

PET EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA DE TIROIDES

PET in Diagnosis of Thyroid Diseases

Luis Gonzaga DÍAZ-GONZÁLEZ; Paloma GARCÍA-TALAVERA; Felipe GÓMEZ-CAMINERO;
Cristina RIOLA-PARADA; Juan Gabriel VILLANUEVA-CURTO; Pilar TAMAYO-ALONSO

Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Medicina Nuclear. Salamanca. España.

Correspondencia: lgonzaga@usal.es

Fecha de recepción: 30 de septiembre de 2019

Fecha de aceptación: 9 de octubre de 2019

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de septiembre de 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La PET/TC es una técnica cuyas indicaciones en Oncología se encuentran en expansión y el cáncer de tiroides es una de ellas. Método: Revisión narrativa. Comentarios: En el presente artículo se revisan las indicaciones establecidas hasta la fecha, así como aquellos campos en los que son necesarias investigaciones adicionales que permitan establecer la utilidad de esta técnica en los distintos tipos de patología maligna tiroidea.

PALABRAS CLAVE: PET/TC; FDG; FDOPA; Tiroides; Carcinoma diferenciado; Carcinoma Medular; Carcinoma anaplásico.

SUMMARY: Introduction and objective: PET/CT is a technique which oncological indications are now increasing, being thyroid cancer one of them. Method: narrative review. Comment: The present study is a review of well-known indications, as well as those fields in which more studies are needed to establish the utility of this technique in every kind of malignant thyroid pathology.

KEYWORDS: PET/CT; FDG; FDOPA; Thyroid; Differentiated carcinoma; Medullary Carcinoma; Anaplastic Carcinoma.

INTRODUCCIÓN

La PET (tomografía por emisión de positrones) es una técnica de imagen basada en la capacidad de determinados isótopos para emitir radiación en forma de partículas con carga positiva (positrones). Dicha carga va a condicionar su interacción con los electrones del medio (carga negativa), con la subsiguiente aniquilación del positrón y la generación de dos fotones gamma con energía de 0,511 MeV cada uno. La detección de estos fotones por el tomógrafo PET permitirá que, al unir el radioisótopo a un sustrato con afinidad por determinados procesos fisiológicos (o fisiopatológicos) del organismo, se puedan obtener imágenes funcionales. Es lo que sucede con la 18F-FDG (Fluorodesoxiglucosa), que es incorporada por el transportador GLUT y acumulada en todas aquellas células que realizan la glucólisis. Además, la adquisición casi simultánea de una tomografía computarizada (TC), proporcionará información estructural que aumentará la precisión para la detección de lesiones y el rendimiento de la técnica.

PET/TC EN EL ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO

En el estudio inicial y caracterización del nódulo tiroideo (NT), la PET/TC con 18F-FDG tiene un papel limitado. Sin embargo, el hallazgo de captaciones incidentales de 18F-FDG en la glándula tiroides es cada vez más frecuente y su detección recomienda el despistaje de patología tiroidea subyacente. El patrón de actividad detectado puede ayudar a orientar la sospecha diagnóstica, de manera que la captación difusa de FDG está frecuentemente relacionada con patología benigna (principalmente bocios difusos secundarios a la enfermedad de Graves), mientras que la captación focal del radiofármaco obliga a descartar patología maligna, que en la inmensa mayoría de los casos confirmados se deberá a tumores primarios

tiroideos (99 %), con un porcentaje marginal de metástasis tiroideas de otras neoplasias (1 %) [1, 2].

Ante la sospecha de patología maligna tiroidea detectada por PET/TC, las guías ATA de 2015 recomiendan la realización de ECO-PAAF para determinar su histología, con la opción previa de determinar los niveles de TSH del paciente. En caso de encontrarse disminuidos dichos niveles, el siguiente paso sería la realización de una gammagrafía tiroidea para valorar si se trata de un nódulo caliente o hiperfuncionante y por tanto de origen benigno [2].

