

# Procedimientos diagnósticos de medicina nuclear en el carcinoma medular de tiroides

M. N. CABRERA MARTÍN<sup>1</sup>, J. A. PASAMONTES PINGARRÓN<sup>2</sup>, J. L. CARRERAS DELGADO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de ORL. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## RESUMEN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) deriva de las células parafoliculares C y supone del 5 al 8% de las neoplasias tiroideas. En este capítulo trataremos sobre las técnicas de medicina nuclear que han demostrado utilidad en el manejo de pacientes con CMT. Hay que destacar la determinación de calcitonina (Ct) y antígeno carcinoembrionario (CEA) mediante radioinmunoanálisis, y las técnicas de imagen funcionales/metabólicas, como gammagrafías con <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-MIBI, <sup>123</sup>I/<sup>131</sup>I-MIBG, <sup>111</sup>In-octreótide o <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA. También resultan efectivos algunos anticuerpos marcados, pero no han conseguido amplia aceptación. Los equipos multimodalidad (SPECT/TC y PET/TC) han demostrado mayor precisión diagnóstica con respecto a las gammagrafías planares, el SPECT o PET aislados. La introducción de nuevos radiofármacos emisores de positrones (<sup>18</sup>F-DOPA y análogos de la somatostatina marcados con <sup>68</sup>Ga-DOTA) ha aportado mayor eficacia diagnóstica en el seguimiento de estos pacientes, con una mayor tasa de detección de enfermedad que la <sup>18</sup>F-FDG en pacientes con CMT.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer medular de tiroides. PET <sup>18</sup>F-FDG. PET <sup>18</sup>F-FDOPA. PET <sup>68</sup>Ga-DOTATOC.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino que deriva de las células parafoliculares C y supone del 5 al 8% de las neoplasias tiroideas. El comportamiento biológico y el pronóstico de estos tumores son variables. La supervivencia global en el CMT es del 75-85% a los 10 años del diagnóstico (1). El CMT puede ser esporádico (60-70%) o hereditario.

## ABSTRACT

*Medullary thyroid carcinoma (MTC) arises from parafollicular C cells and represents 5-8% of thyroid neoplasms. In this chapter, we will discuss the Nuclear Medicine techniques that have proven useful in the management of patients with MTC. Of note is the determination of calcitonin (Ct) and carcinoembryonic antigen (CEA) by radioimmunoassay, and functional/metabolic imaging techniques, such as <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-MIBI, <sup>123</sup>I/<sup>131</sup>I-MIBG, <sup>111</sup>In-octreotide, or <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA scintigraphies. Some labeled antibodies are also effective, but have not achieved wide acceptance. Multimodality techniques (SPECT/CT and PET/CT), have demonstrated increased diagnostic accuracy over planar scans or isolated SPECT or PET. The introduction of new positron emitter radiopharmaceuticals (<sup>18</sup>F-FDOPA and <sup>68</sup>Ga-DOTA-labeled somatostatin analogues), has provided greater diagnostic accuracy than <sup>18</sup>F-FDG in the monitoring of these patients.*

**KEY WORDS:** Medullary thyroid cancer. <sup>18</sup>F-FDG PET. <sup>18</sup>F-FDOPA PET. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET.

Los síndromes hereditarios incluyen:

- La neoplasia endocrina múltiple MEN 2a (60%), caracterizada por el desarrollo de CMT, feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides.
- La neoplasia endocrina múltiple MEN 2b (5%), en la que el CMT aparece asociado a hábito marfanoide, feocromocitoma y neuromas mucosos.
- El CMT familiar (35%), en el que solo se hereda esta patología, sin enfermedades endocrinas asociadas (2).

La genética de los síndromes MEN 2 se ha estudiado ampliamente, y se ha descrito su asociación a mutaciones del protooncogén RET del cromosoma 10, que tiene una herencia autosómica dominante. Esta mutación también se encuentra presente en el 85% de los CMT familiares (3).

El manejo, tanto de los hereditarios como de los esporádicos, se está modificando, debido a la aparición precoz de metástasis cervicales en un 50% de los pacientes, y a la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico en un 10-20 % de los casos, localizadas en hígado, pulmón y hueso. El cáncer medular de tiroides secreta péptidos neuroendocrinos, de los cuales la calcitonina (Ct) y, con menor especificidad, el antígeno carcinoembrionario (CEA), son marcadores tumorales útiles para el diagnóstico, la supervivencia y el pronóstico. Su determinación puede realizarse mediante técnicas de radioinmunoanálisis.

El CMT suele presentarse como un nódulo firme y consistente, de lento crecimiento. La localización más frecuente es la unión del tercio superior del lóbulo tiroideo con el tercio medio, que es la zona de mayor concentración de células C. Los casos esporádicos suelen ser únicos; por el contrario, los hereditarios tienen mayor tendencia a la multifocalidad. Habitualmente no causan dolor, aunque en algunas ocasiones puede estar presente, así como síntomas de disfagia y ronquera. En ocasiones, el principal síntoma es la diarrea, fundamentalmente en los casos que muestran metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (4).

El diagnóstico del CMT se realiza habitualmente mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulos tiroideos, y la evaluación preoperatoria incluye ecografía cervical, determinación de Ct y de CEA, calcio, metanefrinas y normetanefrinas en plasma o en orina.

Cuando en el momento del diagnóstico existe afectación adenopática y/o los niveles de Ct son superiores a 400 pg/ml, debe realizarse estudio de extensión con tomografía computerizada (TC) cervical y torácica con contraste intravenoso (iv) y estudio TC de tres fases hepático (5,6). Se han descrito metástasis a distancia en hígado, pulmón, hueso y, con menor frecuencia, en piel y en cerebro (7).

Hasta el momento, la mayoría de los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) se han realizado en el seguimiento posquirúrgico de los pacientes con CMT. Son escasos los trabajos publicados sobre estadificación prequirúrgica de CMT con PET  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) (8). El número de pacientes en estos trabajos es demasiado escaso para poder establecer el papel de esta técnica en la estadificación inicial de este tipo de tumores. Algunos autores han sugerido la realización de PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en pacientes con niveles de Ct al diagnóstico mayores de 400 pg/ml (9), pero ni la PET ni la gammagrafía con receptores de somatostatina están incluidas en la actualidad en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (6).

El cáncer de tiroides se diagnostica cada vez con mayor frecuencia de forma incidental en estudios PET  $^{18}\text{F}$ -FDG de pacientes oncológicos. En una revisión de la literatura que incluye 18 estudios, se encontraron captaciones incidentales en tiroides en 571 de 55 160 pacientes (1%) en estudio por otras neoplasias. Se confirmó malignidad en 322 de estos 571 pacientes; si bien la mayor parte de los casos correspondían a carcinomas papilares (82,2% de los casos), el CMT representó un 2% del total (10).

Sin embargo, la PET  $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-dihidroxifenilalanina ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) está emergiendo como técnica de gran utilidad en la estadificación de estos pacientes. En el trabajo de Rasul, la PET-TC  $^{18}\text{F}$ -FDOPA detectó un 88% de los tumores primarios y los pocos casos en los que no lo visualizó correspondían a un estadio T1a. En cuanto a la estadificación ganglionar, mostró una sensibilidad superior a la ecografía, igual que en la detección de adenopatías cervicales metastásicas (11).

Como las tasas de recurrencia del CMT alcanzan un 50%, los pacientes deben ser controlados tras la cirugía mediante la determinación de niveles de Ct y CEA, incluyendo el cálculo del tiempo de duplicación. En pacientes con tiroidectomía por CMT, los niveles de Ct llegan a normalizarse o hacerse indetectables en los 2-3 meses siguientes a la cirugía. En los casos en los que los biomarcadores indican enfermedad residual o recurrente, es fundamental la reestadificación precisa para intentar tratamiento quirúrgico de la enfermedad locorregional, o determinar la necesidad de iniciar terapia sistémica si existen metástasis a distancia (1). La ecografía es habitualmente el método de primera elección para detectar metástasis ganglionares cervicales, y si hay sospecha de afectación ganglionar, la PAAF para confirmar los hallazgos. Para la afectación mediastínica, hiliar y pulmonar se pueden emplear la TC y/o la resonancia magnética (RM), pero la mayoría de las lesiones son demasiado pequeñas para ser interpretadas como malignas mediante criterios de imagen morfológicos.

Este es el motivo por el que la medicina nuclear desempeña un papel fundamental en la detección de lesiones residuales o recurrentes de CMT.

Se ha empleado un amplio número de radiofármacos en el seguimiento del CMT, como son el talio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ), el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metoxiisobutilisonitrilo ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), la  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -metayodobencilguanidina (MIBG), el  $^{111}\text{In}$ -octreótide y otros análogos de la somatostatina como los péptidos conjugados con DOTA ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC), el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dimercaptosuccínico (DMSA) pentavalente ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA) y la  $^{18}\text{F}$ -fluorodihidroxifenilalanina ( $^{18}\text{F}$ -DOPA). En la figura 1 representamos los mecanismos de captación más utilizados en el CMT (12).

Entre estos, el  $^{131}\text{I}$ -MIBG y los análogos de la somatostatina marcados con  $^{90}\text{Y}$  o  $^{177}\text{Lu}$  tienen efecto terapéutico. También resultan métodos diagnósticos efectivos algunos

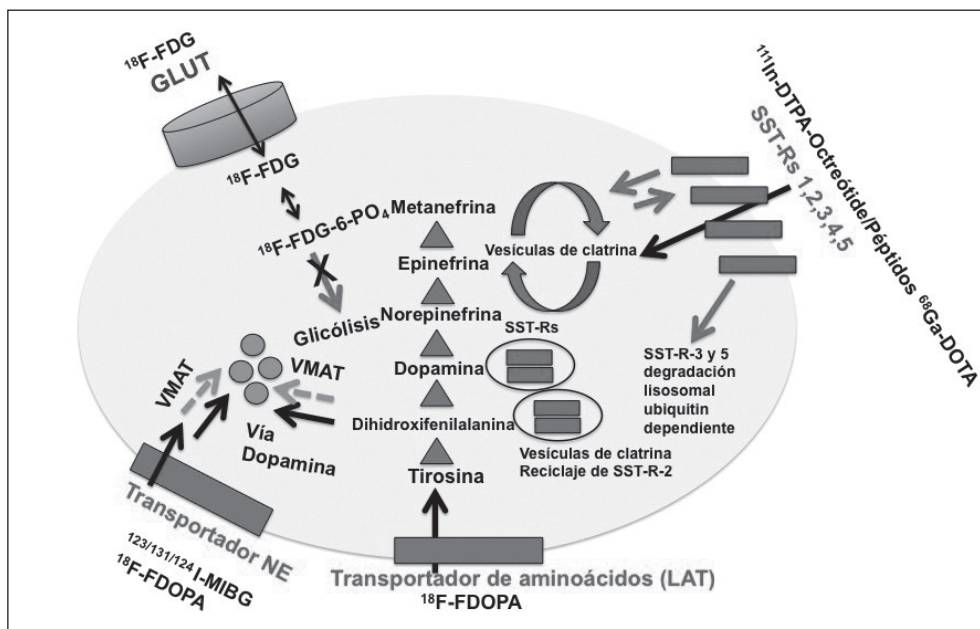


Fig. 1. Mecanismos de captación y localización de distintos radiofármacos empleados para el diagnóstico del cáncer medular de tiroides. SST-Rs: receptores de somatostatina; VMAT: transportador vesicular de monoaminas.

anticuerpos marcados, como los anticuerpos monoclonales anticalcitonina y anticromogranina-A y colecistoquinina B (CCK-B)/gastrina relacionados con péptidos, pero no han conseguido amplia aceptación.

