



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**ANÁLISIS DEL Tc-99m-metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI)  
EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NÓDULO TIROIDEO  
¿CUÁL ES SU PAPEL EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA?**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUB-ESPECIALIDAD EN

**CIRUGÍA ONCOLOGICA**

PRESENTA:

**DR. SEBASTIÁN HERNÁNDEZ HOYOS**

ASESOR DE TESIS:

**DR. FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ**



MÉXICO D.F.

2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCCIÓN</b>   | 1  |
| Embriología   |    |
| Anatomía  |    |
| Fisiología  |    |
| <b>ANTECEDENTES</b>   | 7  |
| 1. CARCINOMA DE TIROIDES  | 7  |
| Epidemiología   |    |
| Carcinoma bien diferenciado de tiroides   |    |
| Presentación clínica y diagnóstico  |    |
| Factores de riesgo para malignidad  |    |
| Tratamiento   |    |
| Tiroidectomía versus hemitiroidectomía  |    |
| Tratamiento del cuello  |    |
| Pronóstico  |    |
| 2. NÓDULO TIROIDEO  | 13 |
| Epidemiología   |    |
| 3. PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO                                       | 15 |
| Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)                                      |    |
| Perfil hormonal tiroideo  |    |
| Diagnósticos que incluyen el nódulo tiroideo                                      |    |
| Tumor folicular   |    |
| 4. PAPEL DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NÓDULO TIROIDEO | 19 |
| <b>JUSTIFICACIÓN</b>  | 24 |
| <b>OBJETIVOS</b>  | 26 |
| <b>MATERIAL Y METODOS</b>   | 27 |
| <b>RESULTADOS</b>   | 29 |
| <b>DISCUSIÓN</b>  | 31 |
| <b>CONCLUSIÓN</b>   | 35 |
| <b>ANEXOS (tablas y gráficas)</b>   | 36 |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>   | 47 |

## INDÍCE DE TABLAS Y GRÁFICAS

|   |          |
|---|----------|
| TABLA 1. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS                               | 36       |
| TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE RIESGO ACORDE AL AGES/MACIS/MSKCC                            | 36       |
| TABLA 3. INDCIACIONES PARA ADMINISTRAR I-131  | 37<br>37 |
| TABLA 4. INDICACIONES DE RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES |          |
| TABLA 5. CAUSAS BENIGNAS Y MALIGNAS DEL NÓDULO TIROIDEO                               | 38       |
| TABLA 6. SIGNOS Y SINTOMAS DEL NÓDULO TIROIDEO  | 38       |
| TABLA 7. CATEGORIAS DE LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA                       | 39       |
| TABLA 8. RESULTADO DE BAAF  | 39       |
| TABLA 9. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO                                       | 40       |
| TABLA 10. RESULTADOS DEL MIBI   | 40       |
| TABLA 11. RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO  | 41       |
| TABLA 12. VALORES DE CONTINGENCIA MIBI – RHP DEFINITIVO                               | 42       |
| TABLA 13. TIPO DE TIROIDECTOMIA   | 42       |
| TABLA 14. RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DE LOS CASOS BENIGNOS                             |          |
| GRAFICA 1. RESULTADO DE BAAF  | 43       |
| GRAFICA 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO                                     | 43       |
| GRAFICA 3. RESULTADOS DEL MIBI  | 44       |
| GRAFICA 4. RESULTADO HISTOPATOLOGICO DEFINITIVO                                       | 44       |
| GRAFICA 5. TIPO DE TIROIDECTOMIA  | 45       |
| GRAFICA 6. RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE CASOS BENIGNOS                                | 45       |
| GRAFICA 7. NIVELES DE TIROGLOBULINA   | 46       |

## INTRODUCCIÓN

La glándula tiroidea es una glándula impar, casi simétrica, situada adelante y a los lados de la laringe y la tráquea. Está ubicada en la parte mediana del tercio inferior del cuello. Por su concavidad posterior, rodea el eje visceral aerodigestivo.

### EMBRIOLOGÍA

La glándula tiroidea aparece en forma de proliferación epitelial en el suelo de la faringe, entre el tubérculo impar y la cúpula, en un sitio que en etapa ulterior corresponde al agujero ciego. Más tarde la glándula tiroidea desciende por delante del intestino faríngeo como divertículo bilobulado. Durante la migración la glándula permanece conectada a la lengua por medio de un conducto de pequeño calibre, el conducto tirogloso, el cual después desaparece.

Al continuar el desarrollo, la glándula tiroidea desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos. A la séptima semana alcanza su situación definitiva delante de la tráquea. Para entonces presenta un istmo estrecho en la parte media y dos lóbulos laterales. La glándula tiroidea comienza a funcionar aproximadamente hacia el final del tercer mes, momento en el cual pueden observarse los primeros folículos que contienen coloide. Las células foliculares producen el coloide que dará origen a la tiroxina y la triyodotironina. Las células parafoliculares o células C, derivadas del cuerpo último branquial sirven como fuente de calcitonina.

### ANATOMÍA

La glándula tiroidea está constituida por dos lóbulos reunidos por un istmo transversal. El conjunto tiene la forma de una H.

La glándula tiroidea evoluciona con la edad; es relativamente más voluminosa en el niño. En la mujer aumenta durante la menstruación y en el embarazo. El istmo a veces está ausente; se puede hipertrofiar en un verdadero lóbulo medio, reducirse de volumen o faltar. El lóbulo piramidal (Lalouette) falta a veces, reemplazado por un cordón fibroso, representa la parte inferior del conducto tirogloso. Existen, por último, glándulas tiroideas aisladas, pero de la misma estructura que la glándula tiroidea. Se las encuentra en la región hioidea, en la abertura superior del tórax o dentro de él.

La glándula tiroidea está íntimamente rodeada por la cápsula tiroidea. Por fuera de la vaina, corresponde a la cara anterior del istmo y anterolateral de los lóbulos, que están cubiertos por la piel, tejido celular subcutáneo y el músculo platisma (cutáneo del cuello). Luego los músculos infrahioideos, reunidos por la lámina pretraqueal de la fascia cervical (aponeurosis cervical media). El músculo esternocleidomastoideo, superficial, oblicuo arriba y lateralmente; más profundo y en el plano de la lámina pretraqueal de la fascia cervical se encuentra el músculo omohioideo y el músculo esternocleidohioideo; más profundo, el músculo esternotiroideo, oblicuo arriba y lateralmente. Ambos planos músculo aponeuróticos, separados y distintos, se fusionan en la línea media constituyendo la línea blanca infrahioidea.

En la línea mediana el istmo corresponde por su concavidad a los anillos traqueales segundo y tercero. En su cara posterior se observa un plexo venoso profundo, origen de las venas tiroideas inferiores, que emergen por el borde inferior. El borde superior se relaciona con el espacio prelaríngeo que aloja a los ganglios prelaríngeos. De este borde superior se desprende el lóbulo piramidal. Lateralmente, la cara

posterior de los lóbulos está adelante del eje vasculonervioso yugulocarotídeo, con la arteria carótida común, medialmente, la vena yugular interna lateral; entre ambas y atrás, el nervio vago. El asa nerviosa del hipogloso se desliza con los nervios cardíacos superiores por delante de ella. Los ganglios yugulocarotídeos son laterales a la vena. El nervio simpático cervical es prevertebral.

Los nervios laríngeos recurrentes que cruzan la terminación de la arteria tiroidea inferior y ascienden hasta el borde inferior del músculo constrictor inferior, bajo el cual desaparecen. En su trayecto, en relación con la glándula, los nervios son extracapsulares y por fuera del espacio peritiroideo, en contacto con la vaina peritiroidea en el espacio paratiroideo.

La arteria tiroidea superior es la primera colateral de la arteria carótida externa. Proporciona tres ramas terminales que rodean el polo superior. Una rama anterior, que sigue al borde anteromedial del istmo para anastomosarse con su homóloga contralateral, formando el arco comunicante supraístmico. Una rama posterior, que desciende posterior y medialmente entre la glándula y la tráquea para anastomosarse con una rama de la tiroidea inferior y formar el arco longitudinal posterior. Una rama lateral que vasculariza la cara anterolateral del lóbulo.

La arteria tiroidea inferior se origina del segmento preescalénico de la arteria subclavia a nivel del tronco tirocervical. Alcanza la glándula tiroidea por su cara posterior. Proporciona tres ramas terminales. La rama inferior se dirige hacia el istmo donde se anastomosa con su homóloga contralateral. La rama posterior asciende atrás y vasculariza las glándulas paratiroideas inferiores. La rama profunda es medial y posterior, brindando ramas a la tráquea, esófago y larínge.

La arteria tiroidea media (De Neubauer), se origina del arco de la aorta o del tronco braquicefálico. Se dirige hacia arriba, anterior a la tráquea, y llega al borde inferior del istmo donde refuerza el arco infraístmico.

A partir de los espacios interlobulares de la glándula se forman venas superficiales subcapsulares voluminosas. Estas venas son: vena tiroidea superior, que termina en el tronco venoso tirolinguofacial, que drena hacia la vena yugular interna. Vena tiroidea inferior, que termina en la vena yugular interna. Vena tiroidea media, infrecuente, y que drena hacia el tronco venoso braquicefálico izquierdo.

Los ganglios linfáticos que drenan la glándula tiroidea están divididos por relevos. El primer relevo está constituido por los ganglios paralaríngeos, paratraqueales y prelaríngeos (ganglio Delfiano), que son adyacentes a la glándula y localizados en el compartimiento central del cuello, generalmente descrito como nivel VI. El segundo relevo incluyen los ganglios yugulares medios e inferiores. Finalmente los ganglios mediastinales superiores (nivel VII), y retrofaríngeos.

## **FISIOLOGÍA**

La glándula tiroidea está compuesta por un gran número de folículos. Cada folículo está revestido por una capa única de células y relleno de un material proteínico llamado coloide. El principal elemento del coloide es una glucoproteína grande, la Tiroglobulina cuya molécula contiene las hormonas tiroideas.

La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas requieren una serie de eventos, que a continuación se describen:

- ◆ Atrapamiento del yoduro (bomba de yoduro). El yodo es esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. El yodo se ingiere en forma de yoduros y se absorbe en el tubo digestivo. La mayoría de los yoduros se excreta rápidamente por vía renal; el resto se retiene y se concentra en la glándula tiroidea. Para ello, las células foliculares transportan yoduro activamente desde la sangre hasta los folículos a través de la membrana basal. En una glándula tiroidea normal, la bomba de yoduro lo concentra hasta 30 veces su concentración sanguínea. Varios aniones, como el tiocianato o el perclorato, hacen disminuir el transporte de yoduro por inhibición competitiva.
- ◆ Oxidación del ión yoduro. Una vez en la glándula tiroidea el yoduro rápidamente se oxida hasta yodo por la peroxidasa tiroidea. Esto tiene lugar en la membrana apical de las células foliculares.
- ◆ Síntesis de Tiroglobulina. Las células foliculares sintetizan esta glucoproteína y la secretan en el coloide mediante exocitosis de gránulos de secreción que también contiene peroxidasa tiroidea. Cada molécula de Tiroglobulina contienen entre 25 y 30 moléculas de tirosina.
- ◆ Yodación (organificación) y acoplamiento. Una vez oxidado el yoduro a yodo, se une rápidamente a la posición 3 de las moléculas de tirosina de la Tiroglobulina para producir monoyodotirosina (MIT). La MIT se yoda después en la posición 5 para formar diyodotirosina (DIT). A continuación, dos moléculas de DIT se acoplan para formar tiroxina (T4), que es el principal producto de la reacción de acoplamiento; o bien se acoplan una MIT y una DIT para formar triyodotironina (T3). Estas reacciones están catalizadas por la peroxidasa tiroidea. La Tiroglobulina se almacena en la luz del folículo como coloide hasta que la glándula se estimula para secretar las hormonas tiroideas.
- ◆ Proteólisis, desyodación y secreción. La liberación de T3 y T4 en la sangre precisa de la proteólisis de la tiroglobulina. En la superficie apical de las células foliculares, se capta coloide de la luz de los folículos por endocitosis. Las vesículas de coloide migran desde la superficie apical hasta la membrana basal de la célula y se fusionan con lisosomas. Las proteasas lisosómicas liberan T3 y T4. Las MIT y DIT libres no se secretan en la sangre sino que son desyodadas por la enzima desyodasa; el yodo libre se reutiliza para la síntesis de hormonas tiroideas. Más del 90% de las hormonas tiroideas liberadas por la glándula es T4. Finalmente grandes cantidades de T4 son desyodadas en la posición 5 o 5' en los tejidos periféricos para producir T3 y T3 inversa. Como la mayoría de la T4 que entra en las células se convierte en T3, y como la T3 tiene mayor afinidad por los receptores de las hormonas tiroideas en el núcleo que la T4, se ha considerado a la T4 como una pro-hormona de la T3.

**Efectos fisiológicos.** En la mayoría de los tejidos, las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno y la producción de calor (tabla 1). Las mitocondrias aumentan de número y de tamaño, se incrementa la superficie de las membranas mitocondriales, y se eleva la actividad de las enzimas respiratorias clave. Por el momento no se puede dar una explicación completa de los mecanismos celulares responsables de un mayor número de consumo de oxígeno. Como las enzimas tiroideas aumentan la actividad de la enzima Na, K- ATPasa unida a la membrana, el mayor consumo de ATP asociado a una mayor transporte de sodio se cree que contribuye al aumento de la actividad metabólica inducido por las hormonas tiroideas.

## ANTECEDENTES

### 1. CARCINOMA DE TIROIDES

Aunque existe una gran variedad de tumores originados en la glándula tiroides, la mayoría de los tumores malignos son bien diferenciados, e incluyen al carcinoma papilar, folicular, mixto y de células de Hürthle. <sup>(1)</sup> El carcinoma medular de tiroides es originado en las células C o parafoliculares y es un capítulo aparte en las neoplasias del tiroides, no debe ser considerado dentro de los carcinomas bien diferenciados, al igual que el carcinoma anaplásico. <sup>(2)</sup>

#### Epidemiología

El carcinoma de tiroides es poco común. De acuerdo a lo publicado en Estados Unidos, el riesgo de por vida de ser diagnosticado de carcinoma de tiroides es de aproximadamente el 1% (0.84% para las mujeres y del 0.3% para los hombres). <sup>(7)</sup> Cerca de 30,180 nuevos casos de carcinoma tiroideo serán diagnosticados en los Estados Unidos en este año del 2006, y la prevalencia estimada es de 292,555. <sup>(8,9)</sup> Así como los nódulos tiroideos, estas neoplasias ocurren 2 o tres veces más frecuentemente en mujeres que en hombres. Con un incremento de la incidencia de un 4% por año, el carcinoma de tiroides actualmente es la octava causa de cáncer diagnosticado en las mujeres <sup>(10)</sup>. Aunque el carcinoma tiroideo puede ocurrir a cualquier edad la incidencia pico es alrededor de los 50 a 54 años en mujeres y de 65 a 69 años en hombres en el periodo de 1996 al 2000 <sup>(7)</sup>.

De acuerdo al reporte del Nacional Cancer Data Base (NCDB) de 53,856 pacientes tratados de carcinoma de tiroides entre 1985 y 1995, 80% fueron papilares, 11% foliculares, 3% carcinoma de células de Hürthle, 4% carcinoma medular y 2% anaplásicos <sup>(11)</sup>. En este año, aproximadamente 1500 defunciones ocurrirán por causa de esta enfermedad en los Estados Unidos <sup>(8)</sup>. El carcinoma tiroideo ocurre más frecuentemente en mujeres. Sin embargo, los porcentajes de mortalidad son más altos en los hombres, probablemente debido a que generalmente son más años que las mujeres al momento del diagnóstico <sup>(7,12)</sup>.

El Hospital de Oncología del Siglo XXI, en un estudio de 180 casos de carcinoma tiroideo, reportó que la edad media fue de 47 años, siendo el 83% mujeres y 17% hombres. El subtipo papilar se presentó en el 96% de los casos, 4% folicular. 83% bien diferenciado, 16% moderadamente diferenciado, y 1% pobremente diferenciado <sup>(14)</sup>.

#### Carcinoma bien diferenciado de tiroides

Como ya comentamos previamente, existe una gran variedad de tumores originados en la glándula tiroides, la mayoría son bien diferenciados, e incluyen al carcinoma papilar, folicular, mixto y de células de Hürthle. <sup>(1)</sup>

El tratamiento del carcinoma bien diferenciado de tiroides puede ser todo un reto, pues no existen estudios aleatorizados prospectivos, y los que están en curso no arrojarán resultados sino hasta dentro de varios años, debido al curso indolente, prolongado y a la infrecuencia de estos tumores. La mayoría de la información acerca del tratamiento proviene de estudios de una larga cohorte de pacientes en donde la terapia no ha sido asignada de manera aleatorizada. Por esta razón existen muchos desacuerdos en cuanto al tratamiento del carcinoma bien diferenciado de tiroides. No obstante, la mayoría de los pacientes pueden ser curados cuando son tratados de forma correcta y apropiada por

cirujanos expertos <sup>(15)</sup>. El tratamiento de elección es la cirugía, cuando ésta sea posible de realizar, seguida de tratamientos sistémicos adyuvantes, tal como I 131 y radioterapia externa.

### **Presentación clínica y diagnóstico**

El carcinoma bien diferenciado de tiroides generalmente es asintomático por largos periodos de tiempo y comúnmente se presenta como un nódulo tiroideo solitario. Sin embargo, llegar a la conclusión de que el nódulo es maligno es difícil, debido a que los nódulos benignos son tan prevalentes, y el carcinoma, por contraste, poco común <sup>(3)</sup>. Más aún, tanto los nódulos benignos y malignos son generalmente asintomáticos, por lo que no proporcionan pistas clínicas de su curso. Cerca del 50% de los nódulos malignos son descubiertos durante un examen físico de rutina, por estudios de imagen, o durante la cirugía por otras causas. Los otros 50% generalmente son un hallazgo inicial por el propio paciente, que por lo demás está asintomático. Lamentablemente, la típica naturaleza indolente de la enfermedad a menudo conduce a un retraso en el diagnóstico y, por ende, un curso substancialmente malo de la enfermedad <sup>(12)</sup>.

### **Factores de riesgo de malignidad**

Desde la descripción por Crile <sup>(47)</sup> en 1953, de la edad mayor a 45 años como factor pronóstico, han aparecido múltiples estudios que han examinado secuencialmente los diferentes factores de riesgo, tanto clínicos como histopatológicos y moleculares. Con ellos se han conformado diferentes sistemas, de los cuales los más difundidos han sido los de AGES y MACIS, de la clínica Mayo <sup>(48,49)</sup> el AMES de Boston <sup>(50)</sup>, el sistema de la Comunidad Europea (EORTC) <sup>(51)</sup>, y el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de New York <sup>(52)</sup> (tabla 2). En todos estos se utiliza a la edad como factor pronóstico fundamental y el tamaño del tumor, la extensión extratiroidea, la presencia de metástasis distantes, el grado de diferenciación y la extirpación incompleta, como factores pronósticos adicionales. Cada uno de los autores justifica, en base a sus análisis multifactoriales, la utilización de estos sistemas.

El propósito de estos sistemas multifactoriales, no es sólo el de proporcionar información del pronóstico al médico y al paciente, sino también y, en forma principal, el poder seleccionar la agresividad terapéutica, porque sería irracional tratar con la misma radicalidad a pacientes con riesgo de muerte por el cáncer de tiroides de 1-2%, que a uno con 50% de riesgo <sup>(14)</sup>.

Shaha et al <sup>(52)</sup>, en un estudio retrospectivo de 1,038 pacientes tratados en un periodo de 50 años, encontraron que podían identificarse tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, dividiendo a los factores pronósticos en “factores del paciente”, como la edad y el sexo, y “factores del tumor”, como el tamaño, el grado histológico, la extensión extra-tiroidea del tumor primario y las metástasis a distancia.

Rodríguez Cuevas et al <sup>(14)</sup>, en un análisis del cáncer diferenciado de tiroides en la población mexicana, encontró que el uso de los diferentes sistemas de marcación para definir el riesgo en los países en vías de desarrollo tienen mayor riesgo de recurrencia y muerte porque prácticamente la mitad de los casos son de alto riesgo, y en ellos se ha informado recurrencias en 24 a 48% y mortalidad a 20 años del 30% al 50%.

### **Tratamiento**

El tratamiento de los pacientes con carcinoma bien diferenciado de tiroides debe fundamentarse en los factores pronósticos de la neoplasia y de acuerdo a la división de los pacientes en ALTO RIESGO y BAJO RIESGO. Los factores que determinan el riesgo, como ya comentamos, dependen del tumor (grado tumoral, extensión extra-tiroidea y metástasis sistémicas) o del propio paciente (edad al momento del diagnóstico.)<sup>(2)</sup>. De los carcinomas bien diferenciado existen variedades de alto riesgo como son: el carcinoma papilar de células altas, el escirro, el trabecular y el insular, que generalmente se presentan con invasión extra-tiroidea y en pacientes masculinos o de edad mayor; estas variedades deben ser consideradas como carcinomas de alto grado y no como bien diferenciados<sup>(1)</sup>.

### **Tiroidectomía versus Hemitiroidectomía**

Aún existe gran controversia en relación a la extensión de la tiroidectomía en carcinoma de tiroides bien diferenciado. Por un lado, la tendencia radical que proponen la tiroidectomía total basados en la multicentricidad de la neoplasia (hasta del 80%). Sin embargo, la baja tasa de recurrencia local en el tiroides remanente (5% a 7%) hace dudar de la efectividad de dicha conducta; otro argumento para proponer la tiroidectomía total como tratamiento rutinario es la necesidad de ablación con I-131 y de seguimiento con Tiroglobulina y rastreos corporales; lo cual no se puede hacer con tejido tiroideo residual; sin embargo este tipo de tratamiento no es necesario en pacientes de bajo riesgo.

Por otro lado, el grupo conservador proponen la hemitiroidectomía en forma rutinaria y sólo tiroidectomía total cuando ambos lóbulos están afectados.

Debido a la falta de evidencia de nivel I para decidir rutinariamente el tipo de tiroidectomía a realizar, se recomienda decidir la magnitud de la cirugía con base en los factores pronósticos del tumor<sup>(1)</sup>.

En pacientes con bajo riesgo la hemitiroidectomía con istmectomía (sí la enfermedad esta confinada a un sólo lóbulo) es suficiente y no es necesaria la terapia adyuvante con I-131 y/o radioterapia externa. En pacientes con alto riesgo esta indicada la tiroidectomía total, fundamentalmente en tumores mayores de 4 cm. Extensión extratiroidea y metástasis sistémicas, independientemente de la edad del paciente<sup>(1,2)</sup>.

El carcinoma bien diferenciado raramente invade estructuras no ganglionares; si bien la invasión tumoral a tejidos blandos es un factor pronóstico adverso no es un criterio de irreseccabilidad; la invasión extra-tiroidea no tiene impacto en el pronóstico de pacientes jóvenes si se logra la resección tumoral total. La laringectomía, resección traqueal y faringe esofagectomía están indicadas en pacientes con evidente invasión endoluminal tumoral en los que se puede efectuar la resección completa del tumor.

### **Tratamiento del cuello**

El sitio más frecuente de metástasis ganglionares es el nivel VI o compartimiento central, el cual debe disecarse en forma rutinaria, preservando los nerviosos recurrentes y las glándulas paratiroides. La linfadenectomía electiva de los cuellos laterales (en pacientes N (0), no está indicada; aunque la prevalencia de metástasis ganglionares en cuello es alta, no se considera un factor pronóstico adverso si es adecuadamente tratada. Al contrario, en pacientes clínicamente con N+ el procedimiento a realizar mínimo es la disección selectiva del cuello niveles II a IV, preservado el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el XI par craneal.<sup>(26,27)</sup>.

Los pacientes con metástasis ganglionares masivas tienen alto riesgo de metástasis sistémicas por lo que se debe de administrar terapia ablativo con I-131.

Las indicaciones para administrar I-131 se muestran en la tabla 3, y para la radioterapia externa se muestran en la tabla 4.

### **Pronóstico**

En es estudio NCDB, los porcentajes de supervivencia relativa para pacientes con carcinoma papilar, folicular y de células de Hürthle fueron del 93%, 85%, y 76%, respectivamente <sup>(11)</sup>. Cerca del 30% de los pacientes tendrán recurrencia tumoral durante las siguientes décadas posteriores al tratamiento; 66% de estas recurrencias ocurrirán dentro de la primera década de la vida posterior a la terapia inicial <sup>(12)</sup>. Del grupo de las recurrencias locales, 8% murió pro la enfermedad <sup>(12)</sup>. Las metástasis se observaron en el 21% de las recurrencias, siendo el 63% al pulmón. De los pacientes con metástasis, el 50% falleció por la enfermedad <sup>(12)</sup>.

## **2. NÓDULO TIROIDEO**

Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad tiroidea es el nódulo; situación que involucra a un equipo multidisciplinario de especialistas en su estudio y tratamiento.

La definición de nódulo tiroideo de acuerdo al Consenso del 2001 <sup>(13)</sup> es la siguiente: Condición clínica caracterizada por crecimiento localizado, único o múltiple, en la glándula tiroides.

### **Epidemiología**

Los nódulos tiroideos son aproximadamente 4 veces más común en mujeres que en hombres. Estos nódulos incrementan en frecuencia a través de la vida, alcanzando una prevalencia del 5% en la población norteamericana de 50 años o mayores <sup>(3)</sup>. El nódulo tiroideo palpable se presenta en el 4 al 7% de la población general, pero si se busca por medio de ultrasonido será del 30%. Los nódulos tiroideos son aún más prevalentes cuando la glándula tiroidea es examinada en especímenes de autopsia o durante la cirugía, siendo hasta del 50% <sup>(4)</sup>. El desarrollo de nuevos nódulos por año es de aproximadamente 0.1% anual, iniciando en etapa temprana de la vida. Sin embargo, su desarrollo alcanza porcentajes mucho mas elevados (cerca del 2% anual) en casos de exposición a radiación en la región de la cabeza y cuello <sup>(5,6)</sup>.

Tiene una frecuencia de presentación en el sexo femenino del 94% y del 6% en los hombres. Puede presentarse en cualquier edad, pero con una mayor frecuencia entre la tercera y la cuarta década de la vida.

En México, en un estudio del Centro Médico La Raza, en 100 autopsias consecutivas, se demostró una frecuencia de 33% de nódulo tiroideo y 3% de carcinoma <sup>(13)</sup>. En otro estudio del Hospital General de México, que incluyó 625 pacientes con presentación clínica de nódulo tiroideo, la proporción de mujer/hombre fue de 13.8:1. <sup>(13)</sup>.

El riesgo de malignidad es mayor en pacientes jóvenes (15 años) y en mayores de 60 años. En particular, un hombre mayor de 60 años con un nódulo tiroideo tiene aproximadamente 4 veces mas el riesgo de tener un carcinoma que una mujer de edad media con un nódulo tiroideo. Otros factores que incrementan la sospecha de malignidad incluyen: 1) Historia de radiación de la región de la cabeza y el cuello; 2) historia familiar de carcinoma de tiroides; 3) la presencia de síndromes familiares asociados con carcinoma de tiroides ; 4) evidencia de otras enfermedades asociadas con neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN 2), como el hiperparatiroidismo, feocromocitoma, habitus marfanoide, o neuromas de la mucosa (MEN 2B); ó 5) la presencia de hallazgos sospechosos de malignidad por ultrasonografía,

tal y como hipervascularidad central, bordes irregulares, y/o microcalcificaciones <sup>(18)</sup>. 6) Nódulo duro, irregular, fijo a estructuras adyacentes que causen disnea, disfagia o disfonía. 7) crecimiento rápido en un periodo breve. 8) presencia de adenomegalias en cuello o hueco supraclavicular. 9) detección de metástasis pulmonares u óseas asociadas 10) nódulo solitario no funcional.

Existen dos puntos de particular importancia en la evaluación de un nódulo tiroideo: su histología y su función. En la mayoría de los casos, el interés principal se centra en conocer la naturaleza histológica del nódulo, ya que de ésta depende su manejo (tabla 5).

La mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos, y se identifican por inspección o palpación del cuello y generalmente constituye un hallazgo incidental descubierto por el paciente en la mayoría de las veces, el médico o terceros. Aunque puede haber manifestaciones locales y/o sistémicas, estas son raras y estarán relacionadas con la naturaleza propia del nódulo (tabla 6).

### **3.-PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO**

#### **Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)**

La aspiración con aguja fina de un nódulo o un ganglio clínicamente sospechoso es recomendada como la primera prueba diagnóstica en un paciente clínicamente eutiroideo antes de realizar cualquier método de imagen <sup>(3)</sup>. Es un método de fácil realización, económico y accesible; su efectividad depende de la obtención de una muestra adecuada para el diagnóstico. Se debe de realizar de 4 a 6 punciones de diferentes áreas con jeringa de 10 o 20 cc aguja hipodérmica 20 o 21. En lesiones quísticas se debe de evacuar el quiste y puncionar nuevamente si hay lesión residual. Centrifugar el líquido evacuado. En lesiones sólidas se pone la muestra en 3 a 6 laminillas. Hacer los frotis depositando directamente el material sobre el portaobjetos y distribuirlo homogéneamente con el canto de otro portaobjetos en monocapa. Si hay fragmentos grandes y visibles, se recomienda fijarlo en forma para elaborar bloque celular. Fijar la muestra con alcohol o fijador spray. Se considera una muestra adecuada cuando ésta cuenta con 6 o mas grupos de células foliculares bien preservadas en dos extendidos, cada grupo conteniendo 10 o mas células. En caso de obtener material hemorrágico colocar una gota en el centro de la laminilla y con el canto dentro portaobjetos esperar a que por ósmosis la sangre se distribuya en las orillas, quedando las células de interés en el centro. Elaborar cuantas laminillas sean necesarias, y repetir la BAAF ante una muestra insuficiente. Al momento de puncionar se podrá determinar si es un nódulo quístico, sólido o mixto.

El examen citológico de la BAAF se reporta en las siguientes categorías (tabla 7): 1) maligno 2) indeterminado, incluyendo la neoplasia folicular y la neoplasia de células de Hürthle, 3) benigno (como bocio nodular, nódulo hiperplásico, o tiroiditis). 4) muestra insuficiente.

Aunque la BAAF es una prueba altamente sensible – particularmente en cáncer papilar, medular y anaplásico – con una sensibilidad de 85-95% algunas ocasiones se obtienen resultados falsos negativos <sup>(22)</sup>. En contraste, la BAAF es mucho menos capaz de discriminar entre carcinoma folicular y de células de Hürthle de un adenoma benigno, debido a que los criterios diagnósticos de estas variedades malignas requieren de demostrar invasión vascular o capsular, con reportes de no concluyentes de 15-20% <sup>(23)</sup>. Aquellos nódulos que tienen abundante cantidad de células foliculares

con poco o nada de coloide serán prácticamente imposible de categorizar como benigno o maligno en base a una BAAF. Por lo tanto será necesaria una biopsia quirúrgica, porque cerca del 20% todas las lesiones serán carcinoma folicular <sup>(24)</sup>.

Así mismo, se recomienda la medición de TSH previo a la realización de la BAAF. En Europa <sup>(19)</sup> se recomienda también la medición sérica de calcio de forma rutinaria en todos los pacientes con nódulo tiroideo, sin embargo, para la Asociación Americana del Tiroides esta rutina es poco práctica, y no se recomienda <sup>(20)</sup>. En México, de acuerdo al consenso del 2001, tampoco se recomienda de rutina la medición de calcio <sup>(13)</sup>.

El ultrasonido del tiroides, así como de todo el cuello, incluyendo los niveles ganglionares cervicales, también está recomendado <sup>(21)</sup>. Este método de imagen es útil para medir el tamaño anatómico del nódulo, durante el seguimiento de las lesiones tratadas médicamente y para efectuar punción guiada en lesiones de difícil acceso.

La valoración de la glándula tiroides mediante la utilización de diversos materiales radiactivos y/o moleculares se analizará más adelante de este manuscrito.

### **Perfil hormonal tiroideo**

Dentro del protocolo de estudio del nódulo tiroideo es necesario realizar mediciones de T3, T4 y TSH. De esta manera nos dará una idea de la capacidad de producción hormonal de la glándula tiroides. La mayoría de los nódulos tiroideos no producen hormonas tiroideas, sin embargo, la producción hormonal del resto de la glándula es suficiente, por lo tanto el perfil hormonal tiroideo será normal. Sin embargo, un perfil hormonal tiroideo con incremento en T3 o T4 y TSH baja, indica que el nódulo puede ser autónomo. Ante la sospecha de tiroiditis es recomendable solicitar además anticuerpos.

### **Diagnósticos que incluyen el nódulo tiroideo**

- ◆ Funcional. Se refiere al nódulo tiroideo benigno y con gammagrama que muestra captación del trazador en su interior y captación normal, disminuida o nula en el resto de la glándula tiroides. El 5.6% de los nódulos tiroideos son hipercaptantes en el gammagrama y con perfil tiroideo dentro de parámetros normales. El 2.6% de los nódulos funcionales corresponden a nódulos autónomos y se presentarán manifestaciones sistémicas de hiperfunción. La BAAF generalmente informará dentro de la categoría de indeterminado y algunas veces como lesión benigna. La causa más común de nódulo en este grupo será un adenoma. La posibilidad de cáncer en este grupo es menor del 0.5%
- ◆ No Funcional. Es el nódulo mas frecuente. Se trata de un nódulo benigno hipocaptante en el gammagrama con Tc-99m, I-131 o I-123. El perfil tiroideo es normal. La BAAF informará dentro de la categoría de benigno. La causa mas común de éste son bocio coloide tiroiditis, o hiperplasia nodular con degeneración quística.
- ◆ Maligno. Se caracteriza por ser un nódulo no funcional, con perfil hormonal tiroideo dentro de parámetros normales, con una BAAF que se informará en la categoría de indeterminado. Para determinar el diagnóstico se debe realizar gammagrafía con Tc-99m-MIBI. Si ésta no muestra captación por el nódulo, el paciente puede pasar al grupo de “nódulo benigno no funcional”. Si el nódulo muestra captación de MIBI, entonces indicará que el nódulo es altamente sospechoso de ser neoplásico, por lo que el paciente deberá ser llevado a cirugía con estudio transoperatorio

por congelación para establecer el diagnóstico.

- ◆ Cáncer confirmado. Se caracterizará por tener un nódulo tiroideo no funcional, generalmente con perfil hormonal tiroideo normal. El MIBI mostrará captación intensa de la molécula dentro del nódulo. La BAAF se informará dentro de la categoría de maligno y la causa del nódulo en este grupo será cáncer folicular, papilar, medular, anaplásico, linfoma o metastásis. Se sugiere que ante una BAAF positiva a malignidad solicitar calcitonina sérica ante la posibilidad de cáncer medular.

### **Tumor folicular**

Se le define al nódulo tiroideo funcional o no funcional con perfil tiroideo normal o con hipertiroidismo, con BAAF dentro de la categoría de indeterminado o imposibilidad de diferenciar entre benigno y maligno. La causa del nódulo en este grupo es: cáncer folicular, adenoma folicular, bocio coloide con imagen citológica (hipercelularidad) y poco o mínimo coloide. La frecuencia de presentación de la lesión o tumor folicular se informa entre el 5 al 29%. De estos del 1 al 20% serán malignos. En México se tiene una frecuencia del 10.6% siendo de un 15.4% malignos. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica establecerá el diagnóstico definitivo.

## **4. EL PAPEL DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NÓDULO TIROIDEO**

La gammagrafía es un estudio de imagen donde se muestra la distribución de un isótopo radiactivo en la glándula tiroidea. Se trata de un examen funcional y morfológico de la glándula donde se observa la forma y la topografía del parénquima que capta el isótopo. <sup>(53)</sup>.

Se practica ambulatoriamente sin necesidad de estar en ayunas, 20 a 30 minutos tras la inyección del trazador para el <sup>99m</sup>Tc, o bien a las 4 y 24 horas tras la aplicación de <sup>131</sup>I.

La valoración de la glándula tiroidea mediante la utilización de diversos materiales radioactivos y/o moléculas marcadas con tecnecio-99- metaestable (<sup>99m</sup>Tc), talio (<sup>201</sup>Tl), yodo (<sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I); proporciona información cuantitativa y/o cualitativa in vivo sobre la fisiología/bioquímica (valoración morfológica/funcional) de dicha glándula. <sup>(28)</sup>.

La valoración con <sup>99m</sup>Tc o con <sup>123</sup>I permite conocer la morfología y la situación anatómica de la glándula, estimar el volumen de tejido tiroideo funcional, y estimar la función del o los nódulos.

La Valoración con <sup>131</sup>I, permite obtener información cuantitativa (ejemplo, porcentaje de captación a las 5,24 y 96 horas) que manifiesta el estado funcional de la glándula. Importante en caso de que el paciente con hiperfunción tiroidea y/o nódulos funcionales vaya a ser tratado con <sup>131</sup>I posteriormente. Calcular las dosis terapéuticas de <sup>131</sup>I <sup>(28,53)</sup>.

El resultado de la gammagrafía se clasifica en dos categorías: nódulo tiroideo funcional y nódulo tiroideo no funcional. <sup>(13)</sup>.

Nódulo tiroideo funcional. Cuando un nódulo capta <sup>99m</sup>Tc, <sup>131</sup>I, o <sup>123</sup>I en igual intensidad que el resto del tejido tiroideo, recibe el nombre de normocaptante. Si capta en mayor intensidad al resto del tejido tiroideo recibe el nombre de hipercaptante, si el nódulo es hipercaptante y el resto de la glándula no capta se denomina nódulo funcional autónomo (resultado de producción hormonal por el nódulo fuera del eje hipotálamo- hipofisario que inhibe la producción de TSH y secundariamente al resto de la glándula). Ante estos hallazgos la posibilidad de neoplasia es de 0.1-0.5 %

Nódulo tiroideo no funcional. Cuando un nódulo tiroideo capta menos Tc-99m, I-131 o I-123 que el resto de la glándula se denomina hipocaptante, cuando no capta el trazador se denomina no captante. Ochenta por ciento a 90% de los nódulos tiroideos calorados con estos trazadores serán hipocaptantes y entre el 6% y el 30% de éstos serán malignos. El término de nódulo frío es obsoleto.

El método centellográfico estándar utiliza tanto rastreos con I-123 o con 99mTc-Perfecnetato; sin embargo, ya que el 5-15% de los nódulos que son fríos en el rastreo con 99mTc-Perfecnetato son malignos, el valor del diagnóstico diferencial por éste método es bajo <sup>(27)</sup>.

Una vez analizado todo el espectro del carcinoma bien diferenciado de tiroides, así como el abordaje integral del nódulo tiroideo, entonces ponemos en tela de juicio al MIBI, con el siguiente cuestionamiento:

¿Cuál es el papel del MIBI en la decisión terapéutica en el nódulo tiroideo?

Como se describió previamente, cuando un resultado de BAAF cae dentro de la categoría de indeterminado en un nódulo tiroideo, y con un gammagrama con Tc-99m reportado como no funcional, estamos ante la disyuntiva de si el nódulo en cuestión es maligno o benigno. Para evitar una cirugía con sus potenciales complicaciones que invariablemente nos conducirá hacia el diagnóstico definitivo, la literatura reporta que el MIBI es útil para descartar malignidad en el nódulo. Sin embargo, los resultados publicados por varios autores son con tendencia contradictoria.

En 1989 el MIBI (Tc-99m-metoxi-isobutil-isonitrilo) fue introducido como un agente de perfusión miocárdica, pero subsecuentemente se demostró que se acumulaba en una variedad de tumores <sup>(32)</sup>.

El MIBI es un agente catiónico lipofílico y su captación tisular involucra difusión pasiva a través del plasma y membranas mitocondriales. En equilibrio, la concentración de la molécula depende de fuertes potenciales negativos transmembrana hacia la matriz intramitocondrial <sup>(33,34)</sup>. La concentración de MIBI en la glándula tiroides normal no parece ser dependiente de las concentraciones séricas de TSH <sup>(35,36)</sup>.

El MIBI muestra mejores características por imagen que el Talio y libera una menor dosis de radiación que éste último. Por esta razón se ha utilizado ampliamente en los rastreos tumorales <sup>(37,38,39)</sup>.

El rastreo con 99mTc-MIBI tiene un papel importante en la detección de carcinoma de mama porque la certeza diagnóstica es más alta que la mastografía convencional <sup>(40,41)</sup>.

En un reporte de Mezosi y cols. <sup>(28)</sup> donde se utilizó el rastreo centellográfico con TI-201, encontró que tanto los adenomas benignos como el nódulo maligno acumuló de igual forma TI-201, por lo que no pudo diferenciar entre nódulo benigno y maligno con este material radioactivo. Estos resultados de alta sensibilidad pero baja especificidad con el talio fue reportada también por otros autores <sup>(29,30,31)</sup>.

En un estudio de Foldes y cols. <sup>(42)</sup> encontró que la acumulación de MIBI no fue específica para neoplasia tiroidea. En un estudio que se realizó en una zona endémica de bocio <sup>(43)</sup>. Se concluyó que un resultado positivo de MIBI se asoció con un resultado de adenoma tiroideo que de tumor maligno. Otros autores han notado un beneficio diagnóstico particular para la identificación de tumor de células de Hürthle utilizando un rastreo centellográfico de doble fase, ya que en ésta variedad histológica y no en las otras, presenta captación persistente en el trazador <sup>(44,45)</sup>. Otro estudio reportó que la centellografía con MIBI puede ser de utilidad en la evaluación preoperatoria en pacientes con nódulos fríos <sup>(43)</sup>.

Otros estudios centellográficos que han utilizado el 99mTc-Tetrofosmin, han obtenido resultados similares a los reportados con el rastreo con MIBI <sup>(46,47)</sup>.

Según el consenso de Nódulo Tiroideo en México, reporta que el valor diagnóstico del MIBI para cáncer en el nódulo tiroideo no funcional tiene un 93% de sensibilidad, 63% de especificidad y un valor predictivo negativo del 100%.

Las lesiones neoplásicas, los adenomas foliculares y las tiroiditis captan a estos compuestos por lo que el diagnóstico diferencial entre los mismos no es posible.

En conclusión, la utilidad del MIBI será ante una BAAF indeterminada en un nódulo no funcional. Si el MIBI es negativo, la posibilidad de cáncer es cero <sup>(13)</sup>. No obstante, los informes de la literatura concuerda con que no es posible realizar el diagnóstico diferencial entre lesiones tiroideas benignas y malignas con MIBI.

## JUSTIFICACIÓN

La evaluación del nódulo tiroideo único no funcional, sin lugar a dudas debe tener un objetivo muy claro, conocer la naturaleza del mismo y con base en esto decidir si el tratamiento a seguir. Si se trata de cáncer, la cirugía ofrecerá la mejor elección.

Sin embargo, existen condiciones clínicas especiales como los pacientes con nódulos tiroideos pequeños asintomáticos y pacientes en quienes los nódulos fueron clasificados como indeterminados por la BAAF (neoplasias foliculares, criterios citológicos insuficientes). En estos casos, el paciente deberá ser sometido a cirugía con fines diagnósticos, y simultáneamente terapéuticos en caso de ser carcinoma. Sin embargo si se trata de una lesión benigna se habrá expuesto innecesariamente al paciente a un riesgo quirúrgico.

Por otra parte, ante una BAAF indeterminada deberá de realizarse estudio trans-operatorio. Pero debido a que el ETO, aunque tiene una baja tasa de falsos positivos, no debemos olvidar la poca utilidad en caso de neoplasias foliculares. Ante un ETO diferido, o no concluyente, es preferible realizar la cirugía mínima y esperar el estudio histopatológico definitivo. Una segunda intervención por cáncer no modifica el pronóstico.

En muchos de los casos es prácticamente imposible diferenciar entre tejido neoplásico y tejido benigno mediante métodos convencionales de imagen. Los informes en la literatura concuerdan que no es posible realizar el diagnóstico diferencial entre lesiones tiroideas benignas y malignas con MIBI y parece que la conclusión es que el MIBI tiene una muy alta sensibilidad pero muy baja especificidad para este fin, debido a que existe una variedad de lesiones benignas que concentran ávidamente a la molécula. La captación de MIBI en un nódulo tiroideo no es específica para cáncer.

El motivo de realizar este proyecto de investigación es el de establecer la frecuencia de la ausencia de captación de MIBI en los nódulos tiroideos neoplásicos y las posibles implicaciones de esta incidencia en la complementación diagnóstica y terapéutica del paciente con nódulo tiroideo no funcional en los pacientes del servicio de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la capacidad de la gammagrafía tiroidea con 99mTc-MIBI en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas versus malignas en pacientes con nódulos tiroideos resecados quirúrgicamente.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Conocer la sensibilidad del 99mTc- MIBI
2. Conocer la especificidad del 99mTc- MIBI
3. Conocer el valor predictivo positivo del 99mTc-MIBI
4. Conocer el valor predictivo negativo del 99mTc-MIBI

## MATERIAL Y METODOS

### **Diseño del estudio:**

Estudio de revisión de casos, de tipo retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

### **Universo de trabajo:**

Pacientes con diagnóstico de Nódulo tiroideo que fueron protocolizados, y que se les realizó rastreo gammagráfico con MIBI y que posteriormente fueron tratados quirúrgicamente en el Hospital de Oncología, servicio de Cabeza y Cuello, en el periodo comprendido entre Junio del 2005 al 30 de Junio del 2006.

Un grupo fue dividido en dos subgrupos dependiente de si el nódulo mostró captación de MIBI (MIBI positivo) o si no lo hizo (MIBI negativo). Los hallazgos gammagráficos fueron comparados con el resultado histopatológico definitivo de las piezas quirúrgicas

### **Análisis estadístico:**

Se utilizó la tabla de contingencia.

La sensibilidad se definió como  $VP/(VP+FN)$ .

La especificidad se definió como  $VN/(VN+FP)$ .

El valor predictivo positivo se definió como  $VP/(VP + FP)$

El valor predictivo negativo se definió como  $VN/(VN + FN)$

Donde VP = verdadero positivo

FN = Falso negativo

VN = Verdadero negativo

FP = Falso positivo.

Las gammagrafías tiroideas con MIBI se realizaron en proyección anterior de cuello con el paciente sentado frente a la gamma-cámara, el cuello en extensión y su mentón tocando ligeramente el colimador. Las imágenes se obtuvieron en la misma posición a los 10-15 minutos (imágenes iniciales) y a los 120 minutos (imágenes tardías) de la administración endovenosa de 296-370 MBq (8-10 mCi) de Tc-99m- MIBI con una gamma-cámara Siemens Orbiter equipada con colimador para energía baja de ultra alta resolución en proyección anterior del cuello, durante 10 minutos con una ventana del 20% centrada en 140 KeV y con una matriz de 256 x 256 en modo word y "zoom" digital de 2.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 51 pacientes de forma consecutiva, correspondiendo a 11 hombres (20 %) y 40 mujeres (80%). La edad promedio fue de 54 años (rango 22-80 años).

Se encontró un nódulo en un sólo lóbulo en 46 casos (87%), y en ambos lóbulos en 5 casos (13%).

La función tiroidea se encontró normal en el 98% de los pacientes, con niveles de TSH promedio de 5.13  $\mu$  I /L.

Los niveles de tiroglobulina variaron entre menos de 2.5 en 12 pacientes (24.5%), 2.6 a 50 en 12 pacientes (24.5%) de 51 a 200 en 12 pacientes (24.5%) y mayor de 200 en 13 pacientes (26.5%).

Los resultados de la BAAF fueron los siguientes: en 9 casos (17.6%) la BAAF no fue útil, 12 casos (23.5%) se reportó cáncer, 10 casos que equivalen al (19.6%) se reportó benigno y finalmente 11 casos (21.6%) el reporte fue de indeterminado. La sensibilidad de la BAAF para determinar cáncer fue del 81.8%. La especificidad del 72.7%, el valor predictivo positivo del 75% y el valor predictivo negativo del 80%.

En todos los casos se les realizó estudio trans-operatorio, cuyos resultados fueron los siguientes: Se reportó cáncer en 15 casos (29.4%), benigno en 26 casos (51%) y en 10 casos (19.6%) el resultado fue indeterminado.

El reporte histopatológico mostró lesiones benignas en 33 de los 51 casos (65%), y carcinoma en 18 casos (35%).

De los casos reportados como benignos se reportó: adenoma en 11 casos; (21.6), Hashimoto en 1 caso (2.0%), Tiroiditis en 5 casos (9.8%) e hiperplasia en 16 casos; (31.4%).

De los 18 casos reportados como carcinoma 16 casos fueron carcinoma papilar y sólo 2 casos carcinoma folicular.

En 28 casos (52.8%) se les realizó hemitiroidectomía; 22 casos (41.5%) tiroidectomía total y sólo una tiroidectomía subtotal; (1.9%).

Los resultados del MIBI se describen en la tabla 10. La captación de MIBI fue positiva en 22 casos (43%), y 29 casos se reportaron como no captantes o negativa (57%).

De los 22 casos reportados como cáncer en el diagnóstico histopatológico definitivo, el MIBI fue positivo en 15 casos y en 7 fue negativo.

De los 29 casos reportados como benignos, el MIBI fue positivo en 3 casos y negativo en 26.

La sensibilidad del MIBI fue del 83.3%. La especificidad del 78.8%, el valor predictivo positivo del 68.2% y el valor predictivo negativo del 89.7%.

## DISCUSIÓN

Un nódulo tiroideo es una condición clínica caracterizada por crecimiento localizado, único o múltiple, en la glándula tiroidea <sup>(13)</sup>.

En México, un estudio del Centro Médico La Raza, en 100 autopsias consecutivas, se demostró una frecuencia de 33% de nódulo tiroideo y 3% de carcinoma <sup>(13)</sup>. En el Hospital General de México, se estudiaron 625 pacientes con presentación clínica de nódulo tiroideo, con una proporción mujer/hombre de 13.8:1. <sup>(13)</sup>.

Existen dos puntos de particular importancia en la evaluación de un nódulo tiroideo: su histología y su función. En la mayoría de los casos, el interés principal se centra en conocer la naturaleza histológica del nódulo, ya que de ésta depende su manejo.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de un nódulo, es recomendada como la primera prueba diagnóstica en un paciente clínicamente eutiroideo antes de realizar cualquier método de imagen <sup>(3)</sup>. Es un método de fácil realización, económico y accesible. Aunque la BAAF es una prueba altamente sensible – particularmente en cáncer papilar, medular y anaplásico – con una sensibilidad del 85-95%, algunas ocasiones se obtienen resultados falsos negativos <sup>(22)</sup>. En contraste, la BAAF es mucho menos capaz de discriminar entre carcinoma folicular y de células de Hürthle de un adenoma benigno, debido a que los criterios diagnósticos de estas variedades malignas requieren de demostrar invasión vascular o capsular, con reportes de no concluyentes del 15-20% <sup>(23)</sup>. Aquellos nódulos que tienen abundante cantidad de células foliculares con poco o nada de coloide serán prácticamente imposible de categorizar como benigno o maligno en base a una BAAF. Por lo tanto será necesaria una biopsia quirúrgica, porque cerca del 20% todas las lesiones serán carcinoma folicular <sup>(24)</sup>.

La valoración del nódulo tiroideo mediante la utilización de diversos materiales radioactivos y/o moléculas marcadas con tecnecio-99- metaestable (Tc-99m), talio (Tl-201), yodo (I-123, I-131); proporciona información cuantitativa y/o cualitativa in vivo sobre la fisiología/bioquímica (valoración morfológica/funcional) de dicha glándula. <sup>(28)</sup>. La valoración con Tc-99m o con I-123 permite conocer la morfología y la situación anatómica de la glándula, estimar el volumen de tejido tiroideo funcional, y estimar la función del o los nódulos. Sin embargo, existen condiciones clínicas especiales en aquellos pacientes asintomáticos con un nódulo tiroideo, sin factores de riesgo para neoplasia y en donde el resultado de la BAAF se categoriza como indeterminado, con un gammagrama con Tc-99m reportado como hipocaptante. Bajo este tenor, y para evitar una hemitiroidectomía, con los potenciales riesgos que conlleva ésta, diversos autores han reportado la utilidad del MIBI para demostrar que un nódulo sin actividad metabólica será de características benignas <sup>(13)</sup>.

En 1989 el MIBI fue introducido como un agente de perfusión miocárdica y posteriormente se demostró que se acumulaba en una gran variedad de tumores incluyendo el de tiroides. Desde entonces el MIBI ha surgido como un método de diagnóstico diferencial en el nódulo tiroideo. Sin embargo los reportes publicados por varios centros oncológicos y de medicina nuclear han sido contradictorios.

De acuerdo con un estudio realizado por Foldes y colaboradores <sup>(42)</sup> reportaron que la acumulación del MIBI no fue específica para las enfermedades malignas del tiroides. En otro estudio realizado en un área

endémica de bocio <sup>(43)</sup>, también concluyeron que un MIBI positivo indicaba más frecuentemente adenoma que carcinoma.

Otros autores <sup>(44, 45)</sup> han observado un beneficio particular en la identificación de carcinoma de células de Hürthle usando una fase dual de centellografía ya que estas neoplasias tienen la característica de persistir una captación elevada en el trazador. En un análisis de Mezosi y colaboradores <sup>(28)</sup> donde analizaron el papel del MIBI en el diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos concluyeron que el valor predictivo del MIBI fue del 43%, este autor concluye que el MIBI no es un método de diagnóstico útil para diferenciar nódulos tiroideos no neoplásicos del carcinoma.

En México, Martínez y colaboradores <sup>(55)</sup> del Hospital Infantil en conjunto con la clínica de tiroides del Hospital General estudiaron a un total de 64 pacientes con nódulo tiroideo a los cuales se les realizó MIBI para diferenciar lesiones benignas contra malignas. Este autor reportó que el MIBI tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%, por lo que concluyen que la captación del MIBI en el nódulo tiroideo es capaz de diferenciar entre tejido maligno y tejido benigno de la glándula tiroides.

En otro estudio de Hurtado y colaboradores <sup>(56)</sup> donde se analizaron 26 casos y utilizando el MIBI como valor diagnóstico encontraron una sensibilidad del 100%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 66% y un valor predictivo negativo del 100%, es decir, todo nódulo tiroideo que no concentro MIBI fue benigno.

Nuestros resultados indican que de los 22 casos encontrados como carcinoma, el MIBI fue positivo en 15 casos y 7 fueron negativos.

De los 29 casos reportados como benignos, el MIBI fue positivo en 3 casos y negativo en 26.

La sensibilidad del MIBI fue del 83.3%. La especificidad del 78.8%, el valor predictivo positivo del 68.2% y el valor predictivo negativo del 89.7%. Es decir, de cada 10 nódulos cuyo MIBI fue negativo, 9 fueron benignos. Por lo tanto el MIBI es un método de diagnóstico de imagen capaz de diferenciar entre lesiones benignas y carcinoma en pacientes con nódulo tiroideo.

A pesar de estos resultados, y aunque el futuro es prometedor en la evolución de los estudios de imagen del nódulo tiroideo como la inmuno-spect con 99mTc-ior egf/r3 que son anticuerpos monoclonales, y el PET-CT que han obtenido resultados relativamente alentadores de acuerdo a lo publicado en el III consenso interdisciplinario Onco PET-FDG <sup>(54)</sup>; hasta la fecha el estándar de diagnóstico del nódulo tiroideo sigue siendo la BAAF, que en nuestro hospital tiene una sensibilidad de cerca del 90%.

## **CONCLUSIONES**

Se concluye que la mayor utilidad del MIBI es ante un paciente con un nódulo tiroideo, con reporte de BAAF categorizada como indeterminada y cuyo gammagrama con Tc-99m demostrará hipocaptación. Si el MIBI es negativo la posibilidad de cáncer en dicho nódulo es de cero.

En un grupo selecto de pacientes cuyo nódulo es hipocaptante, BAAF indeterminada, MIBI negativo, y no existan factores adversos para neoplasia, se podrá dejar en vigilancia dicho nódulo, evitando así la cirugía y sus potenciales complicaciones.

## TABLAS

TABLA 1. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

|   |   |
|---|---|
| 1 | Mayor termogénesis y sudoración   |
| 2 | Mayor frecuencia y profundidad de la respiración  |
| 3 | Aumento del gasto cardiaco  |
| 4 | Aumento de la presión sistólica   |
| 5 | Mayor utilización de sustratos para la obtención de energía   |
| 6 | Papel fundamental en el desarrollo del sistema musculoesquelético, los dientes, la epidermis y el sistema nervioso central. |

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE RIESGO ACORDE AL AGES/MACIS/MSKCC

| <b>AGES</b>  | N = 169 | %    | Riesgo     |
|--------------|---------|------|------------|
| 0 a 3.99     | 100     | 59   | Bajo       |
| 4 o >        | 69      | 41   | Alto       |
| <b>MACIS</b> | N = 168 |      |            |
| 0 a 5.99     | 81      | 48   | Bajo       |
| 6 o >        | 87      | 52   | Alto       |
| <b>MSKCC</b> | N = 180 |      |            |
|              | 33      | 18.3 | Bajo       |
|              | 65      | 36   | Intermedio |
|              | 82      | 45.6 | Alto       |

**TABLA3. INDCIACIONES PARA ADMINISTRAR I-131**

|    |   |
|----|---|
| 1. | Ablación de tejido tiroideo remanente posterior con tiroidectomía en pacientes que requieran seguimiento con rastreo y determinaciones seriadas de Tg (pacientes con alto riesgo) |
| 2. | Residual tumoral micro o macroscópico posterior a la cirugía  |
| 3. | Múltiples metástasis ganglionares cervicales  |
| 4. | Metástasis sistémicas que captan I-131  |

**TABLA 4. INDICACIONES DE RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES**

|    |   |
|----|---|
| 1. | Paciente con alto riesgo con tumor de alto riesgo |
| 2. | Tumor residual macroscópico posterior a cirugía   |
| 3. | Metástasis encefálicas y/u óseas                  |
| 4. | Invasión masiva de los tejidos blandos            |

**TABLA 5. CAUSAS BENIGNAS Y MALIGNAS DEL NÓDULO TIROIDEO**

| <b>BENIGNAS</b>         | <b>MALIGNAS</b>      |
|-------------------------|----------------------|
| Adenoma folicular       | Carcinoma papilar    |
| Bocio coloide nodular   | Carcinoma folicular  |
| Tiroiditis              | Carcinoma medular    |
| Hiperplasia adenomatosa | Carcinoma anaplásico |
|                         | Linfoma              |
|                         | Metástasis           |

**TABLA 6. SIGNOS Y SINTOMAS DEL NÓDULO TIROIDEO**

| <b>SINTOMAS</b> | <b>SIGNOS</b>   |
|-----------------|---|
| Dolor 21.7%     | Crecimiento rápido 56%  |
| Disfagia 27.3 % | Cambios dérmicos 0.3%   |
| Disfonía 7%     | Fijación a planos profundos 15%                                 |
| