



Aproximación diagnóstica y terapéutica ante el carcinoma diferenciado de tiroides tratado y con recidiva

García-Callejo FJ¹, Redondo-Martínez J¹, Pérez-Carbonell T¹, Martínez-Beneyto MP¹, Monzó-Gandía R², Pellicer-Zoghbi V¹

Resumen

ANTECEDENTES: los carcinomas diferenciados de tiroides muestran una capacidad de recidiva regional que no debe ser subestimada. La determinación de tiroglobulina puede no ser eficaz si el organismo genera autoanticuerpos y las pruebas de imagen elegidas varían entre autores.

OBJETIVO: investigar el valor clínico de la tomografía computada con emisión de positrones (TC-PET) con 18F-FDG en la detección de pacientes con recidiva de la enfermedad en los que la ecografía o el radioyodo pueden no ser concluyentes.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio retrospectivo en el que se evaluaron los datos del seguimiento clínico de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, realizado entre 2001 y 2016. Todos los pacientes fueron tratados con cirugía y sometidos a radioyodo posteriormente. La elevación en las concentraciones de tiroglobulina alertó acerca de la posibilidad de recidiva. En todos los pacientes se exploró cuidadosamente el cuello y se efectuó estudio de punción-aspiración con aguja fina, ecografía y TC-PET. El informe histopatológico posterior a la cirugía de rescate mostró la positividad frente a la cual se generaron los valores de falso positivo y negativo de cada prueba, y con ello su sensibilidad y valor predictivo positivo.

RESULTADOS: se incluyeron 24 pacientes; la exploración cervical fue sugerente de recidiva en 10 casos, la punción-aspiración con aguja fina identificó metástasis en 15, la ecografía mostró anomalías en 19 y la TC-PET detectó hipercaptación significativa, considerando un SUV máximo de 2.5- en 18. La sensibilidad, el valor predictivo positivo y la eficiencia diagnóstica de la TC-PET fueron de 82, 78 y 71%, respectivamente. La punción-aspiración con aguja fina y la ecografía positivas conjuntas mostraron índices de 85, 61 y 62.5%, exactamente los mismos que la asociación de punción-aspiración con aguja fina y TC-PET patológicos. La palpación cervical fue la herramienta diagnóstica con mayor sensibilidad (90%), pero con eficiencia de 58%.

CONCLUSIONES: la detección de recidiva en los carcinomas diferenciados de tiroides muestra una leve mejoría en la sensibilidad diagnóstica si se escoge la TC-PET frente a la ecografía, pero ninguna supera a la otra cuando estas pruebas de imagen se efectúan de manera concomitante a la realización de la punción-aspiración con aguja fina.

PALABRAS CLAVE: carcinoma de tiroides, recidiva, ecografía, punción-aspiración con aguja fina, TC-PET.

¹ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

² Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Requena, Valencia, España.

Recibido: 13 de diciembre 2016

Aceptado: 13 de febrero 2017

Correspondencia

Dr. Francisco Javier García Callejo
jgarciacall@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Callejo FJ, Redondo-Martínez J, Pérez-Carbonell T, Martínez-Beneyto MP y col. Aproximación diagnóstica y terapéutica del carcinoma diferenciado de tiroides tratado y con recidiva. An Orl Mex. 2017 ene;62(1):28-41.



An Orl Mex 2017 January;62(1):28-41.

Diagnostic and therapeutic approach for recurrence of treated differentiated thyroid carcinoma.

García-Callejo FJ¹, Redondo-Martínez J¹, Pérez-Carbonell T¹, Martínez-Beneyto MP¹, Monzó-Gandía R², Pellicer-Zoghbi V¹

Abstract

BACKGROUND: Differentiated thyroid carcinomas (DTC) have got ability for regional recurrence that must be not underestimated. Detection of thyroglobulin (TGB) may be not useful if the organism synthesizes autoantibodies, and there is no consensus about the image technique of choice.

OBJECTIVE: To investigate the added clinical value of PET-CT with 18F-FDG in defining the recurrence of the disease in patients who show ultrasonography or I¹³¹ whole body scintigraphy with uncertain results.

PATIENTS AND METHOD: A retrospective study was done following-up patients with DTC from 2001 to 2016. Therapy in all of them was surgery and I¹³¹ afterwards. The increase in TGB levels was suggestive of recurrence. The whole group underwent a thorough neck exploration, and a fine needle aspiration (FNA), ultrasonography and PET-CT were always done. The histopathologic result after the rescue surgery allowed the analysis of positive and negative false for each technique, as well as their sensitivity and positive predictive value.

RESULTS: Twenty-four patients were included. Neck exploration was suggestive of recurrence in 10 cases, FNA identified metastases in 15, the ultrasonography showed abnormalities in 19 and the PET-CT detected significant uptake –considering a 2.5 cutoff SUVmax value– in 18. As a result, the sensitivity, positive predictive value and accuracy were 82%, 78% and 71%, respectively. FNA and ultrasonography jointly altered showed indexes of 85%, 61% and 62.5%, respectively, exactly the same average that the association between a positive FNA and PET-CT with pathologic uptake. Physical neck exam was the diagnostic tool with the higher sensitivity –90%–, but a poorer accuracy –59%–.

CONCLUSIONS: Detection of recurrence in DTC with PET-CT shows a mild achievement compared to ultrasonography, but both presented similar diagnostic values when carried on concomitant to the practice of a FNA.

KEYWORDS: thyroid carcinoma; recurrence; ultrasonography; fine-needle aspiration; PET/CT

¹ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

² Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Requena, Valencia, España.

