detectables con rastreo corporal con radioyodo negativo. La capacidad de la 18F-FDG PET/TC para detectar enfermedad recurrente o metástasis a distancia ha demostrado tener un impacto clínico importante, modificando el manejo de estos pacientes (programación, modificación o abandono de la cirugía planeada, realización de biopsia, administración de radioterapia externa, o quimioterapia, plantear inicio de nuevas terapias...).

En los últimos años, el papel de la PET/TC en el carcinoma diferenciado de tiroides de alto/intermedio riesgo de recurrencia, se ha expandido. De tal modo que las publicaciones más recientes, proporcionan datos que apoyan el uso de esta técnica con indicaciones más allá de la simple localización de la enfermedad en pacientes con niveles de tiroglobulina positivos y rastreo con radioyodo negativo, que incluyen: la estadificación inicial de la enfermedad, seguimiento inicial de los pacientes de alto riesgo de recurrencia con objeto de identificar la presencia recurrencia o enfermedad metastásica de forma precoz o evaluar la respuesta al tratamiento, sobretudo en pacientes sometidos a radioterapia externa, resección quirúrgica, embolización o terapia sistémica. Sin embargo su beneficio clínico y papel en la re-estratificación dinámica del riesgo a lo largo del seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides no han sido previamente evaluadas.

Objetivos

Evaluar la eficacia de la 18F-FDG PET/TC en la detección precoz de la recurrencia y enfermedad metastásica en el seguimiento inicial de los pacientes con CDT de alto/intermedio riesgo de recurrencia así como determinar su impacto en la estadificación, manejo terapéutico y re-estratificación dinámica del riesgo.

Pacientes y métodos

Tipo de estudio: Estudio observacional, longitudinal y prospectivo. Tamaño de muestra: 81 pacientes. Sujetos de estudio: Pacientes del área de cobertura de los hospitales Virgen de las Nieves y San Cecilio de Granada atendidos en las consultas del Servicio de Medicina Nuclear. Criterios de inclusión: Criterios de inclusión: edad superior a 18 años, diagnóstico de CDT, intervenidos mediante tiroidectomía total o

casi total que cumplen criterios de intermedio-alto riesgo de recidiva. Criterios de exclusión: edad inferior a 18 años, mujeres embarazadas, pacientes de bajo riesgo de recidiva, pacientes con Diabetes Mellitus mal controlada o cifras de glucemia elevadas en el momento de la prueba o pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o proceso inflamatorio concomitante. A los pacientes seleccionados se les realizará un estudio PET/TC con un con un escáner Siemens Biograph 16 PET/CT (Knoxville, EE.UU.), previa administración de una dosis intravenosa de 18F-FDG (calculada según el peso) en ayunas de 6 horas y con una glucemia capilar inferior a los 150 mg/dl. La recogida de datos incluye: datos demográficos (edad, sexo), características del tumor (tamaño, tipo histológico, la cápsula tiroidea y la invasión vascular, afectación ganglionar), tratamientos administrados (cirugía, linfadenectomía, dosis de radioyodo), resultados del rastreo corporal postterapia, determinaciones analíticas (anticuerpos Tg, anti-Tg y TSH), resultados del estudio PET/TC, estadificación inicial y cálculo del estadio TNM (8ª edición de la AJCC). Los resultados del estudio PET/TC serán clasificados en verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos o falsos negativos. Se determinó el impacto terapéutico de la 18F-FDG PET/TC de acuerdo con los criterios modificados de Hicks. Y finalmente, se establecerá la respuesta al tratamiento inicial (re-estratificación dinámica) según los criterios de Tuttle y cols.