En la técnica PET, el SUV (*Standard Uptake Value*) es un parámetro semicuantitativo que permite valorar la intensidad de la captación del radiofármaco en una determinada región del organismo. Se ha demostrado que los valores de SUV se incrementan significativamente en aquellas lesiones tiroideas correspondientes a patología maligna, existiendo además una relación directamente proporcional con el grado de desdiferenciación y agresividad del tumor. Sin embargo y a pesar de su elevada sensibilidad, la PET/TC ofrece niveles bajos de especificidad en este tipo de lesiones, por lo que no se recomienda su uso inicial rutinario para determinar la malignidad del NT [3].

PET/TC EN CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

El CDT es un tumor con muy buen pronóstico (tasas de supervivencia del 90-95 % a los 10 años). Sin embargo, dicho pronóstico puede contar con diversos factores que pueden ensombrecerlo, como el subtipo histológico, el grado de extensión locorregional o la diseminación metastásica del tumor. Otro factor capital en el pronóstico de estos pacientes es la aparición de resistencia a la terapia con 131I, que suele ser un indicador importante de desdiferenciación del tumor y se relaciona con cursos más agresivos y menor supervivencia.

PET EN CDT: ¿CON O SIN ESTIMULACIÓN MEDIANTE TSHRH?

La necesidad de realizar estimulación mediante TSH recombinante humana (TSHrh) previamente al PET/TC en los pacientes con CDT es controvertida. Si bien dicha estimulación ha demostrado un aumento de la sensibilidad y la detección de lesiones, no existen hasta la fecha evidencias sólidas que demuestren que dicho aumento modifique el plan terapéutico posterior. No obstante, consideramos un método útil para la detección de lesiones potencialmente resecables y por tanto una mejor caracterización de la situación clínica del paciente (Figura 1).

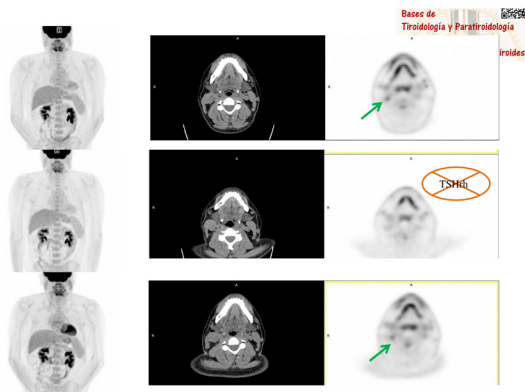


Figura 1. Estimulación con TSHrh: paciente con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides, con lesiones en seguimiento mediante PET/TC 18F-FDG. Las primeras imágenes (fila 1) revelaron la existencia de una adenopatía hipermetabólica látero-cervical derecha, que desapareció en el estudio de control, realizado sin estimulación con TSHrh (fila 2). El tercer estudio (fila 3), adquirido nuevamente tras la estimulación hormonal, mostró la reaparición de la adenopatía.

SÍNDROME TENIS

La principal indicación de la PET/TC con 18F-FDG se da en pacientes con CDT que muestran

niveles elevados de Tg, con anticuerpos antiTg negativos o ausentes y rastreo con 131I negativo. Esta situación clínica, conocida por el acrónimo TENIS por sus siglas en inglés (*Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy*) constituye la principal indicación de la PET/TC con FDG en este grupo de pacientes. Su utilidad se debe a que, de forma simultánea a la pérdida de la capacidad de la célula tumoral para incorporar el yodo, se incrementa de forma notable el metabolismo glicolítico de la misma, por lo que las células presentarán mayor avidéz por la FDG (fenómeno *flip-flop*). Asimismo, la PET/TC con FDG muestra mayor tasa de detección de lesiones en pacientes con niveles elevados de Tg [4, 5].

CDT DE ALTO RIESGO

La mayoría de las guías principales recomiendan la realización de PET/TC con FDG en aquellos pacientes con CDT de alto riesgo. Asimismo, se recomienda en pacientes con síndrome TENIS que presenten niveles de Tg superiores a 10 ng/mL (grado de recomendación fuerte) y en algunos casos de variantes histopatológicas agresivas (carcinoma de células de Hürthle invasivo, CDT poco diferenciado) o en casos individualizados para la evaluación pronóstica del paciente (Figura 2) [6].

PET/TC EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES (CMT)

El CMT es menos frecuente que el CDT, si bien presenta peor pronóstico y mayor tendencia a la diseminación metastásica. Actualmente no existe un consenso claro de cara al uso de las técnicas de imagen para su valoración. La PET/TC tiene su principal indicación en la detección de recurrencias tumorales y metástasis, existiendo para ello varios tipos de radiofármacos PET que se resumen a continuación [7].

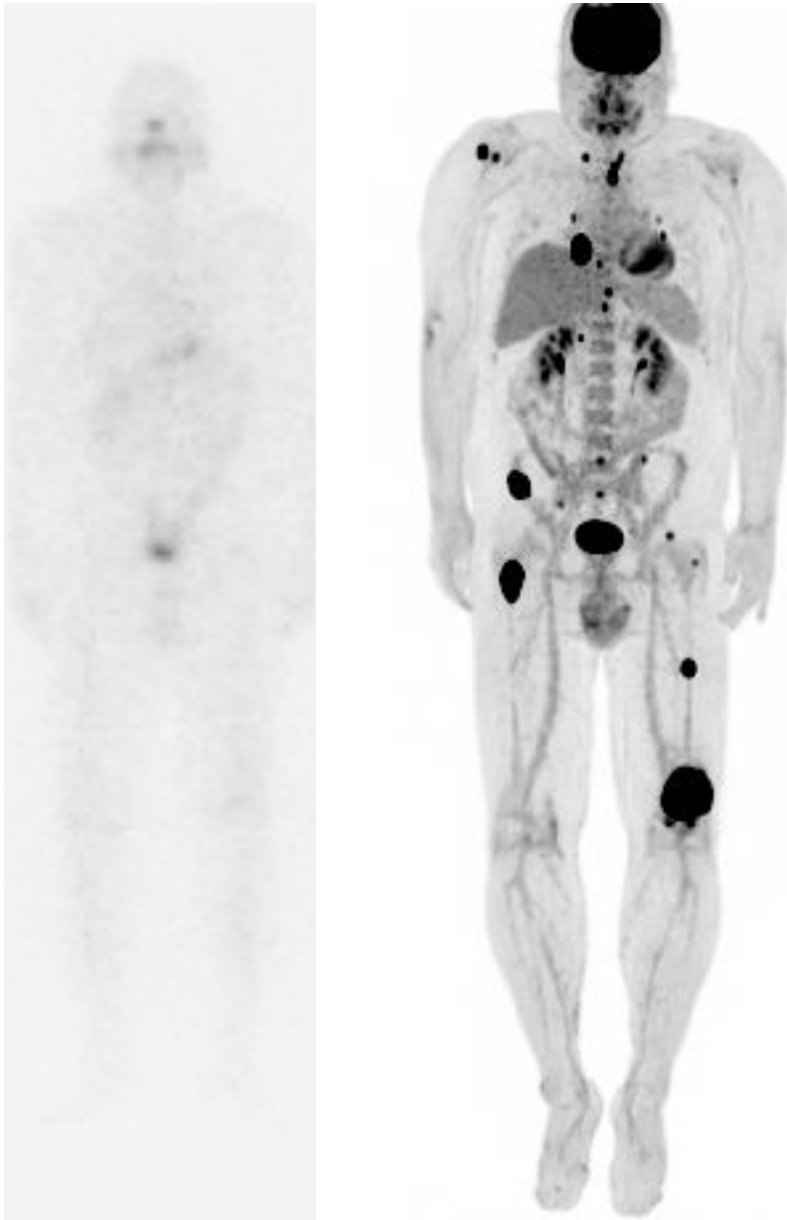


Figura 2. Síndrome TENIS: Paciente con diagnóstico de carcinoma folicular de tiroides, variante oncocítica de alto riesgo. Tras la tiroidectomía y la dosis ablativa de ^{131}I , recibió una nueva dosis empírica por la elevación de los niveles de tiroglobulina con ac antiTg negativos. El rastreo corporal con ^{131}I (izquierda) fue negativo, por lo que se solicitó un PET/TC con ^{18}F -FDG (derecha). La imagen reveló múltiples lesiones hipermetabólicas que fueron confirmadas como metástasis de carcinoma tiroideo.

PET/TC CON 18F-FDG

Al tratarse de un tumor de estirpe neuroendocrina, el curso del CMT es indolente y el metabolismo glicolítico de sus células es menor que el de los carcinomas indiferenciados. Por ello, la PET/TC con 18F-FDG presenta una utilidad reducida, principalmente orientada a los casos de sospecha de recurrencia con elevación de los marcadores calcitonina (CTN) y CEA. Los estudios publicados hasta la fecha demuestran una relación directa entre la sensibilidad y las tasas de detección de lesiones por PET/TC y los niveles de CTN y CEA, estableciéndose en las guías valores mínimos respectivos de 125 pg/mL y 5 ng/mL para la indicación de la prueba y siendo muy infrecuente la detección de enfermedad en pacientes con niveles de CTN menores de 500 pg/mL.

PET/TC CON 18F-DOPA

La afinidad del CMT por la FDOPA se debe a la capacidad de los tumores neuroendocrinos para descarboxilar los precursores de los aminoácidos. Por este motivo, la PET/TC con FDOPA presenta cifras elevadas de sensibilidad en la detección de adenopatías patológicas mayores de 6 mm y lesiones metastásicas. Al igual que sucede con la 18F-FDG, la sensibilidad de la FDOPA aumenta con niveles de CTN y CEA más elevados, así como con tiempos de duplicación de CTN acortados. En un metaanálisis que analizó ocho estudios con un total de 146 pacientes, se detectaron incrementos de sensibilidad del 48 % hasta el 64-100 % en pacientes con niveles de CTN superiores a 150 pg/mL y CEA superiores a 5 ng/mL, y del 85 % en pacientes con tiempo de duplicación de CTN en menos de 24 meses. La menor disponibilidad del radiofármaco FDOPA hace que sea una prueba habitualmente realizada tras la PET/TC con 18F-FDG, mostrando mejores resultados en la detección de lesiones cuando se complementan ambas técnicas [8].

PET/TC CON ANÁLOGOS DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

La expresión de receptores de somatostatina puede visualizarse mediante técnicas de medicina nuclear como la gammagrafía con 111In-Octreótido y también con radiofármacos PET. Mediante el empleo del ácido tetraazaciclododecane-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), como quelante que proporciona estabilidad a los enlaces, se puede llevar a cabo el marcaje de los análogos de los receptores de somatostatina con radionúclidos PET como el 68Ga, 177Lu o 90Y (Figura 3). Estos radiofármacos tienen especial rendimiento en tumores neuroendocrinos (TNE). A pesar de que el CMT es un tipo de TNE que presenta baja densidad de receptores de somatostatina, la PET/TC con 68Ga-DOTATATE muestra mayor sensibilidad que el SPECT/TC con 111In-Octreótido en la recurrencia de CMT y se incrementa significativamente en pacientes con niveles de calcitonina superiores a 500 pg/mL[9]. Sin embargo, el rol más prometedor que presentan estos radiofármacos se asocia con la selección de pacientes con tumores inoperables y candidatos a terapia con 90Y-DOTATOC y 177Lu-DOTATATE [10].

PET/TC CON 11C-METIONINA

La metionina es un aminoácido esencial en la síntesis proteica. Si bien ha demostrado, al igual que los radiofármacos previamente comentados, mayor sensibilidad en pacientes con niveles elevados de CTN, su utilidad es limitada, por su baja especificidad y por la alta actividad fisiológica en el hígado, lo que dificulta la detección de lesiones hepáticas [11].

PET/RM EN CDT Y CMT

La nueva técnica híbrida PET/RM arroja datos de rendimiento superponibles a los obtenidos con la PET/TC en pacientes con carcinoma de tiroides, con una ligera ventaja de la PET/TC en

la detección de nódulos pulmonares, lo que tiene especial importancia en el CDT, que muestra mayor tendencia a la diseminación pulmonar. Es por esto por lo que algunos autores proponen la realización de PET/RM seguida de un TC torácico de baja dosis en aquellos casos en que se desee reducir la exposición del paciente a la radiación [12].

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES (CAT)

Si bien disponemos de escasa evidencia al respecto, el CAT es un tumor de curso agresivo que muestra elevada afinidad por la FDG. En la estadificación de estos tumores, la PET/TC muestra mejores cifras de sensibilidad que la realización de TC aislada. Además del SUV, nuevos biomarcadores como el volumen metabólico tumoral (VMT) muestran relación inversa con el pronóstico de los pacientes y el curso de la enfermedad. No obstante, se necesitan más estudios que arrojen datos sobre la utilidad de la técnica en la monitorización de la respuesta al tratamiento de estos pacientes [13, 14].

VALORACIÓN DE RESPUESTA A OTRAS TERAPIAS EN CÁNCER DE TIROIDES

Los ensayos con nuevos agentes terapéuticos frente al carcinoma tiroideo se centran en inhibidores selectivos o múltiples de la tirosin kinasa (Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib), que sin embargo no han incluido la valoración mediante PET/TC en sus distintas fases, con resultados no concluyentes y escaso número de pacientes analizados. Son, por tanto, necesarios más ensayos clínicos multicéntricos destinados a evaluar la utilidad de la PET/TC, principalmente orientada pacientes con metástasis o resistencia al tratamiento con ^{131}I [15].

Receptores de somatostatina

Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético

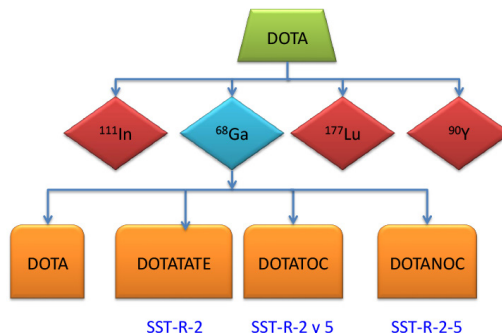


Figura 3. Radiofármacos DOTA, con sus respectivos receptores de somatostatina afines. En estudios PET con finalidad diagnóstica, el radionúclido de elección es el ^{68}Ga , mientras que el ^{111}In se emplea en estudios gammagráficos y el ^{177}Lu y ^{90}Y tienen finalidad terapéutica.

CONCLUSIONES

La PET/TC con ^{18}F -FDG presenta un papel limitado en el estudio inicial del nódulo tiroideo. Las guías no recomiendan su uso rutinario para la determinación de malignidad de este.

En los estudios PET/TC con ^{18}F -FDG, todo hallazgo incidental de alteración metabólica en el tiroideo requiere de estudios adicionales de despistaje de patología tiroidea, tanto benigna como maligna.

El síndrome TENIS (elevación de tiroglobulina con rastreo con ^{131}I negativo) constituye la principal indicación de la PET/TC con ^{18}F -FDG. La pérdida de afinidad por el ^{131}I se acompaña de un incremento del metabolismo glicolítico de la célula maligna tiroidea (fenómeno flip-flop), lo que justifica su utilidad en la detección de lesiones en estos pacientes.