#### <sup>201</sup>Tl

Se conoce su utilidad como marcador tumoral desde la década de los setenta. En el estudio del CMT alcanza una sensibilidad del 91%, con especificidad próxima al 100%. La baja calidad de los estudios no dificulta la evaluación de recidivas cervicales, sin embargo, sí que limita la detección de metástasis a distancia, sobre todo en hígado y en pulmones (13).

#### <sup>99m</sup>Tc-MIBI

El MIBI se acumula en las mitocondrias e interviene en la captación tanto de la integridad de la membrana celular como del potencial mitocondrial. La acumulación intracelular del MIBI es favorecida por los potenciales transmembrana negativos y parece que las células tumorales, dada su tasa metabólica incrementada, mantienen mayores potenciales transmembrana y mitocondriales negativos, mejorando así la acumulación intracelular del MIBI (14). El <sup>99m</sup>Tc-MIBI tiene una sensibilidad superior a la TC a nivel de cabeza, cuello y tórax, e inferior en la detección de metástasis hepáticas (15). Para la afectación ósea tiene una sensibilidad inferior a la de gammagrafía con difosfonatos.

#### <sup>123</sup>I/<sup>131</sup>I MIBG

Tiene una estructura química similar a la norepinefrina. Se puede marcar tanto con <sup>123</sup>I como con <sup>131</sup>I; cuando se marca con <sup>131</sup>I, tiene la ventaja de poder ser empleado para el tratamiento, si se demuestra elevada captación en la gammagrafía diagnóstica. Endo y cols. (16). fueron los primeros en publicar la captación de MIBG en un paciente con CMT, con síndrome MEN 2a. En los años siguientes, varios estudios mostraron resultados prometedores en la detección de metástasis a distancia de CMT, con mayor sensibilidad en los casos familiares que en los esporádicos (17). Sin embargo, a pesar de los resultados iniciales alentadores, los estudios más recientes han demostrado que la MIBG en el CMT no es tan efectiva como lo es en el feocromocitoma y en el neuroblastoma, y, aunque la especificidad es elevada (alrededor del 95%), presenta una baja sensibilidad que oscila entre el 25 y el 30% (18).

#### <sup>111</sup>IN-OCTREÓTIDE Y OTROS ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

El <sup>111</sup>In-octreótide es un análogo de la somatostatina, con elevada afinidad por los receptores subtipos 2 (sstr2) y 5 (sstr5). Aunque los receptores de somatostatina son abundantes en todos los tumores neuroendocrinos, el CMT se caracteriza por una distribución no homogénea de estos receptores y su cantidad es inferior a la que expresan otros tumores originados de la cresta neural.

Algunos estudios sugieren que la captación de <sup>111</sup>In-octreótide es un marcador de buena diferenciación del CMT

y por tanto de buen pronóstico. Por otra parte, Behr y Becker (19) sugirieron que este radiofármaco era más efectivo en la localización de enfermedad cervical y mediastínica que en la detección de metástasis a distancia. De todos modos, estos hallazgos necesitan ser confirmados en estudios posteriores. Lo que sí parece evidente es que en los casos en que hay clara captación de  $^{111}\text{In}$ -octreótido, el paciente puede beneficiarse de tratamiento paliativo con análogos de somatostatina marcados o no marcados. El  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y el  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE son los tratamientos que han demostrado mejores resultados (20,21).

Los estudios con nuevos análogos de la somatostatina como el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, con la ventaja de suponer una menor dosis de radiación para el paciente y mejor calidad de imagen, han mostrado una sensibilidad del 79,5% y una especificidad del 83,3% para el CMT (22).

#### $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA

Es un radiofármaco no específico. El mecanismo de captación depende del flujo sanguíneo y de los grupos fosfato en el tumor, así como del pH del medio. Este radiofármaco alcanza una elevada sensibilidad de detección que oscila entre el 50 y el 80% (23) para las recurrencias locales y a distancia, pero muestra una baja especificidad, con resultados falsos positivos debidos a cicatrización de heridas, fracturas o radioterapia, entre otros (18).

#### ANTICUERPOS MARCADOS

El  $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -anticalcitonina o anticromogranina A o los péptidos relacionados con CCK-B/gastrina parecen tener buenos resultados en la detección de recidivas de CMT, pero se encuentran de momento en fase experimental (24,25).

Sin embargo, ninguno de los radiofármacos mencionados anteriormente se considera de elección en el CMT. Esto obliga a plantearse el motivo de que estos tumores sean difíciles de diagnosticar mediante métodos de imagen. La baja prevalencia de este tumor implica que ningún centro tenga una casuística suficiente y, hasta el momento, no se han realizado estudios multicéntricos para establecer protocolos de imagen en estos tumores, y por otra parte, el CMT pertenece al grupo de tumores neuroendocrinos bien diferenciados, con un escaso metabolismo glucídico (26) y engloba un grupo heterogéneo de neoplasias, con comportamiento biológico variable (1).

Los equipos multimodalidad de tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y TC, y de PET y TC han demostrado una mayor precisión diagnóstica, con respecto a las gammagrafías planares, el SPECT o PET aislados.

#### TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

##### $^{18}\text{F}$ -FDG

El primer trabajo sobre PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en CMT se publicó en 1997. Se localizó el tumor en 7/8 pacientes. Unos años después se publicó un estudio multicéntrico con un grupo de 85 pacientes en los que se obtuvo confirmación histológica. La PET  $^{18}\text{F}$ -FDG mostró una sensibilidad similar a la de la RM (78% vs. 82%) y superior a la de la TC (50%), DMSA (33%), y a la de los análogos de la somatostatina (25%).

Dos estudios mostraron que la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG superaba a la TC y RM en la detección de enfermedad cervical y mediastínica, pero era inferior a la TC en la detección de metástasis pulmonares y hepáticas y a la RM en la detección de enfermedad ósea.

Se han publicado varios trabajos que relacionaban los niveles de Ct y la probabilidad de PET  $^{18}\text{F}$ -FDG positiva. En general, se consigue una mejoría significativa de la sensibilidad cuando los niveles de Ct superan un umbral de 1000 pg/ml (27-30); por el contrario, la sensibilidad es baja (0-37%) cuando los niveles de Ct son inferiores a 500 pg/ml (Fig. 2).

En un análisis detallado realizado por Ozkan y cols. (29), estableciendo como nivel de corte un valor de captación *standardized uptake value* (SUV) máximo de 3,54, para la detección de recidivas de CMT, se alcanzó una sensibilidad del 76% y una especificidad del 50%.

En cuanto al valor pronóstico de esta técnica, un estudio mostró que 6/11 pacientes con PET positiva (55%) fallecieron como consecuencia de su CMT, y que 13/14 pacientes con PET negativa (93%) permanecieron libres de enfermedad, con una media de seguimiento clínico de 44 meses. En la bibliografía, la sensibilidad de PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG oscila entre el 44 y el 95% (27,28,31-33), con una tendencia al descenso en los estudios más recientes (1).

La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA y los análogos de la somatostatina marcados con  $^{68}\text{Ga}$ , como el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr-3-octreótido (DOTATOC),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NaI-octreótido (DOTANOC) y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotate (DOTATATE), con afinidad variable por los receptores de somatostatina subtipos 1-5 (34,35) han mostrado una mayor tasa de detección que la FDG para la detección de CMT.

##### $^{18}\text{F}$ -FDOPA

La PET  $^{18}\text{F}$ -FDOPA se considera actualmente la mejor modalidad de imagen para la detección de metástasis de carcinoma medular de tiroides (36). Esta técnica tiene especial interés en la localización de metástasis ganglionares de pequeño tamaño (alrededor de 6 mm) y de metástasis hepáticas o en localizaciones no usuales, que no hayan sido detectadas con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

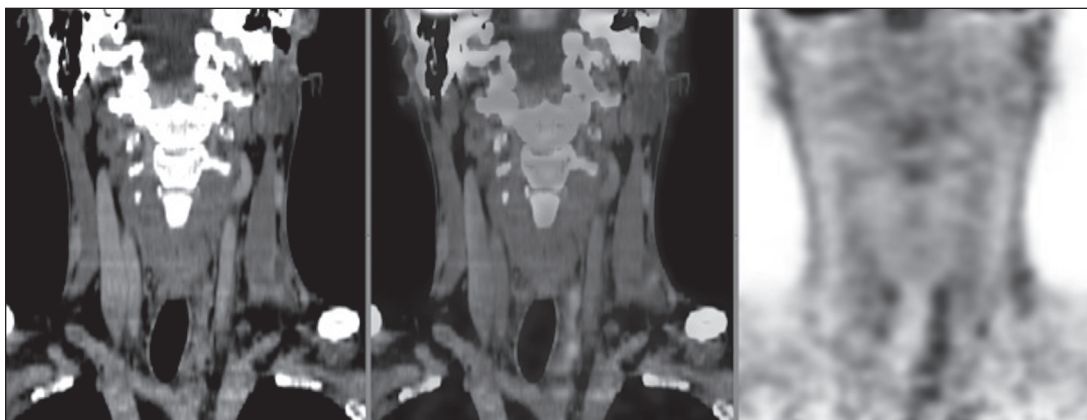


Fig. 2. Varón de 33 años con CMT intervenido con tiroidectomía total. Tras la cirugía, los niveles de Ct no se normalizaron, con niveles de 705 pg/ml al mes de la intervención. Se solicitó estudio PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG que mostró captación patológica en múltiples adenopatías cervicales bilaterales, con valor de captación SUVmax de 8,3, sugerentes de metástasis. Se confirmó que correspondían a metástasis de carcinoma medular de tiroides tras vaciamiento cervical.

En un estudio inicial, Hoegerle y cols. (37) compararon los resultados de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA con los métodos de imagen funcionales y morfológicos, incluyendo la PET  $^{18}\text{F}$ -FDG.

La sensibilidad de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA oscila entre el 76 y el 100% (12,36,38-42). Las guías de manejo de CMT de la Asociación Americana de Tiroides de 2009 (6), sugieren la realización de PET/TC  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, en pacientes con Ct posquirúrgica  $\geq 150$  pg/ml. De hecho, el grupo de Luster obtuvo unos valores de sensibilidad y especificidad del 100% en pacientes con Ct basal superiores a esta cifra (43).

El trabajo más reciente es el del grupo de Terroir, en el que demuestran una clara superioridad de la PET  $^{18}\text{F}$ -FDOPA sobre otros métodos diagnósticos, entre los que se incluía la PET-TC  $^{18}\text{F}$ -FDG y la RM de cuerpo completo, en la localización de la enfermedad residual/recurrente. La realización de una imagen precoz, inmediatamente después de la inyección del radiofármaco, parece incrementar la eficacia diagnóstica de la técnica, con detección de enfermedad en un 33% de los pacientes con cifras de Ct inferiores a 150 pg/ml y en un 90% de los que tienen Ct superior a 150 pg/ml (44).

Aunque la mayoría de los estudios demuestran la superioridad de la PET/TC  $^{18}\text{F}$ -FDOPA sobre la PET/TC  $^{18}\text{F}$ -FDG (10,45), especialmente en la detección de metástasis ganglionares (36,46), se puede asumir que la combinación de los dos radiofármacos probablemente aporte la mayor sensibilidad y especificidad (1), sobre todo en pacientes con tiempo de duplicación corto (< 6 meses) (10). En el trabajo de Verbeek y cols. (47), se demuestra la eficacia de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en casos de tiempo corto de duplicación de la Ct y el CEA, considerándose la positividad de la PET  $^{18}\text{F}$ -FDG un indicador de escasa supervivencia; sin embargo la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA detectó un mayor número de lesiones. Pudo comprobarse que los pacientes con captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG mostraron progresión de enfermedad o fallecieron como consecuencia de la enfermedad

metastásica. Cuando se compara con los métodos de imagen morfológicos, la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA tiene una especificidad claramente superior (36,38). El impacto de la PET/TC  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, tomando la media del porcentaje de pacientes en los cuales se produjo cambio en el manejo, calculada en tres estudios (10,45,48), es del 34%. En el metaanálisis de Treglia, que incluía ocho estudios de sospecha de recidiva de CMT, se encontró una tasa de detección por paciente del 61% y por lesión del 71%, que se considera un resultado aceptable en casos de recidiva oculta (49).

Un nivel de corte  $\geq 500$  pg/ml se considera predictivo de estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDOPA positivo, aunque varios estudios apoyan la realización cuando las cifras son iguales o superiores a 150 pg/ml (42,34,6).

#### ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA $^{68}\text{Ga}$ -DOTA

Hasta el momento hay escasos trabajos que analicen el papel de la PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA en el CMT. Por una parte, los estudios de Naswa y cols. (26) compararon los resultados de la PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC y con  $^{18}\text{F}$ -FDG, alcanzando el primero de ellos una sensibilidad discretamente superior; sin embargo, no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias entre ambos radiofármacos se encontraron fundamentalmente en los grupos ganglionares, lo que implicaría la desdiferenciación de los ganglios con avidez por la  $^{18}\text{F}$ -FDG, y consecuentemente un peor pronóstico de estos casos. La experiencia es limitada con estos radiofármacos en comparación con otros como la  $^{18}\text{F}$ -FDG o la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, dado que los resultados preliminares no son óptimos, debido a que el CMT muestra una menor densidad de receptores y menor homogeneidad en la expresión de receptores de somatostatina que otros tumores neuroendocrinos.

En un estudio que comparó la eficacia diagnóstica del PET/TC  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y  $^{18}\text{F}$ -FDG en 18 pacientes

con cirugía radical e incremento de los niveles de Ct, ambos radiofármacos mostraron valores de sensibilidad subóptimos (72,2% y 77,8%, respectivamente) (50).

Un metaanálisis, que incluyó nueve estudios –incluyendo  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTALAN,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC– con sospecha de recidiva de CMT obtuvo una tasa de detección de enfermedad del 64%, que se elevaba al 83% en pacientes con Ct > 500 pg/ml.

Hay que tener en cuenta que los análogos  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA pueden fallar en la identificación tanto de la carga tumoral total como de las lesiones tumorales, ya que va a depender de la expresión variable en estos tumores de receptores de somatostatina (51,52); sin embargo, hay que señalar que la importancia de este radiofármaco radica en que la positividad de la PET/TC indica que el paciente puede beneficiarse de tratamiento con análogos de somatostatina marcados con  $^{177}\text{Lu}$  o  $^{90}\text{Y}$ , con un incremento de la supervivencia global.

#### C-METIONINA

La  $^{11}\text{C}$ -metionina también se ha empleado para la detección de CMT, pero con valor de sensibilidad similar a

la  $^{18}\text{F}$ -FDG; aunque la  $^{11}\text{C}$ -metionina presentó una sensibilidad superior en la detección de lesiones cervicales, no superó a la ecografía cervical y además no fue capaz de identificar metástasis hepáticas (53). Los resultados de este estudio indican que la sensibilidad de la PET/TC es superior en pacientes con niveles de Ct  $\geq 370$  pg/ml.

A diferencia del tratamiento quirúrgico inicial, la reintervención por recidiva raramente normaliza los niveles séricos de Ct, por lo que la disponibilidad de radiofármacos más sensibles, capaces de identificar enfermedad metastásica a distancia, podrían evitar tratamientos quirúrgicos innecesarios. La falta de respuesta a la radioterapia externa, la baja tasa de respuesta a la quimioterapia (10-20%) y el escaso impacto del tratamiento con  $^{131}\text{I}$  o radionucleidos marcados con  $^{90}\text{Y}$ , con tasas de respuesta en torno al 30%, da una especial importancia a los tratamientos con inhibidores de proteína quinasas (vandetanib, sorafenib y sunitinib) en pacientes inoperables o con progresión de enfermedad (54). Los criterios PERCIST (55), recientemente publicados, subrayan la importancia de incluir los criterios metabólicos de respuesta en los ensayos clínicos de fármacos antitumorales, ya que están más estrechamente relacionados con la respuesta terapéutica y la supervivencia (Figs. 3 y 4).

