

# Conceptualizando VII: Papel de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoque en cáncer de tiroides (Parte II)

Luis Felipe Colmener<sup>1</sup>, María Bastianello<sup>2</sup>, Sergio Zúñiga<sup>3</sup>, Enrique Estrada<sup>4</sup>.

1 - Colombia/Venezuela..

2 - Buenos Aires, Argentina..

3 - Medellín, Colombia..

4 - México DF, México. (en representación del grupo Conceptualizando).

## Introducción

En el módulo CONCEPTUALIZANDO VII - Parte I<sup>(1)</sup> hablamos sobre la importancia de conocer los tipos histológicos del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y los cambios o mutaciones que pueden ocurrir en el transcurso de la evolución de la enfermedad, tomando en cuenta las debilidades que tenemos hoy en día para la evaluación inmuno-genética que pudiera mejorar la prevención, el manejo y el pronóstico del paciente. Allí explicábamos el proceso de diferenciación y des-diferenciación celular, así como las bases conceptuales del uso del PET con análogos de la glucosa. En este capítulo nos extenderemos en aspectos prácticos del uso de los marcadores séricos y de imagen molecular para el seguimiento del CDT.

## Evaluación de los nódulos tiroideos

Los síntomas clínicos del CDT son poco frecuentes, especialmente en áreas con disponibilidad suficiente de yodo. La mayoría de los casos se detecta actualmente por casualidad, a través de estudios por imágenes diagnósticas indicadas por síntomas referidos a la región de cabeza y cuello de diferentes etiologías, los cuales pueden mostrar pequeños nódulos de la tiroides. Hoy en día, el método más apropiado para diferenciar entre los cambios benignos y malignos de estos nódulos es la biopsia por punción con aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonido. Otros métodos como la gammagrafía de tiroides con tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc), yodo-131 (<sup>131</sup>I) y fluorodeoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) se basan en la evaluación del comportamiento metabólico del nódulo y no aportan certeza diagnóstica. El manejo de estos pacientes dependerá de la etapa evolutiva, comportamiento del nódulo y la histopatología que se encuentre en el momento de la evaluación.

## Tratamiento del CDT

El tratamiento habitual de los pacientes de alto riesgo con diagnóstico de CDT que presenten o no metástasis a distancia se inicia con la tiroidectomía. Actualmente existen consensos acerca del manejo del CDT mediante tiroidectomía total o casi total, con disección profiláctica o no de los ganglios centrales y disección ganglionar central y lateral cuando haya enfermedad confirmada en estas zonas ganglionares. La tiroidectomía es seguida de ablación con <sup>131</sup>I (radioyodoterapia) y supresión de la TSH con dosis suprafisiológicas de levotiroxina. Se exceptúa de este protocolo al microcarcinoma (tumor <1,5 cm) el cual puede tratarse con hemitiroidectomía o tiroidectomía casi total sin necesitar radioyodoterapia, por ser de bajo riesgo tanto de recaída como de mortalidad (pT1a de acuerdo al TNM 2003 con suplemento). La American Thyroid Association (ATA) establece que los tumores <1 cm, unifocales, intratiroides sin ganglios metastásicos clínicamente palpables y que nunca han recibido radioterapia, pueden ser tratados solamente mediante lobectomía (recomendación 26, ATA 2009<sup>(2)</sup>).

En los pacientes post tiroidectomía, se deben considerar varios factores que empobrecen el pronóstico, a fin de optimizar su manejo<sup>(3)</sup>:

- La edad >40 años como primer y principal factor pronóstico.
- Tamaño del tumor >1,5 cm.



- Tamaño del tumor  $\leq 1,5$  cm pero con histología desfavorable (células altas, esclerosante u otras variantes) incluyendo carcinomas mal diferenciados.
- Existencia de ganglios metastásicos.
- Enfermedad multifocal, lo que podría representar metástasis intra-tiroidea, asociada a riesgo de recurrencia.
- Invasión linfática o vascular.
- Invasión capsular, pre tiroidea o afectación de partes blandas.
- Metástasis a distancia: pulmón, hueso, hígado, cerebro, etc.

Recordemos que estos pueden ser factores pronósticos que determinan la necesidad de tratamiento con radioyodo. Para la administración de terapia con yodo radioactivo se requiere la elevación del TSH para lo cual existen dos métodos bien conocidos; endógeno y exógeno (tabla 1).

<b>Tabla 1. Métodos para la estimulación de la TSH</b>
Endógeno: Suspensión de la levotiroxina (LT4 - hormona tiroidea) para provocar la elevación de la TSH endógena.
Exógeno: Estimulación mediante administración de TSH recombinante humana (rhTSH) (ThyrogenR).

La elevación de la TSH endógena se logra suspendiendo la terapia hormonal tiroidea sustitutiva durante un período de 4 a 6 semanas. El método endógeno tiene como finalidad inducir un hipotiroidismo, con la desventaja que acarrea todas sus consecuencias clínicas y riesgos (tabla 2).