Correspondence

Dr. Francisco Javier García Callejo
jgarciaall@hotmail.com

ANTECEDENTES

Existe consenso generalizado en el planteamiento quirúrgico del carcinoma diferenciado de tiroides focalizado en la glándula. Con incidencia de 2 a 15 por cada 100,000 habitantes, la estirpe papilar parece comprender incluso 70% de sus variantes. De esta naturaleza y funcionalidad glandular se deducen dos circunstancias fisiopatológicas determinantes en el devenir de la enfermedad: la selectiva eficacia en la administración de radioiodo como terapia coadyuvante y la validez de la tiroglobulina como marcador en sangre periférica de actividad tiroidea remanente.

El objetivo del seguimiento en los carcinomas diferenciados de tiroides es la verificación de su remisión y la identificación de sujetos que padecen recurrencia.¹⁻³ Las herramientas en este seguimiento incluyen las técnicas de imagen y la valoración de las concentraciones de tiroglobulina.

En general, se acepta que la tiroglobulina señala con fiabilidad la existencia de enfermedad, pero los anticuerpos frente a ella pueden ofrecer falsos negativos por condicionar una concentración baja en la sustancia. La estimulación con 30 UI/mL de TSH –actualmente en su variante humana recombinante– optimiza la sensibilidad en la determinación de tiroglobulina.^{1,4,5} Nuevos ensayos ya incluyen este estímulo.

En las últimas décadas, parece observarse cierta tendencia a suplir los rastreos de cuerpo entero (*whole body scan*, WBS) con I^{131} o I^{123} por los ultrasonidos como técnica de imagen de alta eficacia diagnóstica en el control del carcinoma diferenciado de tiroides.^{6,7} Los criterios de identificación de adenopatías significativas se han descrito ampliamente y con ello se han diseñado varios protocolos, todos ellos susceptibles de validación o refutamiento.⁴ Por último,

las pruebas de invasividad tumoral mediante la citología que oferta la punción-aspiración con aguja fina y la identificación de tiroglobulina en estas punciones pretenden ampliar la fiabilidad diagnóstica de progresión tumoral.

La tomografía por emisión de positrones (PET) resulta probablemente una valiosa medida diagnóstica y pronóstica en el paciente metastásico, al usar un radionúclido que forma parte de las vías metabólicas de la célula, como el 2-(fluorino-18) fluoro-2-deoxi-d-glucosa (18F-FDG), especialmente cuando el rastreo con radioiodo es negativo. La respuesta inicial al tratamiento ofertada por las concentraciones de tiroglobulina, rastreo, ecografía o las tres, ha permitido la reestratificación del riesgo de reaparición de la enfermedad. Sin embargo, el orden de las técnicas diagnósticas sigue sin aclararse. De acuerdo con estos hechos, no cesan de proponerse algoritmos de comportamiento diagnóstico y modalidades de seguimiento.⁸

Ofrecemos la experiencia de este Centro ante la circunstancia clínica del paciente tratado y vigilado por carcinoma diferenciado de tiroides en el que las concentraciones de tiroglobulina son elevadas y el rastreo con iodo no es significativo.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio longitudinal y retrospectivo de los pacientes diagnosticados y tratados por carcinoma diferenciado de tiroides en cuyo seguimiento se verificó la elevación en las concentraciones de tiroglobulina y ausencia de hallazgos en los rastreos de cuerpo entero, con concentraciones bajas o nulas de anticuerpos anti-tiroglobulina.

Se incluyeron los pacientes atendidos en los servicios de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario y Hospital de Requena



en Valencia, España, de junio de 2001 a 2016, con cobertura sanitaria de incluso 425,000 habitantes.

Las imágenes obtenidas en ecografía se etiquetaron como patológicas si identificaban adenopatías cervicales de tamaño superior a 12 mm, conglomerados conformados por más de tres nódulos, forma circular o interior de las mismas heterogéneo o hipoecoico.

Para el estudio de TC-PET con 18F-FDG se usó un equipo de imagen multicorte helicoidal de 16 cortes. Los pacientes debieron efectuar ayuno previo a la prueba igual o mayor a seis horas, con mantenimiento estricto de las concentraciones de glucosa inferiores a 6.1 mmol/L en sujetos no diabéticos y a 8.3 mmol/L en diabéticos. A todos se les administró por vía intravenosa entre 270 y 370 MBq del radionúclido en una relación por peso de 4.4 MBq/kg; además, se solicitó vaciar la vejiga y evitar cualquier esfuerzo fonatorio 30 minutos antes de la exploración para anular hipercaptaciones fisiológicas. Esta prueba recogió registros desde el tercio proximal del fémur a la cabeza, efectuando análisis de la fusión de imágenes tras reconstrucción iterativa de las mismas en los tres planos del espacio. La revisión independiente por dos radiólogos determinó un valor de captación estandarizado (*standardized uptake value*, SUV) para las lesiones calientes. Un SUV superior a 2.5 en la región torácica y cervical se consideró compatible con enfermedad metastásica.

Con base en los resultados positivos emitidos por los estudios de ecografía, TC-PET o ambos, las lesiones cervicales se sometieron inicialmente a procedimiento quirúrgico y posterior verificación histopatológica, que determinó el positivo real definitivo de enfermedad metastásica para el cálculo de la sensibilidad y especificidad diagnósticas de las pruebas de imagen.

La ecografía y la TC-PET emitieron datos que pudieron considerarse verdadero positivo, falso negativo y falso positivo. Con estos datos pudieron calcularse los indicadores de precisión diagnóstica de las herramientas usadas en la detección o descarte de enfermedad.

El único criterio de exclusión del estudio fue la ausencia de realización de las pruebas solicitadas.

Las concentraciones de tiroglobulina se vigilaron antes del estudio y en el mes siguiente a la finalización del tratamiento quirúrgico o con radioyodo. El estado clínico de libre de enfermedad o enfermedad metastásica se evaluó a los cuatro meses de terminado cualquier tratamiento aplicado y desde entonces cada seis meses.