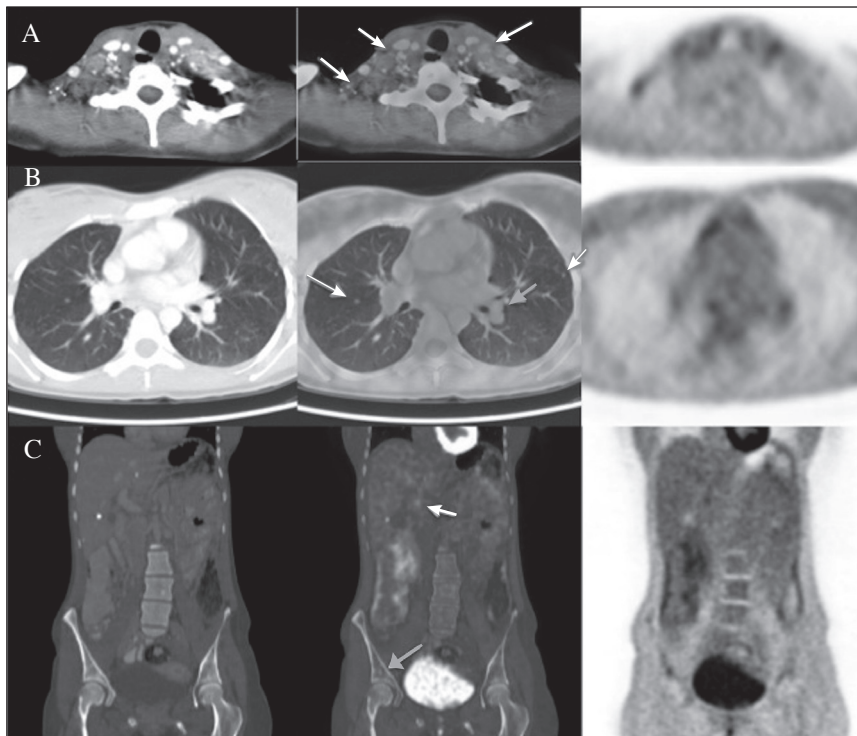


Fig. 3. Mujer de 18 años con MEN de tipo 2b portadora de mutación de novo (M918T en exón 16). CMT estadio IV con afectación ganglionar cervical, pulmonar, hepática y ósea. Feocromocitoma suprarrenal izquierdo intervenido y megacolon congénito secundario a ganglioneuromatosis intestinal, tratado con colectomía parcial. Ct al diagnóstico de 14 130 pg/ml y CEA de 74,5 ng/ml. Inició tratamiento con sunitinib, posteriormente, tiroidectomía total más linfadenectomía VI bilateral y continuó con sunitinib, con ligero descenso de la Ct y el CEA (13 140 pg/ml y 59 ng/ml, respectivamente). En PET-TC se apreció muy leve captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en algunas adenopatías cervicales (A, flechas blancas), hiliares (B, flecha gris), y en hilio hepático (C, flecha blanca), en lesión ósea en iliaco derecho (C, flecha gris). Micronódulos pulmonares bilaterales sin captación de FDG (B, flechas blancas).

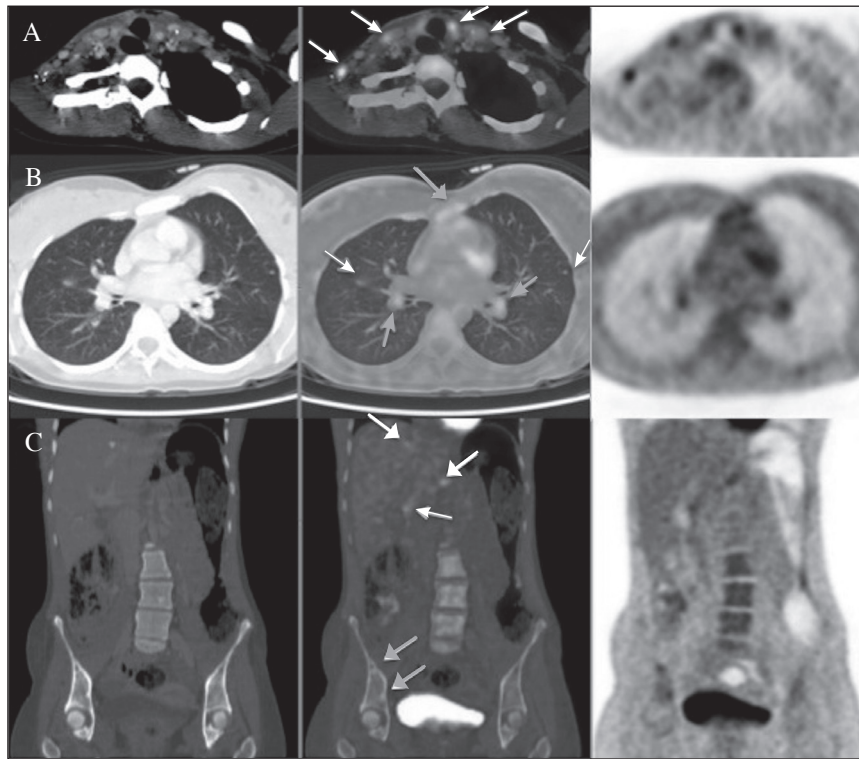


Fig. 4. Corresponde a la misma paciente de la figura anterior tras tratamiento con sunitinib durante 6 meses. Las cifras de Ct se incrementaron a 15 830 pg/ml. Se realizó una gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -MIBG, que no mostró captaciones patológicas. Sin embargo, en la PET/TC se observó progresión de enfermedad, con incremento en el número de lesiones y en la intensidad de captación respecto a la PET/TC previa, en adenopatías cervicales (A, flechas blancas), hiliares (B, flechas gris punta fina) y en hilio hepático (C, flecha blanca punta fina), aparición de lesiones hepáticas (C, flechas blancas punta gruesa) y óseas en esternón (B, flecha gris punta gruesa) y en iliaco derecho (C, flechas grises punta gruesa). Discreto crecimiento de nódulos pulmonares bilaterales que muestran leve captación de FDG (B, flechas blancas punta fina). Se realizó linfadenectomía cervical derecha, con confirmación de afectación metastásica en estudio histopatológico. Tras iniciar exploración en el lado izquierdo y comprobar afectación macroscópica de la vena yugular, se detuvo la intervención. La paciente continuó tratamiento con sunitinib y se decidió radioterapia paliativa cervical.