<b>Tabla 2. Elevación de la TSH endógena - clínica y riesgos</b>
<p>Debilidad física.</p> <p>Trastornos cognitivos.</p> <p>Alteraciones psicológicas.</p> <p>Cambios desfavorables en la vida laboral, familiar y social.</p> <p>Complicaciones cardíacas.</p> <p>Complicaciones renales.</p> <p>Inducción de crecimiento del tejido metastásico.</p>

Un método alternativo es la terapia exógena, que consiste en la inyección intramuscular de TSH recombinante (rhTSH) en una dosis de 0,9 mg en dos días consecutivos<sup>(4)</sup>. Este método no produce los efectos colaterales que se presentan con frecuencia en la terapia endógena. La rhTSH (ThyrogenR) es una glucoproteína heterodimérica producida en ovarios de hamster chino, genéticamente modificados por tecnología de DNA recombinante<sup>(5)</sup>. Fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2005, para la ablación con radioyodo del tejido tiroideo remanente en pacientes de bajo riesgo que se han sometido a tiroidectomía total o casi total. Su uso fue aprobado en los Estados Unidos en 2007 para el tratamiento con radioyodo en pacientes sin evidencia de metástasis a distancia<sup>(6)</sup>. Con la introducción de la rhTSH, se ha demostrado que la sensibilidad de la tiroglobulina (Tg) sérica es tan alta como después de la suspensión de la hormona tiroidea por varias semanas, aunque los valores son algo inferiores<sup>(7)</sup>. En pacientes de alto riesgo, la terapia con radioyodo presenta una alta tasa de supervivencia libre de enfermedad después de 10 años, que se sitúa alrededor de un 93% frente al 78% sin dicha terapia<sup>(8)</sup>. En cambio, en los pacientes de bajo riesgo la diferencia en la supervivencia no es significativa en pacientes con y sin radioyodoterapia. La dosis está determinada de acuerdo a los factores de riesgo. Al finalizar la radioyodoterapia, se le indica al paciente comenzar en forma inmediata con tratamiento sustitutivo hormonal (T3-T4)<sup>(2,3)</sup>.

En la mayoría de los casos, los carcinomas bien diferenciados responden bien a la terapia con yodo radioactivo y en general los pacientes más jóvenes tienen mejores resultados a largo plazo en comparación con aquellos de mayor edad, así como en los tumores inicialmente más pequeños.

En suma, la radioyodoterapia es utilizada para:

- Ablación de restos tiroideos después de la tiroidectomía.
- Mejor control con tiroglobulina (Tg) en el seguimiento de la enfermedad.



- Reducir el riesgo de recaída y probablemente de mortalidad en tumores de alto riesgo.
- Tratamiento de la enfermedad metastásica.

## Seguimiento del CDT después del tratamiento

El seguimiento del CDT se realiza habitualmente con determinaciones seriadas de Tg sérica, anticuerpos antitiroglobulina, gammagrafía (rastreo) con  $^{131}\text{I}$  y ecografía de cuello. Dado el elevado valor predictivo negativo de la Tg sérica (90%) para evaluar la presencia de cáncer tiroideo, algunos investigadores sugieren que los pacientes con Tg basal y estimulada con rhTSH cuyos valores sean  $<2$  ng/mL pueden ser seguidos solamente mediante exploración clínica, determinaciones seriadas de Tg y ecografía cervical<sup>(9)</sup>. La Tg debe ser determinada antes del tratamiento con radioyodo y después de uno o dos años de seguimiento, durante la re-estadificación.

En los pacientes con suspensión del tratamiento hormonal, siempre y cuando se haya hecho tiroidectomía total, la Tg no debería ser  $>3$  ng/mL; este resultado dependerá del punto de corte que determinen las diferentes instituciones. Desgraciadamente, un nivel indetectable de Tg en pacientes que están en tratamiento no descarta la presencia de enfermedad, ni un remanente o una recidiva. Por esto se ha preconizado que estos pacientes, aunque sean de bajo riesgo, deberían ser estimulados con rhTSH dado que se ha visto que muchos de ellos sometidos a cirugía y a tratamiento con radioyodo presentan Tg indetectable, pero con la liberación hormonal y administración de rhTSH se registra elevación de la Tg sérica. Se ha confirmado en varios de estos casos la presencia de tejido yodocaptante mediante rastreo con  $^{131}\text{I}$ , correspondiendo a metástasis o recurrencia de la enfermedad.

Ronga y cols<sup>(10)</sup> obtienen una sensibilidad  $>83\%$  de la Tg sérica durante la terapia, con una sensibilidad de la gammagrafía con  $^{131}\text{I}$  de solamente 76,6%. Considerando ambas pruebas en conjunto, se incrementa la especificidad a un 100% y la sensibilidad a un 95,7%. Estos investigadores también señalan que la sensibilidad de la Tg tras la suspensión de la terapia hormonal es del 100%, pero la especificidad es muy baja (12,9%), por lo cual esta determinación tendría que valorarse de forma conjunta con el análisis de Tg durante la administración de tiroxina y con la gammagrafía corporal mediante  $^{131}\text{I}$ . Más recientemente, Roelants y cols<sup>(11)</sup> encuentran que en el seguimiento precoz del CDT evaluado con la determinación de la Tg sérica tras la suspensión del tratamiento con tiroxina es menos sensible que la gammagrafía con  $^{131}\text{I}$  para la demostración de tejido residual tiroideo (26% vs 87% respectivamente). Sin embargo, demuestran que la Tg brinda información predictiva del curso de la enfermedad, de tal forma que aquellos pacientes con rastreo positivo y niveles de Tg negativos son de mejor pronóstico que los enfermos en los que persisten niveles de Tg patológicos.

El paciente al que no se le ha suspendido el tratamiento hormonal y presenta elevación de los niveles de Tg sérica, se debe observar con cuidado y si se eleva por encima de 10 ngr/mL al suspender el tratamiento hormonal, tendrá una alta probabilidad de presentar una lesión residual tumoral. Hoy en día se siguen discutiendo los niveles de corte de la Tg en pacientes que fueron sometidos a tiroidectomía total y terapia con radioyodo.

El manejo del rastreo con  $^{131}\text{I}$  en el seguimiento del CDT se realiza de acuerdo a la evolución de la enfermedad (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Rastreo con <math>^{131}\text{I}</math> de acuerdo a la evolución de la enfermedad</b>
Remanentes de tejido tiroideo.
Valoración de recurrencias tras evidencia de elevación de Tg.
Post tratamiento empírico con altas dosis.

En el seguimiento del CDT en caso de pacientes tratados, se sugiere realizar rastreo corporal cada 6 meses durante los 2 primeros años (comenzando a los 6 meses del tratamiento) y luego en forma anual durante 5 años<sup>(12)</sup>. Otros grupos proponen que el rastreo sea reemplazado por la Tg, anticuerpos anti-Tg y ecografía de cuello.

La sensibilidad de la gammagrafía con yodo radiactivo en los pacientes con sospecha de recidiva se sitúa en un promedio menor del 18%<sup>(13)</sup>. Por otra parte, las terapias médicas con ácido retinoico para la re-diferenciación del tejido y aumentar la avidéz de yodo han tenido resultados decepcionantes en general<sup>(13,14)</sup>.

Si el paciente es de bajo riesgo, los controles pueden ser cada año en los 2 primeros años<sup>(15)</sup>. Basándonos en estos controles, si existe un aumento de Tg y el rastreo corporal con  $^{131}\text{I}$  es positivo, se sugiere la administración de  $^{131}\text{I}$  como dosis terapéutica hasta que desaparezca la actividad detectada. Hay que tener en cuenta que los ganglios linfáticos no captan yodo o lo hacen en baja proporción, siendo que en los pacientes de bajo riesgo la recaída es local y/o regional en ganglios, por lo cual la sensibilidad del  $^{131}\text{I}$  en cuello es del orden de 15-17%. En varios estudios se ha demostrado que con el tiempo, dichos tejidos pueden sufrir des-diferenciación y pierden la capacidad de captar y organificar el yodo<sup>(16)</sup>, aumentando la capacidad de incorporar glucosa (aumenta la expresión Glut) y sobre-expresando la hexoquinasa citoplasmática<sup>(17,18,19)</sup>.



En la práctica diaria vemos casos donde la Tg puede estar discretamente elevada o negativa y el rastreo corporal con  $^{131}\text{I}$  es negativo. En estos casos se sugiere complementar con dosificación de anticuerpos anti-Tg, ya que si estos son positivos, pueden interferir los niveles de Tg. Si los anticuerpos anti-Tg son negativos, estaríamos en un escenario donde un rastreo con PET/CT - fluorodesoxiglucosa (FDG) podría estar indicado. Pero debemos reafirmar que si la Tg está elevada, indica que existe enfermedad independientemente de que tenga anticuerpos positivos o no, mientras que si la Tg es negativa y los anticuerpos son positivos, puede pensarse en des-diferenciación o un falso negativo de la Tg.

Es sabido que muchos de estos casos se administra al paciente una dosis terapéutica empírica de 100 o 200 mCi de  $^{131}\text{I}$  y en la mitad de éstos el rastreo corporal post-dosis es positivo, lo que hace que el estudio diagnóstico con  $^{131}\text{I}$  haya sido un falso negativo. Esto se puede explicar por la diferencia de dosis entre el rastreo diagnóstico (entre 2,5 y 5 mCi) vs. el rastreo post-dosis terapéutica empírica (100 a 200 mCi).

## Marcadores de actividad tumoral en el CDT

### Tiroglobulina sérica

La Tg sérica como marcador tumoral es extremadamente valiosa en el seguimiento del CDT<sup>(20,21)</sup>. La Tg es una glucoproteína de 660 kD sintetizada por el sistema retículo-endoplásmico rugoso y se glucosila en el aparato de Golgi de las células foliculares de la tiroides<sup>(22)</sup>. A pesar de que la Tg es una molécula de localización intracelular, puede llegar a la circulación general por vía linfática, lo que permite medir los niveles plasmáticos que en sujetos normales se sitúa entre 10 y 20 ng/mL<sup>(23)</sup> (pueden hallarse niveles superiores en mujeres durante el último trimestre de gestación). Las técnicas para medir la Tg (radioinmunoensayo o inmuno-métrico) son precisas y pueden detectar concentraciones tan bajas como 1 ng/mL<sup>(24,25)</sup>. Hoy en día ya es posible la medición de la Tg por métodos ultrasensibles que permiten detectar niveles tan bajos como 0,07 ng/mL, aunque aún no está claro el valor de estos métodos en el seguimiento del CT. Actualmente se desarrollan estudios con la finalidad de amplificar RNAm de la Tg a través de la RT-PCR en tejidos sospechosos de metástasis como ganglios linfáticos, hueso y pulmón, a fin de lograr detectar en forma precoz recurrencia y/o persistencia tumoral temprana a estos niveles<sup>(26)</sup>.

La concentración elevada de Tg sérica tiene una correlación alta con la recidiva del tumor cuando se encuentra en pacientes con cáncer de la tiroides diferenciado durante las evaluaciones postoperatorias<sup>(27,28)</sup>. Los índices de Tg son más sensibles cuando los pacientes tienen hipotiroidismo y concentración sérica elevada de la TSH<sup>(29)</sup>.

Sabemos que posiblemente el 20% de los pacientes con carcinoma diferenciado del tiroides (CTD) pueden presentar recurrencia de la enfermedad dentro de los primeros 10 años del diagnóstico inicial<sup>(30)</sup>. Después de la tiroidectomía total y ablación de restos con  $^{131}\text{I}$ , la Tg debe ser indetectable en caso de remisión completa. Sin embargo, como ya se ha mencionado, el valor de Tg sólo es fiable si los anticuerpos anti-Tg son indetectables teniendo una TSH liberada, en ausencia de tejido tiroideo macroscópico residual y la no des-diferenciación del tumor. En presencia de anticuerpos anti-Tg<sup>(31)</sup>, la Tg sérica puede ser falsamente baja si se determina mediante un ensayo inmuno-métrico. La prevalencia estimada de los anticuerpos anti-Tg en la población general es aproximadamente de un 10% y en pacientes con CDT, del 23%<sup>(32,33)</sup>.

Cuando hablamos del seguimiento del CDT en los casos de los pacientes tratados, la sensibilidad de la Tg depende del nivel de TSH. Con elevación de la TSH por supresión de la terapia hormonal tiroidea, presenta una sensibilidad de 80% y si es por rhTSH con cifras >30 mU/L la sensibilidad puede llegar al 98%.

En dos estudios retrospectivos se pudo demostrar que, en caso de Tg negativa con TSH estimulada, la rutina de diagnóstico mediante rastreo corporal con radioyodo no añade mayor información<sup>(34,35)</sup>. Por el contrario, el aumento de la Tg sérica tras elevación de la TSH (por suspensión de la hormona tiroidea 4-6 semanas o por administración de TSH recombinante) después de un año de la cirugía y la radioyodoterapia, debe ser correlacionado con alta probabilidad de recurrencia, metástasis a ganglios linfáticos o metástasis a distancia. Por esta razón, se considera como el marcador más fiable para la persistencia o recurrencia de enfermedad<sup>(36,37)</sup>.

Existen dos situaciones que representan discordancia entre los niveles de Tg y los hallazgos del rastreo corporal con  $^{131}\text{I}$ :

01. Cuando se encuentra una Tg alta y rastreo negativo; esta situación sugiere la posibilidad de un cáncer de tiroides des- diferenciado ya que la Tg no determina si el tumor es ávido o no al radioyodo<sup>(38)</sup>.
02. Cuando hay rastreo positivo con  $^{131}\text{I}$  y Tg baja, lo cual tiene relación con tumores que no son capaces de producir Tg<sup>(39)</sup>.

Existen informes de casos con enfermedad recurrente o metastásica comprobada, que presentan Tg negativa<sup>(40)</sup>. Este puede ser el resultado del CDT del subtipo oxifílico, en el que el rastreo con  $^{131}\text{I}$  es negativo y el tumor sólo puede ser detectado por marcadores no específicos<sup>(41)</sup>. Con la excepción de estos raros casos raros, la Tg es un excelente marcador tumoral para el seguimiento de CDT.

### Rastreo corporal con $^{131}\text{I}$ - perfilograma

La capacidad de captar y organificar yodo en los CDT está dada por los NIS (Natrium Iodide Symporter); la presencia de estas



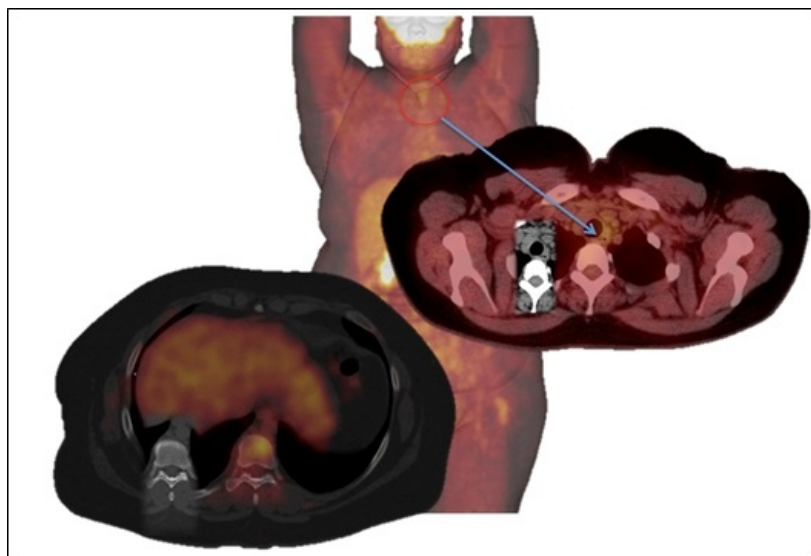
proteínas muestra el grado de diferenciación del CDT1. Sabemos que en transcurso de la enfermedad, los tumores diferenciados pueden perder esta capacidad de captar y organificar yodo, lo cual explica que los rastreos puedan ser negativos aún en presencia de recidivas o metástasis.

## Fluorodesoxiglucosa (FDG) - PET

Ya en 1931, Warburg<sup>(42)</sup> demostró un incremento de la tasa de glucólisis y de las proteínas de membrana transportadoras de glucosa (GLUT 1 – GLUT 7), asociadas a un aumento del metabolismo de las células tumorales. Este aumento del metabolismo glucídico y de la captación de glucosa constituye el fundamento bioquímico de la utilización de la  $^{18}\text{F}$ -FDG para la realización del examen PET. Los primeros en describir captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en las metástasis del CDT fueron Joensuu y col. en 1987<sup>(43)</sup>. Encontraron tres patrones de captación: sólo  $^{131}\text{I}$ , sólo FDG, en pocos casos fijación de ambos radiofármacos en la misma lesión, y diferentes patrones de captación en el mismo paciente. Veinte años después, múltiples publicaciones le asignan a la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT un papel específico en el seguimiento del CDT<sup>(44)</sup>.

La captación de FDG en estos pacientes está vinculada a la des-diferenciación de las células neoplásicas, que pierden la capacidad de captar y organificar el yodo<sup>(45)</sup>. Durante la des-diferenciación celular aumenta la expresión del gen Glut1<sup>(46,47)</sup> y se sobre-expresa la hexoquinasa citoplasmática<sup>(48)</sup>, factores ambos asociados a la captación de glucosa por las células tiroideas y las células tumorales en general. En menor medida, se encuentra disminuida la expresión mRNA de la Tg y en la mayoría de los CDT persiste además la expresión de los receptores de TSH, que también estimulan la captación de glucosa y la actividad glicolítica celular<sup>(49,50)</sup>. El aumento de la expresión GLUT1 en el CDT se asocia con pobre diferenciación funcional y un pronóstico desfavorable<sup>(51)</sup>.

Muchas de las metástasis de los carcinomas papilares (CPT) bien diferenciados pueden progresar a carcinoma poco diferenciado de tiroides (CPDTC), lo que representa mayor avidez de glucosa demostrada por estudios PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG; estos tumores son denominados no RAI<sup>(52)</sup>. Los tumores no RAI (también llamados enfermedad RAI) pueden tener incapacidad para concentrar yodo o pueden tener un perfil genético similar al CPDTC sin demostrar el fenotipo clásico, es decir, que contradicen su verdadera naturaleza y aparecen bien diferenciados, pero presentan un perfil genético similar a un PDTC. Existe una cantidad importante de características de diferenciación presente entre los tumores primarios y las metástasis, que pueden reflejar la inestabilidad genética de estos tumores (fig. 1).



**Figura 01.** Paciente de 55 años, sexo masculino, con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides (papilar), presentando niveles de Tg y TSH elevados y rastreo post-terapia con  $^{131}\text{I}$  negativo. El estudio PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG muestra captación difusa a nivel de la región paratraqueal izquierda y cuerpo vertebral (cortesía Dr. Enrique Estrada Lobato, Instituto nacional de Cancerología de México).

La mayoría de las metástasis en pacientes con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT positivo no RAI son de un subtipo histológico agresivo. Rivera y cols<sup>(53)</sup> analizaron la histopatología del tumor no RAI en el cáncer de tiroides y observaron que de 70 pacientes estudiados, el 37% demostraron un importante grado de discordancia morfológica entre el tumor primario y la metástasis. Esta diferencia entre el primario y la metástasis se refleja en el nivel genético, en el que aumenta el número de anomalías cromosómicas<sup>(54)</sup>.

En una minoría de casos, la inestabilidad morfológica se reflejó en una mayor diferenciación de la histología de las metástasis en comparación con el tumor primario; este fenómeno ha sido descrito previamente en las metástasis óseas de carcinoma de tiroides<sup>(55)</sup>.

Durante los experimentos que culminaron en la clonación de la oveja Dolly se demostró que en los ovocitos de mamífero se encuentran presentes ciertos factores de transcripción capaces de reprogramar el núcleo, no sólo manteniendo su estado de



no-diferenciación, sino induciendo en núcleos de células diferenciadas una regresión hacia el estado no-diferenciado<sup>(56,57)</sup>.

Hoy en día sabemos que la captación de glucosa en los tirocitos puede ser TSH dependiente<sup>(58)</sup>. Muchos de los trabajos publicados recomiendan el estudio metabólico con FDG bajo la estimulación con rhTSH ya que mejora la capacidad de detección de metástasis ocultas con respecto a los estudios realizados con TSH suprimida (bajo medicación tiroidea); esto consigue una mayor captación, así como también una mejor relación lesión-fondo<sup>(59,60,61,62)</sup>. La estimulación con rhTSH puede aumentar la sensibilidad del estudio a un 95% para nuevas lesiones y 94% para detectar órganos comprometidos<sup>(63)</sup>. Este descubrimiento inesperado podría deberse a que un perfil genético del cáncer de tiroides pobremente diferenciado (CPDTC) se encuentre enmascarado por una histología bien diferenciada. Uno de los mejores ejemplos pudieran ser los carcinomas de tiroides de células de Hürthle. Algunos autores como Heng<sup>(64)</sup> consideran que ciertos tumores pueden ser genéticamente tan inestables que lleguen a recuperar sus genes perdidos a medida que avanzan.

## Otros posibles marcadores

### Hexoquinasas citoplasmáticas y GLUT

Las hexoquinasas (HK) son enzimas que catalizan la primera reacción de la vía glucolítica: la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato, con el consumo de una molécula de ATP, con lo cual se inicia la vía principal del metabolismo de los azúcares. En varios tipos de cáncer se han reportado correlaciones entre la expresión GLUT-1, HK II y el consumo de FDG<sup>(65)</sup>; la HK II se expresó en prácticamente todos los tumores, sin una relación significativa con la captación de FDG. Por su parte, Hoofy y cols<sup>(66)</sup> estudiaron la relación entre la captación de FDG en el cáncer de tiroides recurrente y la expresión de hexoquinasa en el tumor primario, demostrando que la acumulación de la FDG en las metástasis se correlaciona con una sobre-expresión de HK I y Glut-1 en el citoplasma. La expresión de la Tg a un bajo nivel se vinculó a un histotipo de cáncer de tiroides pobremente diferenciado; por otra parte, la expresión de HK I y Glut-1 en el tumor original primario y las metástasis fueron similares en la mayoría de los pacientes. En base a estos resultados, parece ser que el rendimiento de positividad del PET con FDG parece estar relacionado con la expresión de HK I. Los autores concluyen que, en sospecha de cáncer de tiroides recurrente, un análisis inmunohistoquímico del tumor primario puede mejorar la estratificación del PET con FDG.

### Necrosis tumoral

La presencia de necrosis tumoral se relaciona a un comportamiento agresivo de estos tumores; la importancia de la necrosis en el tumor primario radica en ser un factor predictor independiente de mala supervivencia. En tumores no RAI, un estudio PET-FDG positivo indica inestabilidad morfológica significativa cuando se trata de metástasis; esta situación debería inducir al clínico a indicar una biopsia en el lugar de la metástasis. Si esta inestabilidad morfológica coincide con heterogeneidad genética, el paciente debe ser abordado mediante estudios dirigidos a la creación de un perfil molecular del tumor. Estos estudios genéticos tienen gran impacto en el uso de las terapias dirigidas en los carcinomas de tiroides no RAI positivos con PET-FDG<sup>(66)</sup>.

### Factor de crecimiento endotelial (VEGF) y gen p53

La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en muestras de tejido tumoral de pacientes con cáncer papilar se ha relacionado con un alto porcentaje de recidiva local y metástasis a distancia<sup>(67)</sup>. La expresión del gen de supresión tumoral p53 también se ha relacionado con un pronóstico adverso en pacientes con cáncer de tiroides<sup>(68)</sup>.