Se usó el paquete informático SPSS 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA) para el tratamiento estadístico de los datos, que se expresaron en forma de media y desviación estándar cuando se trató de variables cuantitativas sobre una distribución de datos normal y en forma de razón para las condiciones cualitativas. Las diferencias en ellos se compararon mediante prueba t y ϕ^2 para medias y porcentajes, respectivamente.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes en los que se comprobó palpación cervical con adenomegalias en 10 (42%), 4 eran varones, el intervalo de edad fue de 25 a 62 años y la media de 44.75 ± 10.3 años. Todos los pacientes habían sido intervenidos mediante tiroidectomía total y en tres de ellos se efectuó vaciamiento cervical unilateral al comprobar metástasis ganglionar. Igualmente, todos recibieron uno o varios cursos de radioyodo posoperatorio: en 16 sujetos se administró sólo tras la cirugía y el resto recibió dosis complementarias en función de hallazgos radiológicos o citológicos sugerentes de rea-

parición de la enfermedad durante su control evolutivo.

La estirpe histológica comprendió 20 casos de carcinoma papilar y 4 de folicular (Cuadro 1). En el seguimiento del paciente, la detección de concentraciones elevadas de tiroglobulina (>20 ng/mL) estableció una sospecha diagnóstica que debió evaluarse mediante pruebas de imagen adicionales –ecografía y TC-PET–, a las que todos los pacientes se sometieron.

Se efectuó estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina en todos los casos, tanto en los que la exploración física resultaba sugerente de enfermedad y en los que cualquier prueba de imagen ofrecía esta sospecha. Por ello, la realización de ecografía bidimensional fue simple en 17 pacientes, mientras que en otros 7 además se hizo punción-aspiración con aguja fina.

La citología obtenida identificó positividad para metástasis a distancia por carcinoma diferenciado de tiroides en 15 individuos (62.5%) y el informe ecográfico fue anómalo o patológico en 17 pacientes al apreciar algún trastorno ganglionar relativo a su número, tamaño, forma o ecogenicidad (71%). En ningún caso se observaron imágenes sugerentes de recidiva local.

La TC-PET identificó hipercaptación metabólica en algún nódulo cervical en 18 individuos (75%).

Como resultado de la información obtenida se efectuó procedimiento quirúrgico –previo consentimiento informado y firmado por los pacientes–, consistente en cervicotomía con adenectomías en 4 sujetos, vaciamiento unilateral en 10 y bilateral en otros 10.

No se observaron adenopatías metastásicas en los estudios histopatológicos posoperatorios en 6 de los pacientes asistidos (25%), si bien en

los 12 meses siguientes a la actuación quirúrgica cervical se identificó metástasis cervical o pulmonar en 3 de ellos. En los 18 casos en los que la cirugía comprobó metástasis cervical por carcinoma diferenciado de tiroides se administró una nueva coadyuvancia con I¹³¹. Pese a ello, en los dos años de seguimiento posterior se evidenció reaparición de enfermedad cervical o mediastínica en cinco pacientes.

Entendida la sensibilidad como la capacidad de señalar la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando un sujeto padece la enfermedad, y el valor predictivo positivo como la probabilidad de que la enfermedad esté presente cuando la prueba es positiva, estos índices se muestran en el Cuadro 2 según se consideraran aisladamente o en asociación entre ellas para el diagnóstico de enfermedad metastásica por carcinoma diferenciado de tiroides cuando las cifras de tiroglobulina eran altas y no se detectaban hallazgos en los rastreos de cuerpo entero.

DISCUSIÓN

Aunque infrecuente, la concomitancia de cifras de tiroglobulina elevada con rastreo sistémico con radioiodo anodino no es una incongruencia clínica entre pacientes tratados por un carcinoma diferenciado de tiroides. El facultativo debe, además, estar alerta e incluso entender que la existencia de anticuerpos anti-tiroglobulina es susceptible de generar igualmente actividad tiroidea en ellos, lo que obliga a la sospecha clínica de recidiva tumoral.^{1,4} Los carcinomas diferenciados de tiroides tienen incidencia de 2 a 15 por cada 100,000 habitantes al año y su capacidad de metastatizar por vía linfógena y hematogena es alta: de 42 y 10% en el carcinoma papilar y de 20 y 30% en el folicular, respectivamente. Es imperativo diseñar estrategias óptimas en el seguimiento del sujeto diagnosticado y tratado por ello, ya que las adenopatías a menudo pasan inadvertidas. La punción-aspiración con aguja



Cuadro 1. Características epidemiológicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes incluidos en el estudio (Continúa en la siguiente página)

Sexo/edad	Histología	Veces I ¹³¹	Palpación cervical	PAAF	ECO	TC-PET	Adenopatías (+/total)	Procedimiento quirúrgico	TGB preoperatoria	TGB posoperatoria	Circunstancias
Femenino, 42	Papilar	2	+	+	Patológica	+	4/33	VFB	62.45	3.65	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 31	Papilar	1	Ø	Ø	Patológica	Ø	2/29	VFD	27.73	7.08	I ¹³¹ posoperatoria 1 adenopatía cervical D +12m
Masculino, 49	Papilar	1	Ø	+	Patológica	+	1/16	VFB	41.08	2.67	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 40	Folicular	1	+	Ø	Normal	Ø	2/4	CI	37.88	1.86	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 36	Papilar	1	Ø	Ø	Patológica	+	0/8	CI	132.71	87.25	3 metástasis pulmonares I ¹³¹ posterior
Femenino, 29	Papilar	2	+	+	Patológica	+	2/37	VFB	356.13	5.44	I ¹³¹ posoperatoria 2 metástasis mediastínicas +3a
Masculino, 48	Papilar	1	+	+	Patológica	+	1/13	VFD	48.79	3.09	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 57	Papilar	1	Ø	Ø	Patológica	+	1/8	VFI	44.66	1.65	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 48	Papilar	3	+	+	Patológica	+	4/27	VFB	82.23	3.65	I ¹³¹ posoperatoria 3 adenopatías cervicales bilaterales +18m
Femenino, 25	Papilar	3	Ø	Ø	Normal	Ø	3/18	VFD	50.34	10.32	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 29	Papilar	1	+	+	Patológica	+	0/12	VFI	29.52	-	2 metástasis pulmonares +4m. I ¹³¹ posterior
Femenino, 55	Papilar	1	Ø	+	Normal	+	0/3	CD	33.15	-	No I ¹³¹
Masculino, 45	Papilar	2	Ø	+	Patológica	Ø	1/8	CD	37.21	5.32	I ¹³¹ posoperatoria 1 adenopatía cervical I +2a