Se han publicado los criterios de respuesta metabólicos cuando se usa  $^{18}\text{F}$ -FDG en modelos animales para predecir la eficacia terapéutica precoz en ratas tratadas con vandetanib (56).

Son necesarios más estudios para determinar la utilidad de distintos radiofármacos PET ( $^{18}\text{F}$ -FDG y otros radiofármacos diferentes a la  $^{18}\text{F}$ -FDG, especialmente la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA); estas técnicas de imagen aportan información relevante sobre la expresión fenotípica del tumor, y es útil la determinación de la avidéz o no por el radiofármaco, que aporta información sobre el comportamiento biológico del tumor y el pronóstico.

En resumen, se podría tomar como referencia el protocolo utilizado por Wong y cols. (57), (Fig. 5), con algunas modificaciones condicionadas por la disponibilidad de gammacámaras, equipos SPECT-TC, PET y PET/TC y de radiofármacos disponibles en cada centro de trabajo, que recomienda realizar estudio de imagen TC en casos con Ct entre 150-400 pg/ml, y cuando los valores superan 400 pg/ml, la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA es el radiofármaco de elección, realizando una adquisición precoz durante los primeros 15 minutos. Se podría realizar

$^{18}\text{F}$ -FDOPA en pacientes con cifras entre 150-400 pg/ml si el estudio de TC es negativo.

En casos negativos con  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, se puede optar por la realización de un estudio con PET  $^{18}\text{F}$ -FDG, fundamentalmente en los casos con niveles elevados de Ct o rápida duplicación, y se reservaría la PET con análogos de la somatostatina para los casos en los que ni la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ni la  $^{18}\text{F}$ -FDG sean capaces de detectar la enfermedad (58).

#### CONCLUSIONES

No existe ningún método diagnóstico único (ecografía, TC y RM) que haya demostrado sensibilidad suficiente en la localización de la recidiva de CMT. La PET-TC  $^{18}\text{F}$ -FDG y  $^{18}\text{F}$ -FDOPA han demostrado una mejor eficacia diagnóstica y están indicados en pacientes con elevación de las cifras de Ct en el seguimiento tras tiroidectomía, especialmente cuando las cifras de Ct son superiores a 150 pg/ml y los métodos convencionales no han localizado la enfermedad.

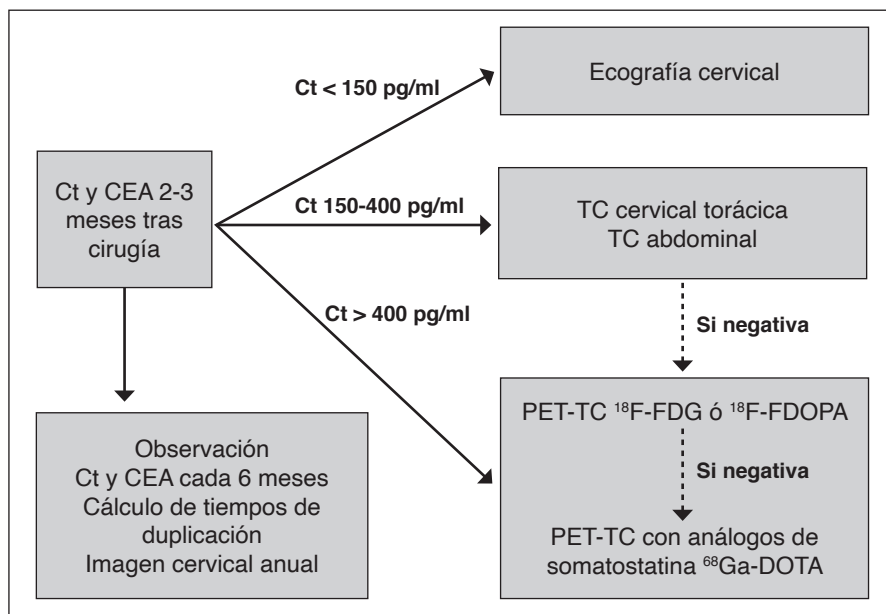


Fig. 5. Protocolo diagnóstico de imagen posoperatorio basado en el trabajo publicado por Wong y cols. (57).

Por otra parte, los análogos de somatostatina  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, a pesar de mostrar una menor tasa de detección, permiten seleccionar a un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de terapia con análogos de la somatostatina.

#### CORRESPONDENCIA:

María Nieves Cabrera Martín  
Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Clínico San Carlos  
C/Prof. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: mncabreram@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

