



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN N°3 SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA DEL
SPECT-CT VS RASTREO CORPORAL TOTAL CON 131I EN LOS PACIENTES CON
CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y
ALTO.**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. EDITH GARCÍA LUNA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGIA MOLECULAR

ASESORES:

DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ

DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ

CD.MX.

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TITULO DE LA TESIS:
COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA DEL SPECT-CT VS
RASTREO CORPORAL TOTAL CON 131I EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA BIEN
DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.**



DRA DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISI3N DE EDUCACI3N EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACI3N EN MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ
TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR.

FECHA 14/07/2017

M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título:

- COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA DEL SPECT-CT VS RASTREO CORPORAL TOTAL CON 131I EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3601-182

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, que guía mi camino cada día y me ha permitido culminar satisfactoriamente este sueño.

A mis padres, que me han dado su amor y apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida.

A mis hermanas, hermano y sobrinos, que me han apoyado siempre, iluminan mi vida y me llenan de felicidad.

A mis profesores, los cuales me han guiado por el camino del conocimiento y que son un ejemplo a seguir.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
(autor)	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Correo electrónico Universidad Facultad o escuela Carrera No. De cuenta	García Luna Edith 4433789312 edithgirlmx@hotmail.com Universidad de Guadalajara Centro universitario de ciencias de la salud Médico Cirujano y partero 515220564
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Correo electrónico Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Correo electrónico	González Díaz Jorge Iván 56276900 ext 21306 drjorgeivan81@gmail.com Villanueva Pérez Rosa María 56276900 ext 21306 rosamariavillanueva@gmail.com
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título No. Paginas Año No. De registro	COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA DEL SPECT-CT VS RASTREO CORPORAL TOTAL CON 131I EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y ALTO. 38 2017 R-2017-3601-182

ÍNDICE

I. Resumen	1
II. Marco teórico 1. Introducción 2. Epidemiología 3. Factores de riesgo 4. Histología 5. Tratamiento 5.1 Ablación con 131I (Radioyodo) 6. Estadificación postoperatorio 7. Estadificación inicial de riesgo de persistencia/recurrencia 8. Seguimiento y respuesta al tratamiento 8.1 Tiroglobulina (Tg) 8.2 SPECT-CT	2
III. Justificación	18
IV. Planteamiento del problema	19
V. Pregunta de investigación	19
VI. Objetivo	20
VII. Hipótesis	20
VIII. Material y métodos	20
IX. Definición de variables	22
X. Análisis estadístico	23
XI. Consideraciones éticas	23
XII. Recursos para el estudio	24
XIII. Resultados	25
XIV. Discusión	30
XV. Conclusiones	31
XVI. Anexo	32
XVII. Consentimiento informado	33
XVIII. Bibliografía	35

I. RESUMEN

TITULO: COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA DEL SPECT-CT VS RASTREO CORPORAL TOTAL CON ¹³¹I EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.

OBJETIVOS: Determinar la sensibilidad y especificidad del rastreo corporal total y SPECT-CT en el diagnóstico de enfermedad residual loco-regional posterior a dosis ablativa con ¹³¹I en pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides, con riesgo intermedio y alto.

MATERIAL Y MÉTODOS: El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron pacientes derechohabientes del IMSS con cáncer diferenciado de tiroides que recibieron tiroidectomía total ± linfadenectomía, con riesgo intermedio y alto de recurrencia por la ATA, y que recibieron ablación con ¹³¹I, posterior a una dieta baja en yodo por dos semanas y retiro de hormona tiroidea por 4 semanas.

RESULTADOS: 54 pacientes con los criterios de inclusión, 42 del sexo femenino (78%) y 12 del sexo masculino (22%). La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma papilar de tiroides con 48 casos (94%), dos casos con carcinoma folicular (4%) y un paciente con carcinoma papilar más carcinoma folicular (2%). El SPECT-CT tuvo una sensibilidad y especificidad en este estudio de 98% y 75%. El valor predictivo negativo fue de 99.8%.

CONCLUSION: El SPECT-CT posterior a la ablación con ¹³¹I permite la caracterización precisa de lesiones ávidas por yodo visualizadas en el rastreo corporal, con lo cual mejora la exactitud del diagnóstico. Se recomienda en pacientes posterior a la ablación con ¹³¹I, especialmente en aquellos con captación focal visualizada en el rastreo corporal para su caracterización.

PALABRAS CLAVE: Rastreo ¹³¹I, SPECT-CT ¹³¹I, Ablación en cáncer diferenciado de tiroides.

II. MARCO TEÓRICO

1. Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la enfermedad maligna más común del sistema endocrino. Su curso es generalmente favorable, sin embargo en ocasiones está asociado a recurrencias y mortalidad. Su espectro clínico es amplio y va desde lesiones pequeñas (microcarcinomas, frecuentemente como hallazgo incidental) hasta enfermedad altamente invasora de estructuras vecinas (tráquea, esófago) y/o enfermedad metastásica distal (pulmón, hueso, sistema nervioso central).

De manera general el manejo de esta neoplasia está basado en cirugía, ablación con radioyodo (^{131}I) y supresión de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Radioterapia, quimioterapia, inhibidores de tirosin cinasas son tratamientos que se consideran para situaciones avanzadas particulares.

En cuanto a la cirugía se sigue considerando a la tiroidectomía total/casi total (con resección de ganglios cervicales) como el abordaje inicial capaz de reseca el tumor primario. Materia de controversia es el tratamiento con cirugías limitadas (lobectomía) que tendrían como inconvenientes la incapacidad para administrar radioyodo y limitar la medición de tiroglobulina (Tg) como marcador tumoral.

El yodo radioactivo como ablación favorece la destrucción de tejido residual donde potencialmente pueden esconderse nidos de células tumorales. La recomendación actual, siguiendo a las Guías de la ATA es el empleo de dosis “bajas”, esto de acuerdo a estratificación de riesgo de recurrencia. (1).

En el seguimiento de los pacientes (después de la terapia inicial) se combina la búsqueda de enfermedad estructural (casi siempre de localización ganglionar local) con la búsqueda bioquímica. La primera con estudios de imagen, el ultrasonido (US) de cuello es preferentemente empleado. En lo que concierne al seguimiento bioquímico, la medición de Tg se considera el estándar de seguimiento. Esta se mide tomando levotiroxina (Tg suprimida) o estimulada ya sea con TSH endógena al suspender la levotiroxina con el inconveniente del hipotiroidismo o administrando TSH recombinante humana (rhTSH) que permite al paciente permanecer eutiroideo. Un 25 a 30% de los pacientes con CDT presentan títulos detectables de anticuerpos antitiroglobulina (Acs vs Tg) en

comparación con un aproximado de 10% de la población normal. La importancia de esto es que los Acs vs Tg interfieren con el resultado de la Tg (generalmente a la baja). La tiroglobulina es el marcador tumoral, sin embargo en pacientes con acs vs Tg positivos estos podrían funcionar como marcador “subrogado” por lo que se recomienda que se realicen mediciones periódicas de estos y vigilar su tendencia. Para el seguimiento también podemos considerar US, TC, RM, rastreos diagnósticos con 131 I y PET/CT.

Después de la ablación con radioyodo se recomienda el rastreo corporal total con o sin SPECT-CT. Estos informan entre otros si la enfermedad está contenida en cuello o existe enfermedad a distancia previamente no detectada, con lo que la estadificación de la enfermedad podría modificarse. Dentro de las ventajas adicionales del SPECT-CT es visualizar lesiones que escapen al rastreo corporal y precisar su localización, así como documentar aquellas que no captan el yodo radiactivo. (2)

Si bien la periodicidad para realizar tales estudios está recomendado por Guías publicadas, esto puede variar de acuerdo al riesgo asignado y a la respuesta al tratamiento inicial.

2. Epidemiología

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), derivado de células epiteliales foliculares, comprende el 94% de todos los de esta glándula, incluye al carcinoma papilar (85% de los casos) y el folicular (12% incluyendo carcinoma convencional y oncocítico) y <3% son tumores poco diferenciados. (1)

Otro 1% restante es carcinoma anaplásico, este puede presentarse como un tumor primario o representar un estado de dediferenciación de un carcinoma inicialmente diferenciado. 5% de los tumores tiroideos son representados por el carcinoma medular de tiroides, un tumor neuroendocrino. (1)

El cáncer de tiroides se diagnostica entre la tercera y cuarta décadas de la vida, 3 de cada 4 casos se detectan en mujeres, alrededor del 2% ocurren en niños y adolescentes.

3. Factores de riesgo

Se han identificado diversos factores asociados a riesgo de presentar cáncer de tiroides, habría que destacar:

1. Su incidencia aumenta con la edad.
2. Es más común en mujeres que en hombres. El predominio femenino sugiere que los factores hormonales pueden estar involucrados. Algunos estudios sugieren que los cambios biológicos que ocurren durante el embarazo puede aumentar el riesgo de carcinoma de tiroides.
3. Varios síndromes genéticos, por ejemplo, Síndrome de Gardner, poliposis adenomatosa y la enfermedad de Cowden están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esta glándula.
4. La exposición a la radiación ionizante es el único factor que se ha demostrado inequívocamente su asociación. (3) La exposición de la tiroides a radiación a una edad temprana es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de esta neoplasia, con riesgo que puede extenderse hasta cuatro décadas y probablemente para toda la vida después de la exposición. (4) Parece haber una fuerte relación inversa entre la edad de la exposición y el riesgo de este cáncer. Estudios radiológicos diagnósticos o de seguimiento para obtención de imágenes constituyen una proporción significativa de la exposición, y han aumentado significativamente desde la década de 1980; esto probablemente relacionado con el aumento de la disponibilidad y la reducción de costos. (5)

4. Histología

El examen patológico establece el diagnóstico y proporciona información importante para el riesgo y estratificación del cáncer y el manejo postquirúrgico del paciente. Los carcinomas papilar y folicular son tumores bien diferenciados de las células foliculares. El carcinoma folicular muestra invasión transcapsular y/o vascular. El carcinoma folicular oncocítico (células de Hürthle) muestra patrón de

crecimiento folicular. Está compuesto de células con abundante citoplasma granular eosinófilo, que tiene este aspecto debido a la acumulación de innumerables mitocondrias. Este tumor es actualmente designado por la Organización Mundial de la Salud como una variante histopatológica del carcinoma folicular. (2) (6)

El carcinoma folicular oncocítico tiene algunas diferencias en su comportamiento biológico en comparación con el carcinoma folicular convencional, como la capacidad de metástasis a ganglios y una más alta tasa de recurrencia y mortalidad. Por otra parte, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que los tumores oncocíticos se desarrollan a través de mecanismos moleculares únicos y por lo tanto representan un tipo distinto de carcinoma. (7)

Tradicionalmente los carcinomas foliculares se han subdividido en mínimamente invasivos (encapsulados) y ampliamente invasores. Los mínimamente invasivos son tumores completamente encapsulados con focos identificables microscópicamente de invasión capsular o invasión vascular, mientras que los carcinomas ampliamente invasores son tumores con amplia invasión vascular y/o extratiroidea. Enfoques más recientes consideran tumores encapsulados con solamente invasión capsular microscópica como mínimamente invasiva, mientras que los tumores angioinvasores son colocados en una categoría separada (8)(9). Este enfoque es preferible, ya que distingue los tumores encapsulados (con invasión capsular y no invasión vascular, altamente indolentes, con una mortalidad <5%), de aquellos carcinomas foliculares angioinvasivos, que tienen una mortalidad variable del 5% a 30%, esta variabilidad en función del número de vasos sanguíneos invadidos. (10)

Además de establecer un diagnóstico para cada nódulo en un espécimen de tiroidectomía o lobectomía, el informe de patología debe proporcionar las características requeridas para la estadificación TNM de la AJCC/UICC, como son tamaño del tumor, la presencia de extensión extratiroidea y metástasis a ganglios linfáticos. La extensión extratiroidea se define como la extensión del tumor hacia tejidos adyacentes. Se subdivide en mínima, que es la invasión a tejidos blandos peritiroideos inmediatos o al músculo esternotiroideo detectado microscópicamente (tumores T3), y extensa, la cual es la invasión tumoral en los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o RLN (tumores T4a). El estado de la resección de los márgenes debe ser reportados como

"implicados" o "no involucrados" con el tumor, ya que los márgenes positivos generalmente están asociados con un riesgo intermedio o alto de recurrencia. (11)

El tamaño del foco metastásico ganglionar y la extensión del tumor más allá de la cápsula del ganglio son factores relacionados con el riesgo de persistencia y recidiva del cáncer. Por lo tanto el informe histopatológico debe indicar además del número de ganglios afectados, el tamaño de las metástasis y la presencia o ausencia de extensión extraganglionar (12)(13).

Además, la presencia de invasión vascular es un factor pronóstico desfavorable y debe ser evaluada e informada. La invasión vascular se diagnostica como una extensión directa del tumor en el lumen de los vasos sanguíneos o un agregado de tumor presente dentro de la luz del vaso, típicamente unido a la pared y cubierta por una capa de células endoteliales. Criterios más rígidos para la invasión vascular propuestos por algunos autores también consideran la presencia de un trombo de fibrina unido a las células tumorales intravasculares. Los vasos sanguíneos invadidos no deben ubicarse dentro del parénquima del nódulo tumoral, sino más bien en la cápsula del tumor o fuera de la misma. La invasión de múltiples vasos sanguíneos (cuatro o más) parece implicar resultados más pobres, en particular en carcinoma folicular. Por lo tanto, el número de vasos sanguíneos invadidos (menos de cuatro o más) debe ser estipulado en el informe de patología. (14)

Se han documentado más de 10 variantes microscópicas de carcinoma papilar. Algunos de ellos están asociados con un tumor más agresivo, o por el contrario, con comportamiento más indolente y puede contribuir a la estratificación del riesgo. Las variantes con pronósticos más desfavorables son las de células altas, células columnares, y variante "en tachuela" (hobnail). (10)

La variante de células altas es caracterizado por el predominio (> 50%) de células tumorales columnares altas, cuya altura es al menos tres veces su anchura. Estos tumores se presentan a una edad mayor y una etapa más avanzada que el carcinoma papilar clásico y tienen una mayor tasa de recurrencia y disminución de la supervivencia específica de la enfermedad. La mutación BRAFV600E se encuentra en cerca del 80% de estos tumores. (2) (15)

La variante de células columnares de carcinoma papilar se caracteriza por predominio de células columnares con pronunciada estratificación nuclear. Estos tumores tienen un mayor riesgo de

metástasis a distancia y mortalidad relacionada con el tumor. La mutación BRAFV600E se encuentra en una tercera parte de estos tumores. (2) (16)

El carcinoma papilar con características hobnail es raro, es una variante recientemente descrita que se caracteriza por el predominio de las células con un aspecto hobnail con núcleos apicales y abombamiento de la superficie celular apical. La mutación BRAFV600E se encuentra con frecuencia en estos tumores. Esta variante de carcinoma papilar parece estar asociado con metástasis a distancia frecuentes (típicamente de pulmón) y un mayor riesgo de muerte relacionada con el tumor. (17) (18)

Otras variantes de carcinoma papilar, como la variante sólida y variante esclerosante difusa, pueden estar asociadas con un resultado menos favorable, aunque los datos siguen siendo contradictorios. (19) (20)

La implicación pronóstica de la variante esclerosante difusa del cáncer papilar sigue siendo controvertida. Esta variante es caracterizada por afectación difusa de la glándula tiroides y una mayor tasa de metástasis locales y a distancia en la presentación, y se tiene menor supervivencia libre de enfermedad que el carcinoma papilar clásico. La frecuencia de metástasis a distancia, predominantemente afecta a los pulmones, varía entre las series y se informa 10%-15%. Sin embargo, la mortalidad global parece ser baja, con una supervivencia específica de la enfermedad de aproximadamente 93% a los 10 años. La variante esclerosante difusa tiende a encontrarse en pacientes jóvenes en los que la respuesta al tratamiento es alta. (2)

El carcinoma pobremente diferenciado de tiroides tiene un pronóstico mucho más pobre, con la supervivencia a 5 años del 72% y la supervivencia a 10 años de 46%. (21)

Por el contrario, la variante folicular encapsulada del carcinoma papilar está asociada con un bajo riesgo de recurrencia, en particular en ausencia de invasión capsular o vascular. Esta variante se caracteriza por un patrón de crecimiento folicular sin la formación de papilas y la encapsulación total del tumor. El diagnóstico se basa en el hallazgo de rasgos característicos nucleares de carcinoma papilar, incluidas pseudoinclusiones. Con frecuencia tienen mutaciones RAS, muy característica de

las lesiones foliculares, mientras que la variante folicular no encapsulada con frecuencia alberga mutaciones BRAFV600E, similar a carcinomas papilares clásicos.(22)(23)

La mayoría de los carcinomas papilares variante folicular encapsulados no muestran crecimiento invasivo. El comportamiento de estos tumores es por lo general bastante indolente.(24)

Del mismo modo, excelentes resultados clínicos se observan en carcinoma folicular de tiroides (FTC) que solamente manifiesta invasión capsular sin invasión vascular. Cuando la invasión vascular está presente, el tumor ya no deben ser designadas como mínimamente invasiva. Sin embargo, algunos estudios sugieren que sólo aquellos carcinomas foliculares que tienen una mayor extensión dicha invasión (más de cuatro focos de invasión vascular o invasión vascular extracapsular) se asocian con peores resultados. (25)(26)

Es importante reconocer algunas variantes histopatológicas de los carcinomas tiroideos debido a su asociación con síndromes familiares tumorales. La variante cribiforme-morular del carcinoma papilar se observa con frecuencia en pacientes con (poliposis adenomatosa familiar) FAP. Aproximadamente el 40% de los pacientes con esta variante de carcinoma papilar se encontró que tienen FAP, mientras que el resto tienen ninguna evidencia de la herencia enfermedad.(27)(28)

El carcinoma pobremente diferenciado es un tumor de tiroides agresivo, se caracteriza por una pérdida parcial de las características de la diferenciación de la tiroides. Se comporta como un tumor intermedio entre carcinomas bien diferenciados papilares y foliculares y el carcinoma anaplasico, totalmente desdiferenciado y sumamente agresivo. (29)

Los carcinomas pobremente diferenciados tienen significativamente peores resultados en comparación con el carcinoma bien diferenciado, con una supervivencia a 10 años de cerca del 50%. Tener una edad mayor de 45 años, mayor tamaño del tumor, presencia de necrosis y alta actividad mitótica son factores adicionales que pueden influir en un resultado más desfavorable en pacientes con cáncer de tiroides pobremente diferenciado. (30)

5. Tratamiento

La extirpación quirúrgica de la glándula es generalmente reconocida como el tratamiento primario para los carcinomas de tiroides.

La tiroidectomía total es el procedimiento quirúrgico inicial para la mayoría de los pacientes sustentado en los siguientes puntos: focos papilares se observan en ambos lóbulos en 60-85% de los pacientes, 5-10% de las recurrencias de carcinoma papilar de tiroides se presentan en el lóbulo contralateral en pacientes tratados con hemitiroidectomías. (1), para el caso del carcinoma papilar se ha identificado que tiende a ser policlonal.

Una ventaja de la tiroidectomía total es que al administrarse radioyodo como ablación se facilita el seguimiento con la medición de tiroglobulina como marcador tumoral, en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina. (31)

En el tratamiento inicial se deben remover el tumor primario y otros focos de enfermedad intratiroidea (ipsilateral, 80%; contralateral, 20%-30%), también la enfermedad ganglionar y de ser posible la extensión extratiroidea. En este sentido, la radicalidad de la resección quirúrgica es determinante para el pronóstico, ya que la enfermedad residual en los ganglios es la causa principal de recurrencia. Se debe disminuir la morbilidad asociada al tratamiento y a la enfermedad. Dentro de los factores determinantes tenemos el tamaño de la lesión, el subtipo histopatológico y la extensión de la resección. Cuenta la experiencia del cirujano. Hay que estadificar con precisión la enfermedad y considerar el tratamiento con yodo radioactivo, para disminuir el riesgo de recurrencia y de diseminación metastásica. Las pruebas diagnósticas para la detección temprana de recaída tumoral (rastreo con yodo radioactivo y tiroglobulina sérica) pierden confiabilidad en presencia de tejido tiroideo residual. (31)

Los microcarcinomas son lesiones únicas, confinadas a la glándula sin afección capsular ni ganglionar, en los cuales la hemitiroidectomía sola, sin radioyodo, puede ser tratamiento suficiente aunque en la actualidad también puede ser considerada en pacientes con cáncer de tiroides de > 1 cm y < 4 cm sin extensión extratiroidea y sin evidencia de metástasis de ganglios linfáticos (cN0).

5.1 Ablación con ^{131}I (Radioyodo)

El ^{131}I es un isótopo del yodo estable con una vida media física de 8.1 días, decae a ^{131}Xe emitiendo partículas beta cargadas negativamente de 0.610 MeV.

Después de la ingestión, el yodo es absorbido del tracto gastrointestinal y aproximadamente el 90% del radionúclido ingerido llega a las células foliculares tiroideas dentro de un par de horas.

El simportador NIS media el transporte de yodo a la celular folicular y es el primer paso en la biosíntesis de las hormonas tiroideas. También se expresa funcionalmente en otros tejidos, incluyendo las glándulas salivales, mucosas y glándula mamaria lactante.

El NIS también se expresa en la gran mayoría de los cánceres diferenciados de tiroides. La capacidad del simportador para transportar activamente I proporciona un sistema único y eficaz para detectar y marcar estas células para su destrucción con dosis terapéuticas de radioyoduro, en gran medida sin dañar otros tejidos.

Los objetivos del radioyodo incluyen: la ablación del remanente, precisar la estadificación inicial en el rastreo y facilitar la medición futura de Tg. Terapia adyuvante, o terapia para la persistencia de la enfermedad. La terapia adyuvante con radioyodo debe considerarse después de tiroidectomía total en pacientes con CDT riesgo intermedio de la ATA y se recomienda de forma rutinaria después de tiroidectomía total para pacientes con CDT riesgo alto de la ATA. (2)

Para la ablación en pacientes con riesgo bajo o intermedio (con metástasis ganglionares de bajo volumen si enfermedad residual gruesa o característica adversa) se recomiendan dosis bajas de 30mCi.

Cuando la RAI está destinada a la terapia adyuvante inicial para tratar la enfermedad residual microscópica sospechada, se recomiendan generalmente actividades por encima de las utilizadas para la ablación remanente hasta 150 mCi (en ausencia de metástasis distantes conocidas).

6. Estadificación postoperatoria

La estadificación de la American Joint Committee on Cancer AJCC-TNM se recomienda para todos los pacientes con CDT, sobre la base de su utilidad en la predicción de la mortalidad por enfermedad, y su necesidad de registros de cáncer. (2)

Clasificación AJCC7

	Definición
T0	No evidencia de tumor primario
T1a	Tumor ≤ 1 cm, sin extensión extratiroidea
T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm sin extensión extratiroidea
T2	Tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm sin extensión extratiroidea
T3	Tumor > 4 cm limitado a la tiroides o cualquier tamaño tumoral con mínima extensión extratiroidea (musculo esternotiroideo, tejidos blandos peritiroideos)
T4a	Tumor de cualquier tamaño con extensión más allá de la cápsula tiroidea que invade tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
T4b	Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carotídea o vasos mediastinales
N0	No hay metástasis a ganglios
N1a	Metástasis al nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos)
N1b	Metástasis unilateral, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastinales superiores (nivel VII)
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

7. Estadificación inicial de riesgo de persistencia/recurrencia

La estadificación inicial de riesgo de la ATA es recomendada para los pacientes con CDT tratados con tiroidectomía, basada su utilidad para predecir el riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad. (2)

El riesgo inicial de recurrencia debe ser continuamente modificado durante el seguimiento, porque el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica por la enfermedad pueden cambiar con el tiempo en función de la evolución clínica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. (2)

Riesgo bajo	<p>Cáncer papilar de tiroides (con todas las siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No metástasis locales o a distancia; • Todo el tumor macroscópico ha sido resecado • No hay invasión tumoral a tejidos o estructuras loco-regionales • Tumor sin histología agresiva (células altas, variante hobnail, carcinoma de células columnares) • Si se da 131I, no hay focos metastásicos ávidos por radioyodo fuera del lecho tiroideo en el primer rastreo corporal postratamiento • No hay invasión vascular • Clínicamente N0 o ≤5 micrometástasis patológicas N1 (<0.2 cm en su más grande dimensión) <p>Variante folicular encapsulada intratiroidea de cáncer papilar de tiroides Cáncer tiroideo folicular bien diferenciado intratiroideo con invasión capsular y sin o mínima invasión vascular (<4 focos) Microcarcinoma papilar intratiroideo unifocal o multifocal, incluyendo mutación del BRAFV600E (si es conocido)</p>
Riesgo intermedio	<p>Invasión microscópica del tumor dentro de tejidos blandos peritiroideos Focos metastásicos ávidos por radioyodo en el cuello, en el primer rastreo corporal total postratamiento con radioyodo Histología agresiva (células altas, variante hobnail, carcinoma de células columnares) Cáncer papilar de tiroides con invasión vascular Clínicamente N1 o >5 ganglios linfáticos patológicos N1, todos con <3 cm en su mayor dimensión Microcarcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea y BRAFV600E mutados (si es conocido)</p>
Riesgo alto	<p>Invasión macroscópica del tumor dentro de tejidos blandos peritiroideos (extensión extratiroidea gruesa) Resección tumoral incompleta Metástasis a distancia Tiroglobulina sérica posoperativa sugestiva de metástasis a distancia N1 patológico con cualquier ganglio linfático metastásico ≥3 cm en su mayor dimensión Cáncer folicular tiroideo con invasión vascular extensa (>4 focos de invasión vascular)</p>

8. Seguimiento y respuesta al tratamiento

En la clasificación de la respuesta a la terapia, la clínica, bioquímica, imagen estructural y funcional y los hallazgos histopatológicos obtenidos durante el seguimiento deben de ser usados para redefinir el estado clínico del paciente. Esta evaluación permite clasificar el estadio de la enfermedad dentro de cuatro categorías de respuesta a la terapia propuesta por Tuttle y modificado por Vaisman, usada para describir el estado clínico en cualquier punto del seguimiento. (2)

Respuesta excelente: No evidencia clínica, bioquímica o estructural de la enfermedad.

Respuesta bioquímica incompleta: Tg anormal o incremento de los niveles de acs vs Tg en ausencia de enfermedad localizable.

Respuesta estructural incompleta: Metástasis persistente o nueva identificada loco-regional o distante.

Respuesta indeterminada: Hallazgos bioquímicos o estructurales no específicos que no pueden ser clasificados como benignos o malignos. Incluye pacientes con niveles estables o en descenso de acs vs Tg sin evidencia estructural definitiva de enfermedad.

8.1 Tiroglobulina

Varios estudios han demostrado la utilidad clínica de la medición de la Tg sérica (ya sea estimulada por TSH o no estimulada), obtenida unas semanas después de la tiroidectomía total (Tg postoperatoria) y antes de la ablación con radioyodo como una herramienta para ayudar en la estratificación de riesgo inicial y en toma de decisiones para la terapia adyuvante. (2)

La Tg postoperatoria puede ayudar a evaluar la persistencia de la enfermedad o del remanente tiroideo y predecir la recurrencia potencial de la enfermedad. La Tg debe alcanzar su Nadir en 3-4 semanas posteriores a la tiroidectomía en la mayoría de los pacientes. (32)

El valor de corte óptimo para la Tg sérica postoperatoria o el estado en el que se mide (en terapia hormonal tiroidea o después de la estimulación de la TSH) para guiar la toma de decisiones sobre la administración de radioyodo no se conoce. (32)

El valor predictivo de la Tg postoperatoria será influenciado significativamente por una variedad de factores incluyendo la cantidad de tejido residual maligno o tejido tiroideo residual normal, el valor de la TSH sérica en el momento de la medición de la Tg, la sensibilidad funcional del ensayo de Tg, el riesgo individual de tener metástasis loco-regionales o metástasis a distancia ávidas por yodo, el

tiempo transcurrido desde la tiroidectomía total, y/o la sensibilidad de la técnica de imagen postoperatoria.(33)

Múltiples estudios han confirmado un aumento en el riesgo de recurrencia tras la tiroidectomía total y la ablación con radioyodo en pacientes con Tg estimulada postoperatoria > 1-2 ng/mL en el momento de la ablación. La Tg postoperatoria es encontrada como un predictor de enfermedad persistente o recurrente independiente. Además, el riesgo de tener enfermedad persistente aumenta a medida que la Tg postoperatoria incrementa. (34)

Utilizando los análisis de curva de operador receptor, valores de Tg postoperatoria tras el retiro de la hormona tiroidea entre 20 y 30 ng/ml logran el equilibrio óptimo de sensibilidad y especificidad para predecir la recurrencia o persistencia. (2)

Valores de Tg postoperatoria estimulada >10-30 ng/ml están asociados con menor supervivencia y por el contrario los valores de Tg estimulada inferiores a 1-2 ng/ml son fuertes predictores de remisión. Incluso en pacientes con bajo riesgo y riesgo intermedio que no recibieron ablación, un nivel de Tg postoperatoria no estimulada <1ng/mL se ha asociado con excelentes resultados clínicos y una tasa de recurrencia <1%.(35)

Una Tg postoperatoria <10ng/mL no puede distinguir entre enfermedad ganglionar y remanente tiroideo, cuando se evalúa utilizando rastreo con radioyodo y SPECT-CT.(36)

Existe cierta incertidumbre sobre el grado de tiroglobulina sérica estimulada o no estimulada postoperatoria (con o sin US) que puede ser apropiado para administrar tratamiento con radioyodo. (2)

La Tg postoperatoria también se puede usar para predecir la probabilidad de identificar el cáncer metastásico de tiroides ávido por radioyodo fuera del lecho tiroideo en el rastreo corporal total en el momento de la ablación del remanente, así como para predecir la probabilidad de éxito de la ablación. Valores postoperatorios de Tg estimada por retiro de la hormona tiroidea > 5-6 ng/ml se asocian con mayores tasas de ablación fallida después de actividades administradas de 30mCi y 100 mCi.(32)(37)

Por otro lado, los valores de Tg postoperatorios (estimulados o no estimulado) mayores de 10-30 ng/ml aumentan la probabilidad de tener una enfermedad persistente o recurrente, en ausencia de ablación. Por lo tanto, valores de Tg postoperatorios >10 ng/ml probablemente conduzca a evaluaciones adicionales e incluso a terapias. (38)

8.2 SPECT-CT

La terapia con ¹³¹I es eficaz para pacientes con cáncer de tiroides que se encuentran en riesgo intermedio o alto de recurrencia o intermedio a alto riesgo de mortalidad por su enfermedad. (39)

La gammagrafía corporal total se lleva a cabo varios días después del tratamiento, tomando ventaja de la alta actividad de yodo radioactivo que hace esta gammagrafía muy sensible. (40). Se realiza 5-7 días después de la administración de altas actividades de yodo radioactivo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, es un procedimiento estándar para la terapia con radioyodo y una herramienta útil para la estadificación del CDT. (41)

La gammagrafía con yodo radioactivo por lo general incluye imágenes planares de todo el cuerpo, asociadas a adquisiciones estáticas centradas en el cuello y el mediastino. (40)

La falta de detalles anatómicos visibles en el rastreo corporal y la superposición de áreas de alta captación del yodo radioactivo presenta desafíos con respecto a un diagnóstico exacto y la localización de enfermedad metastásica ávida por yodo. La diferenciación entre la acumulación fisiológica de radioyodo, tejido tiroideo remanente, o residual o cáncer de tiroides recurrente puede ser difícil, especialmente en el cuello. (41)

Una revisión retrospectiva de 500 rastreos corporales totales con radioyodo reveló diagnósticos dudosos que dieron lugar a imágenes adicionales o procedimientos de diagnóstico en el 59% de casos. (41)

La interpretación de imágenes planares puede ser difícil, incluso en manos de médicos nucleares experimentados, debido a falta de puntos de referencia anatómicos. Puede ser difícil diferenciar entre

la captación de restos (remanente) tiroideos normales y metástasis en los ganglios linfáticos, o entre la captación en el pulmón y las lesiones costales. (40)

Nuevos equipos híbridos SPECT-CT combinan una gammacámara y un tomógrafo y permiten directamente la correlación entre imágenes funcionales y anatómicas. El SPECT-CT ofrece la oportunidad de mejorar la relevancia de la gammagrafía postablación con ¹³¹I por su capacidad de detectar pequeños volúmenes de tejido de ávido por yodo y localizarlos con gran precisión. (40)

Han sido reportadas una sensibilidad de 45% -75% y una especificidad del 90% -100% en la literatura para diagnóstico de imágenes planares con rastreo corporal total con ¹³¹I en la detección de recurrencias o metástasis de DTC. (42)

A nivel global, el SPECT-CT tiene un valor incremental sobre imagen planar en el 67,8% de los pacientes, modificando el manejo terapéutico en el 35,6% de los casos positivos, y evitando un tratamiento innecesario en 20.3% de los pacientes con solamente lesiones benignas individuales o captación fisiológica. (42) (39)

El SPECT-CT ayuda a localizar la captación focal de yodo y caracterizarla como normal o anormal, lo que reduce la necesidad de estudios de imágenes adicionales. En pacientes post tiroidectomía, los hallazgos en el SPECT-CT afectan la clasificación de riesgo de la ATA, con implicaciones para el manejo cambiando el intervalo para el seguimiento clínico y la necesidad de pruebas de imagen y de laboratorio adicionales. (39)

La gammagrafía con yodo radiactivo cuando se combina con SPECT-CT se ha convertido en una poderosa herramienta de diagnóstico para la identificación de metástasis distante y regional en el cáncer de tiroides. La sinérgica combinación de información anatómica y funcional proporcionada por el SPECT-CT tiene muchas ventajas sobre imagen planar tradicional en diferentes situaciones clínicas. El corregistro óptimo de volúmenes tomográficos de los datos obtenidos por las gammacámaras con la TC, con el paciente en la misma posición de cama, permite la localización anatómica precisa de los focos radiactivos. Los beneficios adicionales incluyen la corrección por atenuación con tomografía computada e información morfológica de la TC sin contraste, con bajo miliamperios-segundos y la configuración de kilovoltaje. (43)

El SPECT-CT proporciona información útil para la detección de metástasis ocultas, especialmente en pacientes con niveles séricos elevados de tiroglobulina. (41). También identifica nuevos focos metastásicos que se pierden por imagen planar en el 7% de los pacientes. (41)(44)

Algunos investigadores recomiendan el uso del SPECT-CT en pacientes seleccionados con hallazgos indeterminados en el rastreo corporal porque el SPECT-CT permite la confirmación o eliminación de la enfermedad residual, sin embargo, otros investigadores han sugerido que el SPECT-CT se debe utilizar como procedimiento de rutina después de la primera ablación con I-131 o debería ser considerado todos los pacientes postterapia con riesgo intermedio y alto. (41)

Una clara ventaja de SPECT-CT es su capacidad para sustancialmente reducir el número de focos equívocos visto en las imágenes planares. (43)

El SPECT-CT determina el estadio ganglionar con mayor precisión que las imágenes planares, algunas lesiones consideradas metástasis ganglionares en imagen planar se reclasifican como benignos en el SPECT-CT, y algunas lesiones consideradas indeterminadas en las imágenes planares son reclasificados como metástasis ganglionares en el SPECT-CT. Proporciona información que aclara el estado ganglionar en 35% de los pacientes, lo que resultó en un cambio en la estratificación del riesgo en el 25% de los pacientes. (43) (45)

La información obtenida con 131I SPECT-TC realizada en la primera radioablación puede predecir la aparición o persistencia de metástasis ganglionares ávidas por yodo en el seguimiento posterior: 94% de depósitos ganglionares metastásicos menores que 0.9 ml se eliminaron después de radioablación, mientras que las metástasis ganglionares superior a este tamaño eran menos propensos a resolver por completo con el tratamiento con 131I. (43)(46)

La información del tamaño obtenida en los datos de la TC del estudio SPECT-CT puede ser usada para guiar la selección de pacientes para cirugía adicional para la escisión de grandes depósitos metastásicos. (43)

El SPECT-CT mejora la localización anatómica de los focos con actividad vistos en la imagen planar post-tratamiento con ¹³¹I en 21% de los casos. Además identifica nuevos focos metastásicos insospechados en la imagen planar en el 7% de los pacientes. (43)

La información adicional obtenida con el SPECT-CT ha dado lugar a la reconsideración del enfoque terapéutico en el 23% de los pacientes. (43)(44)

Pacientes con elevación de Tg y gammagrafía con yodo negativa son definidos como síndrome de TENIS (thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy).(47)

El PET con ¹⁸F-FDG es la modalidad de imagen establecida en casos de síndrome de TENIS, y reporta una sensibilidad en estos casos dentro del rango de 70 a 90%. (47)

El PET con ¹⁸F-FDG debe ser considerado en pacientes con CDT de riesgo alto con Tg en suero elevada, en general >10 ng/ml, con imágenes con radioyodo negativo. (2)

III. JUSTIFICACIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides es la principal neoplasia endocrina y el rastreo corporal total posterior a dosis ablativas con ¹³¹I juega un papel importante en el manejo de estos pacientes, sin embargo existen un significativo número de falsos positivos y una sensibilidad baja, lo cual no permite visualizar todas las lesiones. Mediante el uso del SPECT-CT, debido a su mayor sensibilidad y especificidad, se pueden reconocer los casos falsos negativos y los falsos positivos y de esta manera evitar tratamientos innecesarios con ¹³¹I.

En el servicio de medicina nuclear del centro médico nacional siglo XX es posible realizar la técnica de imagen SPECT-CT, con lo cual se ofrece un diagnóstico más exacto a los pacientes y estadificar de la mejor manera, para dar un tratamiento más preciso.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer diferenciado de tiroides es la enfermedad maligna más común del sistema endocrino. Su curso es generalmente favorable, sin embargo en ocasiones está asociado a recurrencias y mortalidad.

De manera general el manejo de esta neoplasia está basado en cirugía, ablación con radioyodo y supresión de TSH. Radioterapia, quimioterapia, inhibidores de tirosin cinasas son tratamientos que se consideran para situaciones avanzadas particulares.

El yodo radioactivo como ablación favorece la destrucción de tejido residual donde potencialmente pueden esconderse nidos de células tumorales.

En el seguimiento de los pacientes se combina la búsqueda de enfermedad estructural con la búsqueda bioquímica. Podemos considerar US, TAC, RMN, rastreos diagnósticos con ^{131}I y PET/CT.

Dentro de las ventajas adicionales del SPECT-CT es visualizar lesiones que escapen al rastreo corporal y precisar su localización, así como documentar aquellas que no captan el yodo radiactivo.

En este estudio se busca documentar la utilidad del SPECT-CT en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides posterior a dosis ablativa con ^{131}I .

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el incremento en la sensibilidad y especificidad del SPECT-CT en comparación con el rastreo corporal total para el diagnóstico de enfermedad residual loco-regional (persistente, tejido remanente) posterior a dosis ablativa con ^{131}I en pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides, con riesgo intermedio y alto?

VI. OBJETIVO

Determinar la sensibilidad y especificidad del rastreo corporal total y SPECT-CT en el diagnóstico de enfermedad residual loco-regional posterior a dosis ablativa con ¹³¹I en pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides, con riesgo intermedio y alto.

VII. HIPÓTESIS

Existe un incremento en sensibilidad y especificidad del 50% con el SPECT-CT en comparación con el rastreo corporal total para el diagnóstico de enfermedad residual loco-regional (persistente, tejido remanente) posterior a dosis ablativa con ¹³¹I en pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides, con riesgo intermedio y alto.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, observacional, transversal.

Periodo del estudio: De junio de 2016 a febrero de 2016.

Universo de estudio: Pacientes derechohabientes del IMSS con cáncer diferenciado de tiroides con tiroidectomía total ± linfadenectomía, con riesgo intermedio y alto de recurrencia por la ATA, que se llevaron a ablación con ¹³¹I, posterior a una dieta baja en yodo por dos semanas y retiro de hormona tiroidea por 4 semanas.

Tipo de muestra: casos consecutivos, no probabilístico.

Pacientes y métodos

El estudio se incluyeron los pacientes a partir de junio de 2016, en el hospital de especialidades centro médico nacional siglo XXI, con las siguientes características: con cáncer diferenciado de

tiroides con tiroidectomía total ± linfadenectomía, con riesgo intermedio y alto de recurrencia por la ATA, que se llevaron a ablación con ¹³¹I, posterior a una dieta baja en yodo por dos semanas y retiro de hormona tiroidea por 4 semanas. Pacientes de riesgo intermedio se les administró dosis de al menos 100 mCi y pacientes con riesgo alto se les administró dosis de 150-200 mCi. Las imágenes post ablación fueron obtenidas al día 7 posterior a la administración de ¹³¹I.

Las imágenes planares fueron obtenidas en proyección anterior y posterior usando una gammacámara de doble cabezal (Phillips precedence), con un colimador de alta energía, a 10 cm/min.

SPECT-CT de cuello y tórax fue obtenido en todos los pacientes. SPECT-CT fue realizado usando un equipo Philips Precedence, con un colimador de alta energía y CT scanner integrado de 16 cortes. CT scanner fue adquirido con un voltaje de 120kV, cortes de reconstrucción de 3mm. Los datos de la CT fueron usados para corrección por atenuación e información anatómica. SPECT fue obtenido en una gammacámara de doble cabezal, con una matriz de 128 x 128 y 32 ángulos de 180 (por detector).

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Paciente con diagnóstico histológico de carcinoma bien diferenciado de tiroides

Pacientes con riesgo intermedio y alto de recurrencia por la ATA

Paciente sometido a tiroidectomía total

Criterios de exclusión

Pacientes con bajo riesgo de recurrencia por la ATA

Pacientes sin indicación de ¹³¹I

Pacientes sin tiroidectomía total

IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
Género (cualitativa dicotómica)	Características que la sociedad establece para cada sexo	Genero informado en la historia clínica	1. Masculino 2.Femenino
Edad (cuantitativa continua)	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento	Años cumplidos al momento de la historia clínica	Años
Tipo histológico (cualitativa dicotómica)	Clasificación de acuerdo a su histología por la OMS	Consignado en el reporte histopatológico	1. Papilar 2.Folicular
Tamaño tumoral (cualitativa continua)	Tamaño del tumor en cm	Consignado en el reporte histopatológico	Cm
Metástasis ganglionares (cualitativa dicotómica)	Número de ganglios con infiltración tumoral	Consignado en el reporte histopatológico	1.Si 2.No
Riesgo ATA (cualitativa dicotómica)	Estadificación inicial de riesgo por la ATA	Consignado en la historia clínica	1 Riesgo intermedio 2 Riesgo alto
TNM (cualitativa policotomica)	Clasificación internacional de la American Joint Committe on Cancer	Consignado en la historia clínica	T: 1 T1 2 T2 3 T3 4 T4 N: 1 N0 2 N1 M: 1 M0 2 M1
Rastreo corporal total (cualitativa dicotómica)	Rastreo de cuerpo completo posterior a la administración de ¹³¹ I	Interpretación del estudio planar en el reporte de medicina nuclear	Positivo: Captación focal mayor que el fondo y que no corresponde a la biodistribución fisiológica del radiofármaco Negativo: Biodistribución del radiofármaco

SPECT-CT (cualitativa dicotómica)	Estudio híbrido, posterior a la administración de 131 I	Interpretación del estudio híbrido en el reporte de medicina nuclear	Positivo: Captación focal del radiofármaco correspondiente con metástasis ganglionares locorregionales o metástasis a distancia Negativo: Consignado en el reporte de medicina nuclear
-----------------------------------------	------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución; la interpretación de estudios paraclínicos se sometió a una evaluación de concordancia con índice Kappa en observadores ciegos e independientes. Se evaluó con tablas de contingencia para comparar datos de sensibilidad y especificidad de los métodos imágenes planares y tomográficos.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI, el cual cuenta con el área física, equipo y personal capacitado para colaborar en el protocolo en cuestión.