La realización de PET/TC ^{18}F -FDG con estimulación previa mediante TSHrh, si bien no ha

demostrado impacto en el plan terapéutico posterior, es un método que aumenta la sensibilidad de la prueba y por tanto es de utilidad, especialmente en la detección de lesiones potencialmente reseables.

El CDT de alto riesgo constituye otra indicación importante de la PET/TC con 18F-FDG. No obstante, las guías no son coincidentes en este punto y recomiendan la individualización en aquellos casos en que la PET/TC pueda tener utilidad pronóstica.

Si bien el CMT muestra baja afinidad por la FDG, la PET/TC es útil en las sospechas de recurrencia con niveles elevados de CTN y CEA. Asimismo, existen otros radiofármacos como la 18F-DOPA, que muestran mayores cifras de sensibilidad y tasa de detección de lesiones respecto a la FDG.

La PET/TC con análogos de receptores de somatostatina muestra cifras de sensibilidad superiores al SPECT/TC con 111In-Octreótido. Sin embargo, es en la terapia donde presenta resultados potencialmente prometedores con agentes terapéuticos como 90Y-DOTATOC y 177Lu-DOTATATE.

La PET/TC con 18F-FDG es la técnica de elección en el estudio inicial prequirúrgico del CAT. Además, puede ser de gran utilidad en la monitorización de respuesta al tratamiento, si bien este campo aún requiere de investigaciones más exhaustivas.

Hasta la fecha, no ha podido demostrarse la utilidad de la PET/TC en la evaluación de respuesta a los nuevos fármacos inhibidores de la tirosin-kinasa, debido al empleo de criterios RECIST en los ensayos. Son por tanto necesarios más estudios multicéntricos en dicha dirección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muros de Fuentes MA, Mitjavila Casanovas M, Estorch Cabrera M, Lecumberri Santamaria B, Navarro Gonzalez E. Usefulness of 18F-FDG PET/CT in thyroid carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016; 35(3):186-92.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1):1-133.
3. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Vielh P, Caillou B, Chami L, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology? *Thyroid.* 2012; 22(2):165-72.
4. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. [18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and 131I]. *Nuklearmedizin.* 1995; 34(4):127-34.
5. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1519-25.
6. 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.* 2015; 25(4):437-44.
7. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, Glushko T, Pacak K, Teytelboym OM. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging. *J Thyroid Res.* 2019; 2019:1893047.
8. Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, Poscia A, de Waure C, Giordano A, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2012; 19(10):1290-9.
9. Treglia G, Tamburello A, Giovanella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2017; 16(4):362-72.

PET EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA DE TIROIDES

DÍAZ-GONZÁLEZ L G; GARCÍA-TALAVERA P; GÓMEZ-CAMINERO F; RIOLA-PARADA C;
VILLANUEVA-CURTO J G; TAMAYO-ALONSO P

10. Skoura E. Depicting medullary thyroid cancer recurrence: the past and the future of nuclear medicine imaging. *Int J Endocrinol Metab.* 2013; 11(4):e8156.
11. Jang HW, Choi JY, Lee JI, Kim HK, Shin HW, Shin JH, et al. Localization of medullary thyroid carcinoma after surgery using (11)C-methionine PET/CT: comparison with (18)F-FDG PET/CT. *Endocr J.* 2010; 57(12):1045-54.
12. Riola-Parada C, Garcia-Canamaque L, Perez-Duenas V, Garcerant-Tafur M, Carreras-Delgado JL. Simultaneous PET/MRI vs PET/CT in oncology. A systematic review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016; 35(5):306-12.
13. 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.
14. Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS, Pai SI, Subramaniam RM. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(6):1316-29.
15. Basu S, Kumar R, Ranade R. Assessment of treatment response using PET. *PET Clin.* 2015; 10(1):9-26.