Resultados y conclusiones

En nuestro estudio, 41/81 (50.6%) de los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia presentan hallazgos compatibles con afectación tumoral en la 18F-FDG PET/TC (considerándose positiva), mientras que el resto, 40/81 (49.6%) no presentaron hallazgos patológicos en el estudio 18F-FDG PET/TC. Hasta el 30.9% de los pacientes presentaron afectación metastásica a distancia detectada en la 18F-FDG PET/TC. La presencia de invasión vascular ($p= 0.038$), afectación ganglionar cervical ($p= 0.005$) y las metástasis a distancia en el RCT tras la terapia ablativa con radioyodo ($p< 0.001$) son los principales factores asociados con un estudio 18F-FDG PET/TC positivo. Los pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo precisaron un tratamiento quirúrgico inicial más agresivo (13/41 vs 3/40, $p=0.006$) y mostraban niveles de Tg estimulada en el momento de la ablación mayores (37.91 vs 12.3 ng/ml, $p<0.001$). Los pacientes con estudio 18F-FDG PET/TC positivo precisaron ser reintervenidos (19/41 vs 2/40, $p< 0.001$) y dosis adicionales de radioyodo (15/41 vs 3/40, $p=0.002$) a lo largo del seguimiento con mayor frecuencia, mantuvieron niveles de Tg mayores (236.83 ± 532.19 vs 3.55 ± 12.69 ng/ml, $p=0.016$) y presentaron hallazgos patológicos en el RCT anual de control (8/41 vs 1/40, $p< 0.001$) y ecografía

cervical (12/41 vs 2/40, $p < 0.001$). La 18F-FDG PET/TC es capaz de detectar la presencia de enfermedad en los pacientes con CDT de alto-intermedio riesgo de recurrencia con una sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de 92,5%, 90,2% y 91,4% respectivamente, muy superiores a las técnicas de imagen convencionales y al RCT con ^{131}I . La validez diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC se relaciona positivamente con los niveles de tiroglobulina estimulada. El valor de tiroglobulina estimulada que mejor relación sensibilidad/especificidad es 9.3 ng/ml, que discriminó correctamente al 83% de los pacientes con una sensibilidad del 70.3% y una especificidad del 86.1%. La 18F-FDG PET/TC realizada precozmente en el seguimiento del CDT de alto-intermedio riesgo proporciona importante información adicional a las técnicas de imagen convencionales, condicionando una modificación de la estadificación inicial en el 25.4% de los casos, condicionó un cambio en la intención terapéutica en el 38.3% de los pacientes, de tal forma que, en 20 pacientes condicionó la necesidad de cirugía, 6 pacientes recibieron dosis adicionales de radioyodo, 1 caso se sometió a tratamiento con termoablación, otro caso precisó ablación con radiofrecuencia y en 3 pacientes condicionó el inicio de la terapia con fármacos inhibidores de la tirosinasa. El 45,7% de los pacientes mostró una excelente respuesta a la terapia inicial, el 8,6% una respuesta aceptable, y el 45,7% una respuesta incompleta de acuerdo con criterios Tuttle et al. La 18F FDG PET/TC negativa se relaciona positivamente con una excelente respuesta al tratamiento según la nueva estratificación dinámica del riesgo, de tal forma que la probabilidad de alcanzar una respuesta excelente al tratamiento es significativamente mayor en los pacientes con resultado negativo en el estudio 18f-fdg PET/TAC (80 vs 12,2%, $p < 0,001$; OR: 6,92).

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Publicaciones Científicas

Triviño Ibáñez EM, Muros MA, Torres Vela , Llamas Elvira JM. *The role of early 18F-FDG PET/TC in therapeutic management and ongoing risk stratification of high/intermediate-risk thyroid carcinoma.* Endocrine. 2015 Jul 30. DOI 10.1007/s12020-015-0708-5.

Factor de impacto 2015: 3.878.

Comunicaciones a Congresos

High Therapeutic Impact in New Indications of 18F-FDG PET/CT in High/Intermediate Recurrence Risk Differentiated Thyroid Carcinoma Patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42 (Suppl 1):S1–S924.

Utilidad de la 18F-FDG PET/TC en la reestratificación dinámica del riesgo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de alto riesgo. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2015; 34(Supl 1):44.

¹⁸F-FDG PET/CT usefulness in ongoing risk stratification of high/intermediate recurrence risk differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41 (Suppl 1).

Impacto de la 18F-FDG PET/TC en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de alto riesgo. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2014;33(Supl 1):36.

Utilidad de la PET/TC en el seguimiento inicial de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides de alto riesgo. Endocrinol Nutr. 2013;60 (Espec Cong):26-104.