## Carcinoma de células de Hürthle

El carcinoma de células de Hürthle es una variante agresiva de cáncer folicular de tiroides, poco frecuente en relación con el cáncer papilar o folicular<sup>(69)</sup>. Aproximadamente el 3,6% de los cánceres de tiroides son del subtipo de células de Hürthle<sup>(70)</sup>. El tumor se deriva de las células foliculares y se compone principalmente de células oxífilas foliculares. El carcinoma de células Hürthle tiene un riesgo de metástasis a distancia del 33%, en comparación con 22% para el cáncer folicular y 10% para el papilar<sup>(71)</sup>.

La supervivencia para los pacientes con cáncer de células de Hürthle es menor en comparación con los pacientes con cáncer papilar y folicular. En efecto, éstos presentan una media de supervivencia de 94% y 87% respectivamente a 5 años, y 87% y 81% a 20 años, mientras que los pacientes con cáncer de células de Hürthle tienen supervivencia de 81% y 65% a los 5 y 20 años, respectivamente<sup>(72)</sup>.

El diagnóstico de carcinoma de células de Hürthle, como con todos los tipos de cáncer folicular, requiere la identificación de las características histológicas malignas de adenomas o carcinomas. Lamentablemente, los tumores de células de Hürthle presentan pobre acumulación de yodo y por lo tanto la radioyodoterapia no constituye una buena opción terapéutica<sup>(72)</sup>.

El carcinoma de células de Hürthle puede requerir tratamiento loco-regional más agresivo que otros tumores malignos de la tiroides, recomendándose siempre la evaluación exhaustiva de metástasis a distancia. El tumor muestra intensa captación de FDG, lo que significa que es muy ávido para la glucosa y permite valorar el compromiso metastásico a distancia con PET/CT<sup>(73)</sup>.



## Conclusiones

- El CDT es una enfermedad con cambios continuos, especialmente en los casos de recaída o recidiva.
- Los paciente con CDT deben ser evaluados y manejados de acuerdo al momento específico de la evolución de su enfermedad.
- La Tg no determina si el tumor es ávido o no al  $^{131}\text{I}$ , sin embargo sigue siendo un excelente marcador para la detección de CDT en recidiva.
- Muchos de los CDT de difícil manejo pueden tener un histología que los clasifica como diferenciados pero estar enmascarados por un perfil genético de cáncer pobremente diferenciado o des-diferenciado. Un ejemplo de esto podría ser el carcinoma de células de Hürthle.
- El FDG como marcador tumoral representa un complemento para el estudio de los CDT en casos seleccionados.

## Referencias

01. Colmener, L.; Bastianello, M.; Estrada, E. (30 de julio de 2012). Conceptualizando VII: Papel de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoque en cáncer de tiroides (Parte I). Alasbimn Journal, ISSN: 0717 - 4055. URL: <http://www.alasbimnjournal.net/a/85>
02. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-221.
03. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with  $^{131}\text{I}$  3.0. J Nucl Med 2012;53:1633-51.
04. Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant thyrotropin is helpful in the follow up and I-131 therapy of patient with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. Thyroid 2005;15:371-6.
05. Kraenslin ME, Meier C. Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone in the management of well-differentiated thyroid cancer. Expert Opin Biol Ther 2006;2:167-76.
06. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, et al. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. J Nucl Med 2008;49:764-70.
07. Pacini F, Lippi F. Clinical experience with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): serum thyroglobulin measurement. J Endocrinol Invest 1999;22(suppl):25-29.
08. Doi SA, Woodhouse NJ, Talib L, Onitilo A. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: A meta-analysis revisited. Clin Med Res 2007;5:87-90.
09. Tumino S, Belfiore A. Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in a patient operated on for papillary thyroid cancer: A case report. Thyroid 2000; 10:431-3.
10. Ronga G, Fiorentino A, Paserio E, et al. Can Iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma? J Nucl Med 1990;31:1766-71.
11. Roelants V, De Nayer P, Bouckaert A, Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 1997;24:722-7.
12. Yen TC, Lin HD, Lee CH, et al. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. Eur J Nucl Med 1994;21:980-3.
13. Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 1998;39:1903-6.
14. Short SC, Suovuori A, Cook G, et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. Clin Oncol 2004;16:569-74.



15. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.
16. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:260-9.
17. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002;12:747-54.
18. Matsuzu K, Segade F, Matsuzu U, et al. Differential expression of glucose transporters in normal and pathologic thyroid tissue. *Thyroid* 2004;14:806-12.
19. Hoofst L, van der Veldt AA, van Diest PJ, et al. [18F] fluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:328-34.
20. Van Herle AJ, Uller RP. Elevated thyroglobulin: a marker of metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Invest* 1975;56:272-6.
21. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:98-105.
22. Luca G, Ceriani L, Ghelfo A, et al. Preoperative undetectable serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: incidence, causes and management strategy. *Clin Endocrinol* 2007;67:547-51.
23. Pacini F, Pinchera A, Giani C, et al. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980;3:283-92.
24. Harish K. Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Regul* 2006;40:53-67.
25. Gibelli B, Tredici P, De Cicco C, et al. Preoperative determination of serum thyroglobulin to identify patients with differentiated thyroid cancer who may present recurrence without increased thyroglobulin. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:94-9.
26. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
27. van Herle AJ, van Herle KA. Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. In: Falk SA (ed): *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997, pp 601-18. □
28. Ruiz-Garcia J, Ruiz de Almodovar JM, Olea N, et al. Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991;32:395-8. □
29. Duren M, Siperstein AE, Shen W, et al. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 1999;126:13-9.
30. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.
31. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.
32. Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R. Serial serum thyroglobulin measurement in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1987;13:107-10.
33. Grant S, Luttrell B, Reeve T, et al. Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastatic disease secondary to differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1984;54:1625-8.
34. Cailaux AF, Baudin E, Travagli JP, et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8. □
35. Pacini F, Cappezone M, Elisei R, et al. Diagnostic 131-iodine whole body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated thyroglobulin levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1492-5.
36. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-7.
37. Pacini F. Follow up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2002;S492-S496 (suppl 2).
38. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid



- cancer who present with elevated thyroglobulin and negative I131 scan. *J Nucl Med* 2001;42:71-6.
39. Medwave. Año III, No.8, Septiembre 2003. Open Access, Creative Commons.
  40. Westbury C, Vini L, Fisher C, et al: Recurrent differentiated thyroid cancer without elevation of thyroglobulin. *Thyroid* 2000;10:171-6.
  41. Harder W, Lind P, Molnar M, et al: Thallium-201 uptake with negative I-131 scintigraphy and serum thyroglobulin in metastatic oxyphilic papillary thyroid carcinoma. *J NuclMed* 1997;39:236-8.
  42. Warburg O. The metabolism of tumors, New York, RS Smith Editors, 1931.
  43. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28:910-4.
  44. Parysow O. PET. Diagnóstico por imágenes en el seguimiento del cáncer de tiroides: Novelli JC y Sánchez A (eds), Universidad Nacional de Rosario Editora, pág 173, 2005.
  45. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:260-9.
  46. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, et al. Expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3228-34.
  47. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002;12:747-54.
  48. Matsuzu K, Segade F, Matsuzu U, et al. Differential expression of glucose transporters in normal and pathologic thyroid tissue. *Thyroid* 2004;14:806-12.
  49. Hoofst L, van der Veldt AA, van Diest PJ, et al. Thyroid cancer is related to hexokinase expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:328-34.
  50. Matsuzu K, Segade F, Wong M, et al. Glucose transporters in the thyroid. *Thyroid* 2005;15:545-50.
  51. AL-Nahhas A. Dedifferentiated thyroid carcinoma: the imaging role of 18F- FDG PET and non-iodine radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 2004;25:891-5.
  52. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extra-thyroidal extension. *Am J Surg* 1995;170:467-70.
  53. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113:48-56.
  54. Wreesmann VB, Ghossein R, Patel KN, et al. Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. *Am J Pathol* 2002;161:1549-56.
  55. Tickoo S, Pittas AG, Adler M, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1440-7.
  56. Nitti M, Furfaro AL, Cevasco C, et al. PKC delta and NADPH oxidase in retinoic acid-induced neuroblastoma cell differentiation. *Cell Signal* 2010;22:828-35.
  57. Pierce BA. Genética. Un enfoque conceptual. 3ª edición. (2010) Editorial Médica Panamericana. Ji J, Strable J, Shimizu R, Koenig D, et al. WOX4 promotes procambial development. <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=0b21bdaa-d1b7-47ef-8d3c-c6c194a26fe8&chunkid=126535>.
  58. Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, et al. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology* 1992;131:159-65.
  59. van Tol KM, Jager PL, Piers DA, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002;12:381-7.
  60. Petrich T, Börner AR, Otto D, et al. Influence of rhTSH on (18)F fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:641-7.
  61. Chin BB, Patel P, Cohade C, et al. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-5.
  62. Moog F, Linke R, Manthey N, et al. Influence of thyroid stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41:1989-95.
  63. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant



thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-6.

64. Heng HHQ. Cancer genome sequencing: the challenges ahead. *Bioessays* 2007;29:783-4.
65. Wang W, Larson SM, Tuttle MR, et al. Resistance of [18F]- fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001;11:1169-75.
66. Hooft L, van der Veldt AA, van Diest PJ, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase i expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:328-34.
67. Lennard CM, Patel A, Wilson J, et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2001;129:552-8.
68. Godballe C, Asschenfeldt P, Jørgensen KE, et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis. *Laryngoscope* 1998;108:243-9.
69. Papotti M, Torchio B, Grassi L, et al. Poorly differentiated oxyphilic (Hürthle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996;20:686-94.
70. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996: US and German Thyroid Cancer Study Group—an American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
71. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996;172:692- 4.
72. Yen TC, Lin HD, Lee CH, et al. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med* 1994;21:980-3.
73. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, et al. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44:1402-6.