- Rubello D, Wong KK, Marzola MC, et al. Evolving paradigms for successful molecular imaging of medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:563-8.
- Mosci C, Iagaru A. PET/CT imaging of thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2011;36:e-180-5.
- Hyer SL, Newbold K, Harmer C. Familial medullary thyroid cancer: clinical aspects and prognosis. *EJSO* 2005;31:415-9.
- Clayman GL, El-Baradie TS. Medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:91-5.
- Pacini F, Castagna MG, Cipri C, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:475-85.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
- Leboulleux S, Baudin E, Travaglini JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
- Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1671-6.
- Noullet S, Tresallet C, Godiris-Petit G, et al. Surgical management of sporadic medullary thyroid cancer. *J Visc Surg* 2011;148:e244-9.
- Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:742-8.
- Rasul S, Hartenbach S, Rebhan K, et al. [18F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2159-69.
- Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, et al. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging. *J Thyroid Res* 2019;2019:1893047.
- Carreras JL, Lapeña L, Rodríguez B, et al. Procedimientos diagnósticos de Medicina Nuclear en el carcinoma medular de tiroides. *Rev Cancer* 2005;19:171-8.
- Piwica-Worms D, Holman BL. Noncardiac applications of hexakis-(al-kylisonitrile) technetium-99m complexes. *J Nucl Med* 1990;31:1166-7.
- Learoyd DL, Roach PJ, Briggs GM. Technetium-99m-sestamibi scanning in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:227-30.
- Endo K, Shiomi K, Kasagi K, et al. Imaging of medullary thyroid cancer with 131I-MIBG. *Lancet* 1984;2:233.
- Baulieu JL, Guillotteau D, Delisle MJ, et al. Radioiodinated meta-iodobenzylguanidine uptake in medullary thyroid cancer. A French cooperative study. *Cancer* 1987;60:2189-94.
- Bozkurt MF, Ugur Ö, Banti E, et al. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2008;29:934-42.
- Behr TM, Becker W. Metabolic and receptor imaging of metastatic medullary thyroid cancer: does anti-CEA and somatostatin scintigraphy allow for prognostic prediction? *Eur J Nucl Med* 1999;26:70-1.
- Waldherr C, Schumacher T, Pless M, et al. Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using [90Y]-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: a pilot study. *Nucl Med Commun* 2001;22:673-8.



21. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:65-71.
22. Czepczynski R, Kosowicz J, Ziernicka K, et al. The role of scintigraphy with the use of 99mTc-HYNIC-TOC in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol* 2006;57:431-5.
23. Clarke SEM. Medullary thyroid cancer. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss W, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 677-85.
24. Siccardi AG, Paganelli G, Pontiroli AE, et al. In vivo imaging of chromogranin A-positive endocrine tumours by three-step monoclonal antibody targeting. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1455-9.
25. Behr T, Behe MP. Cholecystokinin-B/gastrin receptor-targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other cholecystokinin-B receptor-expressing malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:97-109.
26. Naswa N, Sharma P, Suman Kc S, et al. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *Nucl Med Commun* 2012;33:766-74.
27. Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 2007;48:501-7.
28. Skoura E, Rondogianni P, Alevizaki M, et al. Role of [18F]FDG-PET/CT in the detection of occult recurrent medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31:567-75.
29. Ozkan E, Soydal C, Kucuk ON, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT for detecting recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2011;32:1162-8.
30. Skoura E, Datsaris IE, Rondogianni P, et al. Correlation between Calcitonin Levels and [18F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *ISRN Endocrinology* 2012. DOI:10.5402/2012/375231
31. Igaru A, Masamed R, Singer PA, et al. Detection of occult medullary thyroid cancer recurrence with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-PET and PET/CT. *Mol Imaging Biol* 2007;9:72-7.
32. Szakáll S Jr, Esik O, Bajzik G, et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2002;43:66-71.
33. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluoro-deoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4590-7.
34. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:199-213.
35. Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, et al. 68Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoma. *Nucl Med Commun* 2009;30:281-6.
36. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1588-601.
37. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001;28:64-71.
38. Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, et al. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1604-9.
39. Kauhanen S, Seppanen M, Ovaska J, et al. The clinical value of [18F]fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:255-65.
40. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, et al. 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med* 2008;49:524-31.
41. Marzola MC, Pelizzo MR, Ferdeghini M, et al. Dual PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:414-21.
42. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (18F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:484-93.
43. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20:527-33.
44. Terroir M, Caramella C, Borget I, et al. F-18-DOPA-positron emission tomography/computed tomography is more sensitive than whole-body magnetic resonance imaging for the localization of persistent/recurrent disease of medullary thyroid cancer patients. *Thyroid* 2019;29(10):1457-64.
45. Kauhanen S, Schalin-Jäntti C, Seppänen M, et al. Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011;52:1855-63.
46. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:569-80.
47. Verbeek HH, Plukker JT, Koopmans KP, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2012;53:1863-71.
48. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Impact de la TEP à la fluoro-(18F)-dihydroxyphénylalanine (FDOPA) sur l'attitude thérapeutique en cas de tumeur endocrine: tumeur digestive, cancer médullaire de la thyroïde ou phéochromocytome. *Med Nucl* 2006;30:383-9.
49. Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:1290-9.
50. Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:49-57.
51. Reubi JC, Chayvialle JA, Franc B, et al. Somatostatin receptors and somatostatin content in medullary thyroid carcinomas. *Lab Invest* 1991;64:567-73.
52. Papotti M, Kumar U, Volante M, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol Oxf* 2001;54:641-9.
53. Jang HW, Choi JY, Lee JI, et al. Localization of medullary thyroid carcinoma after surgery using 11C-methionine PET/CT: comparison with 18F-FDG PET/CT. *Endocr J* 2010;57:1045-54.
54. Biermann K, Biersack HJ, Sabet A, et al. Alternative therapeutic approaches in the treatment of primary and secondary dedifferentiated and medullary thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2011;41:139-48.
55. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122-50S.
56. Walter MA, Benz MR, Hildebrandt IJ, et al. Metabolic imaging allows early prediction of response to vandetanib. *J Nucl Med* 2011;52:231-40.
57. Wong KK, Laird AM, Moubayed A, et al. How has the management of medullary thyroid carcinoma changed with the advent of 18F-FDG and non-18F-FDG PET radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 2012;33:679-88.
58. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *J Eur Mol Imaging* 2013. DOI 10.1007/s00259-013-2342-x