Cuadro 1. Características epidemiológicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes incluidos en el estudio (Continuación)

Sexo/edad	Histología	Veces I ¹³¹	Palpación cervical	PAAF	ECO	TC-PET	Adenopatías (+/total)	Procedimiento quirúrgico	TGB preoperatoria	TGB posoperatoria	Circunstancias
Femenino, 56	Folicular	3	+	+	Patológica	+	3/19	VFI	282.52	16.22	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 61	Papilar	1	Ø	Ø	Patológica	+	2/38	VFB	73.78	3.98	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 47	Papilar	1	+	+	Patológica	+	2/41	VFB	46.61	6.41	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 41	Papilar	1	Ø	+	Patológica	Ø	0/24	VFB	38.71	27.63	Adenopatía cervical D +6m
Femenino, 38	Papilar	1	+	+	Normal	+	1/12	VFD	49.15	3.09	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 44	Papilar	1	Ø	Ø	Patológica	+	0/6	VFI	29.81	18.5	No I ¹³¹
Femenino, 51	Folicular	2	Ø	Ø	Patológica	+	1/11	VFI	40.55	3.87	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 57	Papilar	3	+	+	Patológica	+	2/20	VFB	63.12	2.72	I ¹³¹ posoperatoria 3 adenopatías cervicales I +2a
Femenino, 62	Papilar	1	Ø	+	Patológica	+	1/25	VFB	51.37	1.98	I ¹³¹ posoperatoria
Femenino, 41	Folicular	1	Ø	+	Patológica	+	3/30	VFB	79.24	5.02	I ¹³¹ posoperatoria
Masculino, 42	Papilar	1	Ø	Ø	Normal	Ø	0/5	CD	31.63	25.3	No I ¹³¹

VFB/D/I: vaciamiento funcional bilateral/derecho/izquierdo; CD/I: cervicotomía derecha-izquierda.



Cuadro 2. Indicadores de fiabilidad diagnóstica de las herramientas usadas en el estudio de nódulos cervicales de pacientes vigilados por cáncer diferenciado de tiroides

	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Precisión
Palpación	90	50	58
Punción-aspiración con aguja fina	80	67	62.5
Ecografía	79	83	71
TC-PET	82	78	71
Punción-aspiración con aguja fina o ecografía positivas	80	89	75
Punción-aspiración con aguja fina y ecografía positivas	85	62	62.5
Ecografía o TC-PET positivas	76	89	71
Ecografía y TC-PET positivas	81	72	67
Punción-aspiración con aguja fina o TC-PET positivas	75	83	67
Punción-aspiración con aguja fina y TC-PET positivas	85	61	62.5
Punción-aspiración con aguja fina o ecografía o TC-PET positivas	76	89	71
Punción-aspiración con aguja fina y ecografía y TC-PET positivas	83	55.5	58

TC-PET: tomografía computada con emisión de positrones.
Todas las cifras representan porcentajes.

fina ofrece información citológica valiosa, pero a veces resulta insuficiente. Lo anterior se ha intentado mejorar con la detección de tiroglobulina en el aspirado ganglionar. Las pruebas de imagen se han fundamentado durante décadas en la realización de rastreos de cuerpo entero con I¹³¹. Se usó el I¹²³ sobre el que no muestra especiales diferencias de avidéz el tejido tiroideo remanente.

Sin embargo, la incerteza diagnóstica se plantea ante la aparición de cifras elevadas de tiroglobulina y ausencia de hallazgos en las imágenes estudiadas, ya que la sospecha de recidiva es alta, pero la opción terapéutica no queda entonces bien definida. Los diferentes trabajos al respecto no comunican una línea de trabajo común ni mucho menos infalible.^{1,2,7,8}

En la serie de 49 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides y rastreo de Agate, la recurrencia de la enfermedad se observó en 43%. En 6 casos mediante ecografía y en cin-

co mediante tomografía computada o TC-PET. Dos metástasis ganglionares no se identificaron mediante TC-PET, aunque sí por ecografía o tomografía computada. En los siete casos en que se detectaron micronódulos pulmonares mediante tomografía computada, sólo la TC-PET ofreció igualmente resultados positivos.⁹ En este contexto, la detección de adenopatías cervicales metastásicas parece relacionarse directamente con la existencia de nódulos malignos en el mediastino superior. Esta correlación con la progresión mediastínica no parece encontrarse, por ejemplo, con otros factores, como la extensión peritiroidea, la invasión linfocascular o la multifocalidad tumoral.^{3,10,11} De ahí la necesidad de acertar con la prueba más sensible para la detección de enfermedad regional.