Las responsabilidades éticas del equipo de investigación incluyeron la presentación por escrito del protocolo a la Dirección de Investigación y Comité de Ética, así como reportes sobre el proceso cuando fuese solicitado por estas instancias y un reporte final de la investigación.

El tiempo para la realización del estudio a partir de la fecha de aprobación por la Dirección de Investigación hasta la presentación del informe final fue de 8 meses.

XII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos

Médico residente que elabora el estudio de investigación.

Asesor temático: Dr. Jorge Iván González MB MN Adscrito al servicio de Medicina nuclear

Recursos materiales

Equipo híbrido de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía computarizada (TC) Philips Precedence T16, la recolección de los datos fue solicitada al servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI.

Aspectos financieros, equipamiento y apoyo

Los miembros del equipo declararon que no tienen ningún conflicto de intereses y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio.

El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en las instituciones participantes.

Factibilidad del estudio

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio fue factible.

XIII. RESULTADOS

En el presente trabajo se analizó el rastreo corporal y SPECT-CT con ^{131}I a 54 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 42 fueron mujeres y 12 hombres (Grafico 1), la media de edad fue 49.7 años, con un rango de 22 años a 83 años (Grafico 2).

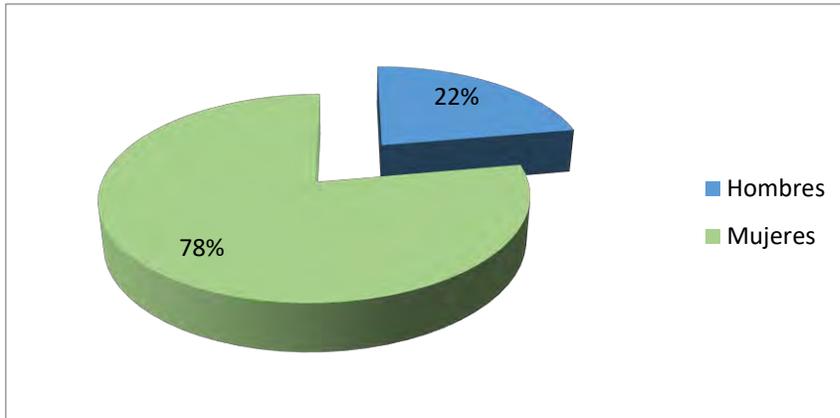


Grafico 1. Distribución por género.

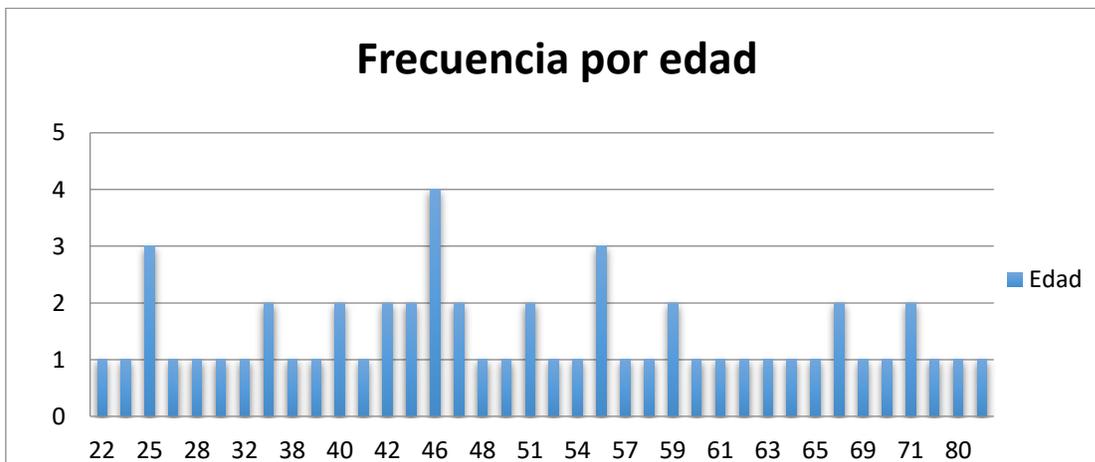


Grafico 2. Frecuencia por edad.

La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma papilar de tiroides con 48 casos, dos casos con carcinoma folicular y un paciente con carcinoma papilar más carcinoma folicular. (Grafico 3).

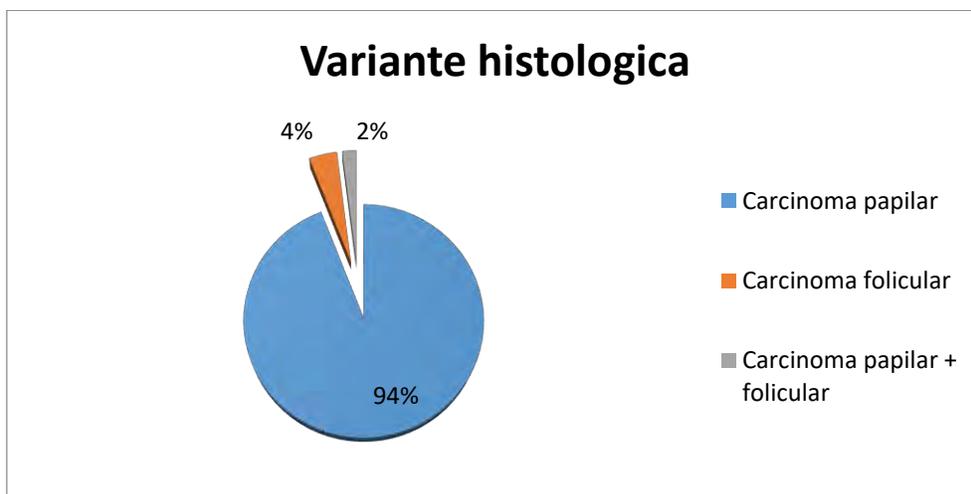


Grafico 3. Frecuencia por estirpe histológica.

La dosis administrada de ^{131}I tuvo un rango de 3700 a 7400 MBq, con una media de 5550. Seis pacientes recibieron 3700 MBq, cuarenta y un pacientes recibieron 5550 MBq y a siete pacientes se les administro 7400 MBq. (Grafico 4)

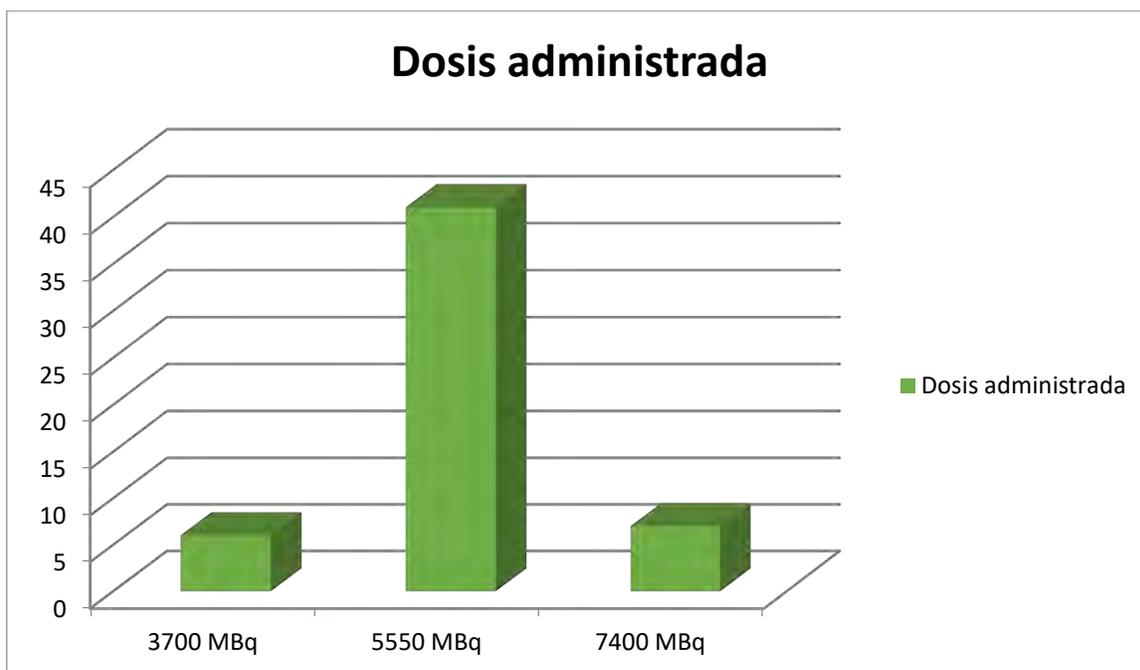


Grafico 4. Dosis de ^{131}I administrada.

De los 54 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, 50 mostraron captación anormal del ^{131}I en rastreo corporal total y 4 fueron negativos, así mismo 50 reportados como positivos en el SPECT-CT y 4 negativos. (Grafico 5, 6 y Figura 1). El número de lesiones visualizadas en el rastreo fueron 80 y en el SPECT-CT se identificaron 70 lesiones. Algunas de las lesiones visualizadas en el rastreo corporal, en el SPECT-CT se identificó que fueron captación fisiológica del radiofármaco y otras lesiones visualizadas en el rastreo como lesiones independientes en el SPECT-CT ambas correspondían a lecho quirúrgico. Durante el estudio SPECT/CT se encontraron lesiones tomograficas en 3 pacientes sin captación del yodo radiactivo, en uno de estos casos se identificó nódulos pulmonares y en dos pacientes más se corroboró actividad metastasica ganglionar mediastinal y cervical.

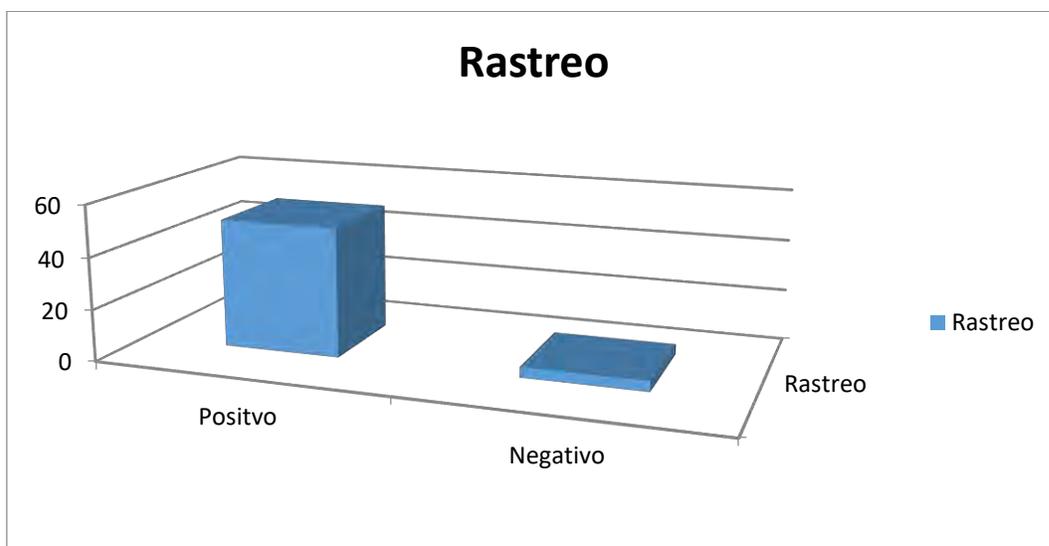


Grafico 5. Rastreo corporal total

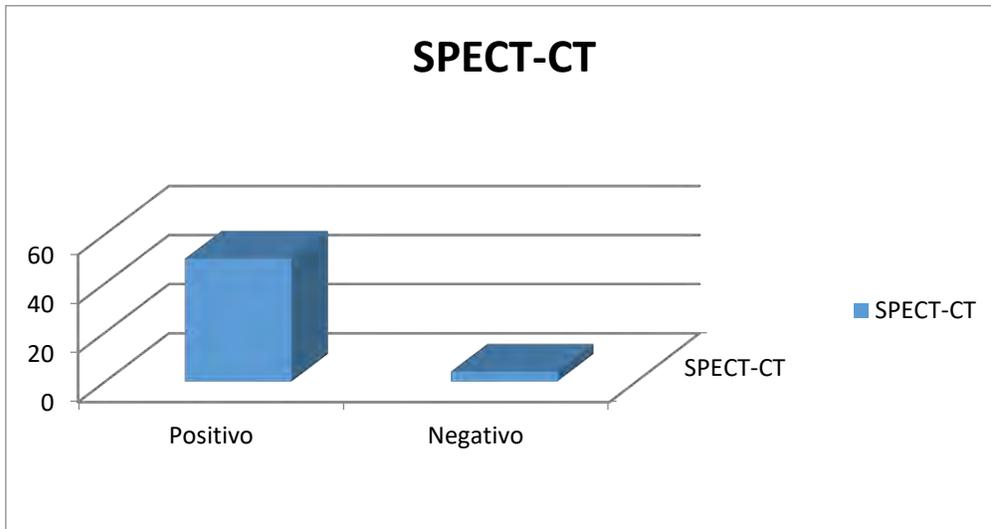


Grafico 6. SPECT-CT

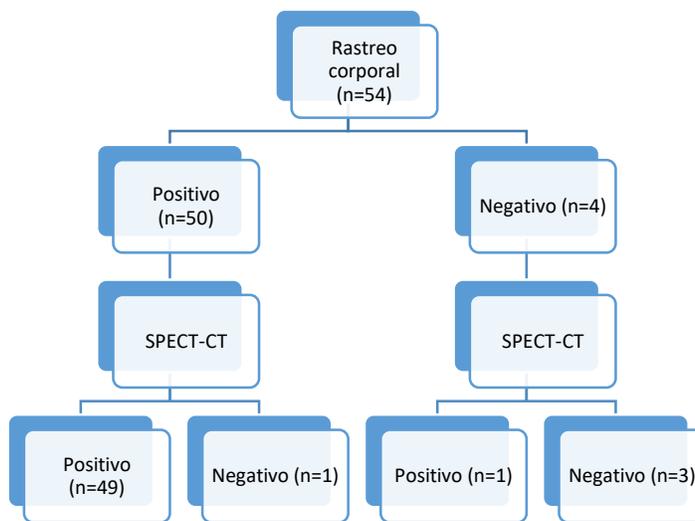


Figura 1. Relación de los resultados del rastreo corporal y el SPECT-CT

En el presente estudio se observó una sensibilidad del 98% y una especificidad del 75% para el SPECT-CT, en comparación con lo reportado en la literatura de una sensibilidad de 45% a 75% y una especificidad del 90% a 100% para el rastreo corporal en la detección de recurrencias o metástasis de DTC. (42)

No se observó una diferencia significancia en cuanto al número de lesiones detectables por el SPECT-CT en comparación con el rastreo corporal, sin embargo se identificó que lesiones que habían sido dadas positivas en lecho tiroideo en el rastreo correspondían a adenopatías cervicales, así mismo lesiones que fueron positivas en mediastino en el rastreo corporal correspondían en algunos pacientes a rebote timico y algunas lesiones fueron sólo captación fisiológica del radioyodo.

XIV. DISCUSIÓN

Después de la ablación con radioyodo se recomienda el rastreo corporal con o sin SPECT-CT según las guías de ATA, estos métodos diagnósticos nos informan entre otros si la enfermedad está contenida en cuello o existe enfermedad a distancia previamente no detectada, con lo que la estadificación de la enfermedad podría modificarse. Dentro de las ventajas adicionales del SPECT-CT es visualizar lesiones que escapan al rastreo corporal y precisar su localización, así como documentar aquellas lesiones sospechas que no captan el yodo radiactivo. (2)

En el presente estudio observamos que la estirpe histológica más común es carcinoma papilar de tiroides, siendo más frecuente en mujeres, con una edad de 46 años, datos que se correlacionan con lo descrito en la literatura.

A nivel global, el SPECT-CT tiene un valor agregado sobre imagen planar en el 67,8% de los pacientes, modificando el manejo terapéutico en el 35,6% de los casos positivos, y evitando un tratamiento innecesario en 20.3% de los pacientes con solamente lesiones benignas individuales o captación fisiológica. (39)

Las ventajas observadas en nuestro estudio con el uso del SPECT-CT sobre el rastreo corporal fueron la adecuada caracterización de lesiones observadas en el rastreo corporal y un mayor valor predictivo negativo del SPECT-CT de 99.8%.

El SPECT-CT proporciona información adicional al rastreo corporal total con ¹³¹I, especialmente para evaluar una localización más precisa y diferenciar metástasis ganglionares en el cuello vs tejido tiroideo remanente y seguimiento de sospecha de actividad pulmonar. (41) Así mismo permite diferenciar las áreas de captación fisiológica de yodo, reduciendo el número de falsos positivos en la imagen planar. (42)

Algunas limitaciones a considerar del presente estudio fue que no todos los pacientes cuentan con estadificación de riesgo de recurrencia de la ATA, ni estadificación TNM, así como el tamaño de la muestra. Es necesario el seguimiento prolongado para obtener más datos para su análisis. En el estudio podemos identificar la adecuada caracterización de las lesiones en los estudios híbridos, a

pesar que en este estudio la especificidad fue más baja de lo reportado en la literatura, se debió al tamaño de la muestra. Por lo cual este estudio es precedente para protocolos en esta línea de investigación.

XV. CONCLUSIONES

El SPECT-CT en la experiencia de otros centros mejora la estadificación de los pacientes, modifica el manejo terapéutico en el 35,6% de los casos positivos, y evita un tratamiento innecesario en 20.3% de los pacientes con solamente lesiones benignas individuales o captación fisiológica. (39)

En este estudio se encontró una sensibilidad del 98% y una especificidad del 75% para el SPECT-CT, en comparación con una sensibilidad y especificidad reportadas para el rastreo corporal total del 45% al 75% y del 90% al 100% en la detección de recurrencias o metástasis de DTC, con lo que se no se corrobora la hipótesis de incremento del 50% en especificidad y sensibilidad. Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, podemos concluir que el SPECT-CT posterior a la ablación con ¹³¹I permite la caracterización precisa de lesiones ávidas por yodo visualizadas en el rastreo corporal, con lo cual mejora la exactitud del diagnóstico.

El SPECT-CT se recomienda en pacientes posterior a la ablación con ¹³¹I, especialmente en aquellos con captación focal visualizada en el rastreo corporal para su caracterización. Cuando exista recurrencia bioquímica con SPECT-CT negativo se recomienda seguimiento con otros métodos diagnósticos por que puede ser un falso negativo del método.

XVI. ANEXO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION: COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y
ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA DEL SPECT-CT VS RASTREO CORPORAL TOTAL
CON 131I EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE
TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.**

Generales

Nombre:	Sexo (F) (M)	Edad al dx: años
Afiliación:	Tel:	

Cirugía

Tiroidectomía total/casi total (si) Un tiempo (), Dos tiempos ()
Resección ganglionar (si) (no)

Histopatología

Variedad histológica: no agresiva () agresiva ()
No agresiva: variante clásica, patrón folicular Agresiva: Hürtle, céls. altas, esclerosante difuso, insular, etc
Descripción:

Riesgo ATA

Intermedio ()	Alto ()
----------------	----------

TNM

Estadio ()	T ()	N ()	M ()
-------------	-------	-------	-------

Fecha: / / **Rastreo postyodo**

Fecha de la dosis de 131 I: **Dosis administrada () mCi**

Negativo ()	
Positivo ()	Sitio de captación Cuello () Pulmón () Extrapulmonar (), SNC () Hueso () Otros:

Fecha: / / **SPECT-CT**

Negativo ()	
Positivo ()	Sitio de captación Lecho tiroideo () Cuello () Tórax (), mediastino () Otros:
Lesión tomográfica, sin captación ()	Localización:

XVII. CONSENTIMIENTO INFORMADO

La información se recabará de una base de datos del servicio de medicina nuclear y el archivo clínico del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” de Centro Médico Nacional Siglo

XXI. Los datos de los pacientes serán confidenciales y no se hará mal uso de estos.

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	- COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA DEL SPECT-CT VS RASTREO CORPORAL TOTAL CON 131I EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES CON RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	CIUDAD DE MEXICO, MAYO DE 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la sensibilidad y especificidad del rastreo corporal total y SPECT-CT en el diagnóstico de enfermedad residual loco-regional posterior a dosis ablativa con ¹³¹ I en pacientes con diagnóstico de carcinoma bien diferenciado de tiroides, con riesgo intermedio y alto en U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
Procedimientos:	Su participación consiste en que nos permita la revisión de su expediente clínico, el rastreo corporal total y SPECT-CT realizados en el servicio de medicina nuclear de la U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se beneficiara en la mejor correlación de hallazgos futuros relacionados con el seguimiento de su padecimiento.
Participación o retiro:	Usted se puede retirar del estudio en el momento que lo decida, sin que afecte la atención que recibe en esta unidad.
Privacidad y confidencialidad:	Usted tendrá la seguridad de que la información obtenida del expediente clínico no será divulgada ni se hará mal uso de ella.
Beneficios al término del estudio:	Su participacion permitira a a comunidad cientifica conocer las bondades de la imagen hbrida spect/ct en el diagnostico mas preciso y oportuno de los linfomas, modificando oportunamente el tratamiento y mejorando el pronostico. No percibira ningun pago por su participación

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: DR. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ MB MN TEL. 5532087909 drjorgeivan81@gmail.com

Colaboradores: DRA. EDITH GARCÍA LUNA R3 MN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

XVIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2003;361(9356):501–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12583960>
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26(1):thy.2015.0020.
3. Figge JJ. *Epidemiology of Thyroid Cancer*. 2000;(29):30–3.
4. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: A review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev*. 2010;31(5):756–73.
5. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016;1–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571228>
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. *WHO Classif Tumour*. 2005;(9):163–75.
7. Ganly I, Filho JR, Eng S, Ghossein R, Morris LGT, Liang Y, et al. Genomic dissection of hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1–11.
8. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular Thyroid Carcinoma: Histology and Prognosis. *Cancer*. 2004;100(6):1123–9.
9. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: The bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(1):143–50.
10. Nikiforov YE, Ohori NP 2012 Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds) *Di- agnostic Pathology andMolecular Genetics of the Thyroid*. 1st edition. Lippincott, Philadelphia, PA, pp 152 – 182. 2012;2012.
11. Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. *Thyroid* [Internet]. 2012;22(11):1144–52. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2012.0043>
12. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5723–9.
13. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, Veloski C, Yu JQ, Li T, et al. Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. *Thyroid* [Internet]. 2013;23(9):1099–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23421588>
14. Falvo L, Catania A, D??Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic Importance of Histologic Vascular Invasion in Papillary Thyroid

Carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2005;241(4):640–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000658-200504000-00014>

15. Leung AK, Chow S, Law SCK. Clinical Features and Outcome of the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. 2008;(January):32–8.
16. Chen J, Faquin WC, Lloyd R V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. 2011;739–49.
17. Papillary D, Clinicopathologic CA, Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, et al. Papillary Thyroid Carcinoma With Prominent Hobnail Features : A New Aggressive Variant of Moderately of Eight Cases. 2010;34(1):44–52.
18. Motosugi U, Ph D, Murata S, Ph D, Nagata K, Ph D. Thyroid Papillary Carcinoma with Micropapillary and Hobnail Growth Pattern : A Histological Variant with Intermediate Malignancy ? 2009;19(5):535–8.
19. Characteristics CP, Nikiforov YE, Ph D, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, et al. Solid Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. 2001;25(12):1478–84.
20. Mizukami Y, Noguchi M, Michigishit T, Nonomura A, Hashimoto T, Otake S, et al. Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa , Japan : prognostic significance of histological subtypes. 1992;243–50.
21. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid : validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* [Internet]. 2010;23(9):1269–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.117>
22. Rivera M, Ricarte-filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* [Internet]. 2010;23(9):1191–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.112>
23. Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, Barletta JA. Molecular Alterations in Partially-Encapsulated or Well-Circumscribed Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. 2013;0(0).
24. Chan JKC. Strict Criteria Should Be Applied in the Diagnosis of Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. 2002;16–8.
25. Neill CJO, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011;37(2):181–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2010.11.005>
26. Lo C, Chan W, Lam K, Wan K. Follicular Thyroid Carcinoma. 2005;242(5):708–15.
27. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, et al. DICER1 syndrome : clarifying the diagnosis , clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. 2011;273–9.
28. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma ; difference in

clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. 2011;58(8):685–9.

29. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly Differentiated Carcinomas of the Thyroid with Trabecular, Insular, and Solid Patterns A Clinicopathologic Study of 183 Patients. 2004;11–4.
30. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly Differentiated Follicular Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and Relevance of Histological Classification. 2007;17(7).
31. Garavito G, Llamas Olier A, Cadena E, De los Reyes A, Hurtado G, Rojas L, et al. Manejo multidisciplinario del cáncer diferenciado de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2010;14(2):65–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123901510701001>
32. Giovannella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M. Thyroglobulin measurement before rhTSH-aided 131 I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. 2008;659–63.
33. Pelttari H, Va MJ. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. 2010;(January 1983):757–63.
34. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. 2012;97(August):2754–63.
35. Piccardo A, Arecco F, Puntoni PM, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on High-Risk DTC Patients High Postoperative Serum Thyroglobulin Level Is a Strong Predictor of Disease. 2013;38(1).
36. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I Scans With SPECT / CT in Postoperative Thyroid Cancer Patients: What Is the Impact on Staging? 2014;98(March 2013):1163–71.
37. Tamilia M, Al-kahtani N, Rochon L, Hier MP, Payne RJ, Holcroft CA, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. 2009;(August).
38. Lee JI, Chung J, Cho Y, Chong S. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131 I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. Surgery [Internet]. 153(6):828–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2012.12.008>
39. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, et al. The effect of posttherapy 131I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med [Internet]. 2010;51(9):1361–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720058>
40. Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation 131I scintigraphy for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2075–84.

41. Jeong SY, Lee SW, Kim HW, Song BI, Ahn BC, Lee J. Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *ClinEndocrinol(Oxf)*. 2014;81(1365–2265 (Electronic)):445–51.
42. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med [Internet]*. 2009;50(2):184–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164225>
43. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med [Internet]*. 2012;53(5):754–64. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/53/5/754.full?sid=3cb706cb-02c4-43f7-9a07-63127e354d22>
44. Wang H, Fu H-L, Li J-N, Zou R-J, Gu Z-H, Wu J-C. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Imaging [Internet]*. 2009;33(1):49–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135930>
45. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med [Internet]*. 2009;50(1):18–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091884>
46. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by 131I-SPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):699–705.
47. Özdemir E, Yildirim Poyraz N, Polat SB, Turkolmez S, Ersoy R, Cakir B. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with TENIS syndrome: Correlation with thyroglobulin levels. *Ann Nucl Med*. 2014;28(3):241–7.