Según las especificaciones de la Asociación Americana de Tiroides, en los últimos 15 años se produjo un cambio en la práctica clínica para la detección de recurrencias en pacientes con carcinoma papilar de tiroides, defendiendo la

realización de ecografía y concentraciones de tiroglobulina por delante de la citología y el rastreo, lo que ha incrementado incluso cinco veces su realización en sujetos con bajo riesgo.⁶ Lai atribuye a los ultrasonidos sensibilidad de 68% y especificidad de 97%.¹² En la serie de De Stefano de 11 pacientes, la adaptación de ecografía intensificada con contraste mantuvo la capacidad de identificar malignidad en 66%.¹³ Los defensores de la realización de ecografía opinan que ofrece alta eficacia en el cribado, una relación gasto-beneficio excelente y un tiempo muy reducido en su práctica, siendo factible su obtención desde atención primaria con el objeto de establecer diagnóstico temprano, acelerar el inicio del tratamiento y condicionar posteriores pruebas si fueran necesarias, por lo que se convertiría en una herramienta válida para la selección del procedimiento quirúrgico definitivo y su marcador pronóstico.¹⁴⁻¹⁶ Según Oztoprak, las imágenes ganglionares claramente redondeadas advierten de potencial malignidad, así como la existencia de hilio en 223 de 252 de los nódulos yúgulo-digástricos y en 161 de 252 de los yúgulo-omohioideos metastásicos estudiados.¹⁶ La variante de la ecografía color-dúplex ofrece como parámetros sugerentes de malignidad más frecuentes el hallazgo de vascularización alterada, un eje corto igual o superior a 9 mm, la existencia de un hilio anormal y la ecogenicidad heterogénea, con sensibilidad diagnóstica de metástasis cervical por carcinoma diferenciado de tiroides que se mantiene en 70%.¹⁷ En nuestro grupo, los porcentajes de diagnóstico de la adenopatía metastásica resultan ligeramente superiores a los observados en los estudios revisados.

La aceptación de la técnica no es por supuesto generalizada. Según Shetty, la ecografía no muestra mejores indicadores de especificidad y sensibilidad que la tomografía computada de cuello para identificar malignidad en neoplasias de cabeza y cuello, incluida la glándula tiroides,

sobre casos biopsiados¹⁸ y muestra sólo un índice de concordancia en el tamaño tumoral de 64%, lo que genera falsas notificaciones de volúmenes elevados en adenopatías quísticas malignas por carcinoma diferenciado de tiroides.⁷

A todos los pacientes del estudio se les efectuó una valoración citológica mediante punción-aspiración con aguja fina, aun cuando se reconoce su limitada capacidad clarificadora en tejido glandular para la estirpe folicular, incluso cuando los pacientes evaluados no mostraban adenopatías cervicales palpables o reconocidas como significativamente anómalas mediante apoyo ultrasonográfico. Se trata de una herramienta de trabajo mínimamente invasiva e incruenta, con iatrogenia casi nula.

La serie de Sidoti de 263 muestras a las que realizó aspiración con aguja fina en enfermedad tiroidea, 86% de las cuales se efectuaba sobre bocios e incluso 3% en adenopatías, concluyó que en la vasta mayoría de casos la prueba influía fuertemente en la toma de decisiones clínicas, que los falsos negativos eran naturales y, por tanto, no excluibles, y que los falsos positivos, aunque infrecuentes, no resultaban imposibles.¹⁹ Jang defiende la existencia de falsos positivos de la punción-aspiración con aguja fina sobre nódulos tiroideos tipificados inicialmente como carcinoma papilar de tiroides con ausencia de malignidad en el estudio histopatológico definitivo de seis pacientes.²⁰

En general, resulta lógico y evidente la mayor posibilidad de que se emitan falsos negativos que falsos positivos entre nódulos cervicales sospechosos de ser metástasis, pero no son descartables los segundos. En la serie de Jun de 242 casos sospechosos de metástasis cervical por carcinoma diferenciado de tiroides la realización de la prueba mostró 45% de falsos negativos y 0.8% de falsos positivos, asumiendo como pruebas complementarias la tomografía computada y la



determinación de tiroglobulina en el aspirado y, como método definitivo diagnóstico, la exéresis ganglionar.²¹ Estas cifras resultan, según autores, en 10.5 y 2%, respectivamente cuando la prueba citológica se realiza sobre glándula tiroidea.²²⁻²⁴

Se asume que la punción-aspiración con aguja fina puede generar modificaciones en lesiones tiroideas previamente confirmadas. Estas lesiones, conocidas como evanescentes, suponen un reto al patólogo y generan desconcierto en el cirujano al momento de optar por el tratamiento más adecuado. La punción-aspiración con aguja fina induce cambios del tipo de degeneración cística, hemorragia, calcificación, depósitos de colesterol, fibrosis o granulomas. Incluso 14 muestras tiroideas en la serie de Eze²⁵ y 2.5% de tumores sospechosamente malignos en la de Bhatia de 656 especímenes con evidencia inicial de malignidad²⁶ ofrecieron información mediante punción-aspiración con aguja fina de citología indeterminada o claramente benigna, y es que la punción-aspiración con aguja fina es susceptible de generar la obliteración de nódulos tiroideos primarios o secundarios induciendo incluso la necrosis y la desaparición tumoral local.^{25,27} La punción-aspiración con aguja fina muestra sensibilidad de 81% y especificidad del 100% en tumores de cabeza y cuello de cualquier estirpe en la aproximación algorítmica de Balm de 2010 efectuada en revisiones entre 1990 y 2008.²⁸ Esta sensibilidad diagnóstica resulta similar a la hallada por nosotros en el grupo de estudio con carcinoma diferenciado de tiroides, apreciando únicamente una elevación incluso de 84% cuando la citología se acompañaba de exploración ecográfica con rasgos adenopáticos anormales.

La TC-PET con 18F-FDG igualmente se efectuó en todos los pacientes del grupo asistido en nuestra institución, ya que se ha usado ampliamente en el cáncer de cabeza y cuello durante más de una década, adjudicándosele especificidad

y sensibilidad diagnósticas de la recurrencia regional y a distancia de 92-94 y 95-96%, respectivamente; asimismo, es significativamente útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.²⁹ Con el uso de 18F-FDG, Lind refiere incluso 27% de recurrencia regional de carcinoma papilar³⁰ y Dahele alcanza 17%.³¹ Sin embargo, la TC-PET incluye algunos artefactos específicos de la técnica, contraste y resolución de tejidos blandos en comparación con la resonancia magnética nuclear, así como falsos positivos o negativos en la fase postratamiento debido a los tejidos de granulación organizados,³² lo que ha hecho que algunos autores defiendan la ecografía como herramienta de mayor utilidad en la identificación de metástasis ganglionares.⁹

Este juicio es discutible. Para Lai, la sensibilidad y especificidad en lesiones ganglionares de carcinoma diferenciado de tiroides con TC-PET alcanza 68 y 97%, respectivamente, concluyendo que proporciona más información que la ecografía en casos de dos a cinco metástasis en un mismo paciente.¹² Al respecto, la sensibilidad que ofrece nuestro grupo para esta prueba en el diagnóstico de la metástasis ganglionar por carcinoma diferenciado de tiroides alcanza valores superiores, de 82%. En la misma dirección, la serie de Ozkan emite resultados más próximos a los nuestros cuando la TC-PET en 31 sujetos con tiroglobulina indetectable, pero concentraciones altas de anticuerpos frente a ella en 16 casos y muestra en estas circunstancias sensibilidad de 75%, especificidad de 76%, valor predictivo positivo de 75%, valor predictivo negativo de 86% y eficiencia de 80%.³³

Otros autores encuentran valores de sensibilidad y valor predictivo positivo intermedios. Así, en la serie de Kunawudhi, con 30 sujetos tratados por un carcinoma diferenciado de tiroides y con tiroglobulina alta y radioyodo negativo, la TC-PET con 18F-FDG mostró sensibilidad del 100%, especificidad de 78%, valor predictivo

positivo de 91%, valor predictivo negativo del 100% y eficiencia de 93%. Además, el valor de captación estandarizado (SUV) máximo a los 90 minutos mostró el mayor valor diagnóstico para distinguir lesiones benignas de malignas cuando fueron subcentimétricas.³⁴ Igaru le confiere 75% de especificidad.³⁵ Aún más, el trabajo de algoritmos de Balm propone la TC-PET como el inductor del tratamiento incluso en 60% de los casos de primario desconocido.²⁸ La serie de 20 sujetos de Hung identificó adenopatías captantes con TC-PET en 85%, pero erró en la identificación de todos los sujetos con afectación pulmonar y mostró un único falso negativo, concluyendo en su opinión que es sumamente útil en el diagnóstico de esta circunstancia.³⁶

Los radiofármacos más usados en el ámbito otorrinolaringológico son el 18F-FDG y el 68-galio-DOTA-TOC, especialmente útil en tumores neuroendocrinos. Las células tumorales tienen incrementado el uso de la glucosa, en fase aerobia con el uso de piruvato, y anerobia, en el entorno de hipoxia tisular y generación de lactato, así como concentraciones altas de hexoquinasa. El 18F-FDG es un análogo de la glucosa, con captación competitiva por un transportador GLUT de membrana y un metabolismo también competitivo frente a la hexoquinasa. Con el radiofármaco en el citoplasma de la célula dañada, la glucólisis descompone el 18F-FDG por fosforilación a 18-FDG-fosfato. La captación tumoral de la glucosa marcada es cuantificable mediante unidades SUV, resultado de la relación entre la actividad del trazador en el tejido y la dosis inyectada por peso del paciente.^{29,37} La TC-PET con (18)F-colina parece identificar metástasis de carcinoma diferenciado de tiroides de mayor virulencia.³⁸

La TC-PET tiene, sin embargo, un limitado valor en la identificación del tumor primario tiroideo. Resulta más útil en la detección de tejido tiroideo posquirúrgico cuando los SUV medidos

superan el valor de 3, si bien las lesiones puramente infamatorias son capaces de emitir estos niveles. El estadiaje ganglionar entre nódulos potencialmente afectados oferta incluso 20% de falsos positivos. Sin embargo, en las metástasis ganglionares ofrece mayor fiabilidad diagnóstica que la tomografía computada o la resonancia magnética. Rankin llega a determinar 100% de especificidad en la detección de metástasis a distancia,³⁹ pero no trabaja en circunstancias de ausencia de imagen en iodo-rastreo. Además, el carcinoma diferenciado de tiroides demuestra variaciones en la captación que los hacen mucho menos ávidos por el 18F-FDG que las estirpes poco diferenciadas.

La tiroides no suele captar en pacientes asintomáticos y eutiroides, pero incluso 4% de pacientes sin enfermedad tiroidea muestra hipercaptación de la glándula. En situaciones de tensión o estrés puede visualizarse incremento simétrico de la captación en los músculos de la masticación, largos del cuello, escalenos, esternocleidomastoideos o faciales.^{37,40-42} La captación en la grasa parda es bien conocida en el cuello o supraclavicular, pero suele ser bilateral y simétrica, con potencial extensión paravertebral, mediastínica e intercostal.³⁷ Sin embargo, ello es fácilmente diferenciable mediante estudio de densidad de las regiones hipodensas en localización habitual de la grasa, con escaso valor de la valoración de medida HU.⁴³ La distribución fisiológica de 18F-FDG en el tejido linfático a nivel del anillo de Waldeyer sigue un patrón simétrico y fácilmente reconocible en condiciones normales. Este incremento metabólico puede ser muy intenso sobre todo en niños, por la gran actividad linfocítica y de los macrófagos o por la existencia de procesos inflamatorios. Las glándulas salivales también muestran captación moderada y simétrica de 18F-FDG y obligan al diagnóstico diferencial de adenopatías metastásicas en nivel I.³⁷



De la misma manera, no es difícil encontrar falsos negativos ante nódulos con lesiones vecinas que efectúan hipercaptación de glucosa, por lo que son sistemas de imagen de resolución inadecuada, existiendo, además, tumores con baja avidéz por el trazador o en presencia de captación dental, lo que desfigura la imagen real de captación metabólica.⁴⁰ Además, los carcinomas diferenciados de tiroides captan aún menos que los tumores tiroideos poco diferenciados.²⁹ Ello se hace especialmente notorio en la identificación de nódulos cervicales en nivel IV bajo la circunstancia previa de tiroidectomía.⁴² Los nódulos metastásicos de tamaño inferior a 8 mm muestran, además, muy escasa avidéz por el trazador.^{29,40} Las adenopatías que más frecuentemente captarán en caso de metástasis por neoplasias de tiroides se ubicarán en el espacio infrahioideo visceral.²⁹

La TC-PET no trasmite únicamente información de la eventual recurrencia, sino que parece ofrecer datos pronósticos de supervivencia. La avidéz por el 18F-FDG en los nódulos linfáticos en los que el primario tiroideo ha mostrado captación media con SUV de 4.6 es de 54% en la serie de 118 sujetos de Jung, pero se reduce a 4% en ganglios de glándulas no captantes o ausencia de las mismas. Con ello se concluye que la avidéz por la 18F-FDG ganglionar se correlaciona bien en carcinomas papilares que también la ofrecen, pero pierde toda fuerza de correlación en contextos de ausencia de identificación del metabolito en la glándula, máxime si ésta se ha retirado. Es cierto que las adenopatías tumorales por carcinoma papilar de tiroides captan en mayor número e intensidad si así lo hace también el tumor primario cuando se realiza TC-PET previo a la intervención quirúrgica en ellos.⁴⁴ Aún más, la serie de Creach de 76 sujetos con tiroglobulina elevada y escintigrafía negativa en 51 casos –67% del volumen total– evidenció positividad para la TC-PET y con ello supervivencia a los cinco años de 63%, en comparación con los casos

sin captación metabólica, cuya supervivencia fue del 100%. Además, la detección aislada de enfermedad en cuello muestra igualmente baja probabilidad de muerte debido a cáncer de tiroides, del orden de 8%. En esta última serie con captación regional con PET, el tratamiento resultó indistintamente con cirugía o radiación.⁴⁵

CONCLUSIONES

La tomografía computada con emisión de positrones (TC-PET) con 18F-FDG muestra alta consistencia diagnóstica en los tumores de cabeza y cuello, especialmente en las circunstancias de primario desconocido o ante la sospecha de recidiva a multinivel. En los carcinomas diferenciados de tiroides intervenidos la mayor sensibilidad diagnóstica para identificar recidiva regional es la palpación cervical, y sólo la asociación de una punción-aspiración con aguja fina positiva con la detección de anomalías ecográficas se le aproxima. La sustitución de un estudio de TC-PET por la ecografía no mejora la capacidad de identificar enfermedad. De la misma manera, la consideración de estudiar la sospecha de recidiva con punción-aspiración con aguja fina y ecografía no mejora su valor predictivo positivo si se les asocian rastreos de cuerpo entero con 18F-FDG. La mayor fiabilidad o precisión diagnóstica la ofrecen la ecografía y la TC-PET de manera aislada, sin que ésta mejore asociando las dos pruebas de imagen, independientemente del resultado de la punción-aspiración con aguja fina.

REFERENCIAS

1. Shi X, Liu R, Basolo F, Shen X, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:264-274.
2. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Analysis of pattern of occurrence of thyroid carcinoma between 2001 and 2010. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81:541-548.
3. Wang W, Su X, He K, Wang Y, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus

- unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An update study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer* 2016;122:198-206.
4. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: Pooled analysis of 22 prospective studies. *Thyroid* 2016; 26: 306-18.
 5. Abboud B, Sader Ghorra C, Rassy M, El Naderi S, et al. *Acta Chir Belg* 2015;115:414-417.
 6. Wang LY, Roman BR, Palmer FL, et al. Effectiveness of routine ultrasonographic surveillance of patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 2016;159:1390-1395.
 7. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Son YI. Discrepancies between the ultrasonography and gross pathological size of papillary thyroid carcinomas. *Ultrasonography* 2016;35:220-225.
 8. Bournaud C, Raverot V. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76(Suppl 1)S27-33.
 9. Agate L, Bianchi F, Giorgetti A, et al. *J Endocrinol Invest* 2014;37:967-972.
 10. Woo JH, Park KN, Lee JY, Lee SW. Predictive factors of superior mediastinal nodal metastasis from papillary thyroid carcinoma—a prospective observational study—. *PLoS One* 2016; doi: 10.1371/journal.pone.0148420
 11. Lee H, Park C, Kim SW, et al. Primary tumour characteristics predict the invasiveness of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients. *J Laryngol Otol* 2016;130:302-308.
 12. Lai XJ, Zhang B, Jang YX, Dai Q, Zhao RN. [Diagnostic values of ultrasound and (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computerized tomography for patients with suspected thyroid carcinoma and lymph node metastasis]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2013;35:393-397.
 13. De Stefano G, Scognamiglio U, Di Martino F, Parrella R, et al. The role of CEUS in characterization of superficial lymph nodes: a single center prospective study. *Oncotarget* 2016; doi: 10.18632/oncotarget.9385.
 14. Genc A, Ryk M, Suwala M, Zurakowska T, Kosiak W. Ultrasound imaging in the general practitioner's office—a literature review. *J Ultrasound* 2016;16:78-86.
 15. Kocharyan D, Schwenter F, Bélaïr M, Nassif E. The relevance of preoperative ultrasound cervical mapping in patients with thyroid cancer. *Can J Surg* 2016;59:113-117.
 16. Oztoprak B, Oztoprak I, Sonmez M, Haydar Atalar M, Arslan M Sonographic evaluation of jugulodigastric and juguloomohyoid lymph nodes. *Clin Anat* 2016;29:943-948.
 17. Chammas MC, Macedo TA, Lo VW, Gomes AC, et al. Predicting malignant neck lymphadenopathy using color duplex sonography based on multivariate analysis. *J Clin Ultrasound* 2016;44:587-594.
 18. Shetty D, Jayade BV, Joshi SK, Gopalkrishnan K. Accuracy of palpation, ultrasonography, and computed tomography in the evaluation of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancer. *Indian J Dent* 2015;6:121-124.
 19. Sidoti M, Marino G, Resmini E, et al. The rational use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in diagnosing thyroid nodules. *Minerva Endocrinol* 2006;31:159-172.
 20. Jang EK, Song DE, Gong G, Baek JH, et al. Positive cytology findings and a negative histological diagnosis of papillary thyroid carcinoma in the thyroid: is it a false-positive cytology or a disappearing tumor? *Eur Thyroid J* 2013;2:203-210.
 21. Jun HH, Kim SM, Kim BW, Lee YS, et al. Overcoming the limitations of the needle aspiration biopsy detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Yonsei Med J* 2015;56:182-188.
 22. Sharma C. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of discordant cases. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27:147-153.
 23. Stanek-Widera A, Biskup-Fruzynska M, Zembala-Nozyrska E, Sniectura M, Lange D. The diagnosis of cancer in thyroid fine needle aspiration biopsy. Surgery, repeat biopsy or specimen consultation? *Pol J Pathol* 2016;67:19-23.
 24. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, Moroz K, Kandil E. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract* 2015;211:345-348.
 25. Eze OP, Cai G, Baloch ZW, Khan A, et al. Vanishing thyroid tumors: a diagnostic dilemma after ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *Thyroid* 2013;23:194-200.
 26. Bhatia P, Deniwar A, Mohamed HE, Sholl A, Murad F, Aslam R, et al. Vanishing tumors of thyroid: histological variations after fine needle aspiration. *Gland Surg* 2016;5:270-277.
 27. Kholová I. Vanishing thyroid gland tumors: Infarction as consequence of FNA? *Diagn Cytopathol* 2016;44:568-773.
 28. Balm AJ, van Velthuysen ML, Hoebbers FJ, Vogel WV, van den Brekel MW. Diagnosis and treatment of a neck node swelling suspicious for a malignancy: an algorithmic approach. *Int J Surg Oncol* 2010; doi: 10.1155/2010/581540
 29. Ortega VA, Criales JL. PET-TC: Tumores de cabeza y cuello. Ensayo pictórico y revisión de la literatura. *Rev Colomb Radiol* 2013;24:3818-3826.
 30. Lind P, Kohlfurst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nul Med* 2006;36:104-205.
 31. Dahele M, Ung YC, Ehrlich L, Silverberg J, et al. 178F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for suspected recurrent papillary thyroid cancer: early experience at Sunnybrook Health Sciences Centre. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:712-717.
 32. Tantiwongkosi B, Yu F, Kanard A, Miller FR. Role of 18F-FDG PET/CT in pre and post treatment evaluation in head and neck carcinoma. *World J Radiol* 2014;6:177-191.
 33. Ozkan E, Soydal C, Araz M, Aras G, Ibis E. The additive clinical value of 18F-FDG PET/TC in defining the recurrence of disease in patients with differentiated thyroid cancer who



- have isolated increased antithyroglobulin antibody levels. *Clin Nucl Med* 2012;37:755-758.
34. Kunawudhi A, Pak-art R, Keelawat S, Tepmongkol S. Detection of subcentimeter metastatic cervical lymph node by 18F-FDG PET/TC in patients with well-differentiated thyroid carcinoma and high serum thyroglobulin but negative 131I whole-body scan. *Clin Nucl Med* 2012;37:561-567.
 35. Iagaru A, Masamed R, Singer PA, Conti PS. 2-Deoxy-2-18-fluoro-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography diagnosis of patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Mol Imaging Biol* 2006;8:309-314.
 36. Hung MC, Wu HS, Kao CH, Chen WK, Changlai SP. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Endocr Res* 2003;29:169-175.
 37. Estrada-Sánchez GR, Altamirano-Ley J, Ochoa-Carrillo FJ. Captaciones fisiológicas y variantes normales en el estudio PET/CT con ¹⁸F-FDG. *Cir Ciruj* 2007;75:491-497.
 38. Piccardo A, Massollo M, Bandelloni R, Arlandini A, Foppiani L. Lymph node metastasis from tall-cell thyroid cancer negative on 18F-FDG PET (TC and detected by 18F-Coline PET/TC). *Clin Nucl Med* 2015;40:417-419.
 39. Rankin SC. PET in face and neck tumours. *Cancer Imaging* 2006;6:S89-95.
 40. Coronado Poggio M, Couto Caro RM, Rodado Marina S, Martín Curto LM. Semiología de la PET/TAC con ¹⁸F-FDG. *Rev Esp Med Nucl* 2008;27:284-304.
 41. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, Becker ChD, et al. FDG PET pitfalls in oncological head and neck imaging. *Insights Imaging* 2014;5:585-602.
 42. Lin EC. Thyroid nodule mimicking cervical adenopathy on FDG positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med* 2002;27:656-657.
 43. Liu Y. Fluorodeoxyglucose uptake in absence of CT abnormality on PET-CT: What is it? *World J Radiol* 2013;28:460-467.
 44. Jung JH, Kim CY, Son SH, et al. Preoperative prediction of cervical lymph node metastasis using primary tumor SUVmax on 18F-FDG PET/TC in patients with papillary thyroid carcinoma. *PLoS One* 2016; doi:10.1371/journal.pone.0144152.
 45. Creach KM, Nussenbaum B, Siegel BA, Grigsby PW. Thyroid carcinoma uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in patients with elevated serum thyroglobulin and negative 131I scintigraphy. *Am J Otolaryngol* 2013;34:51-56.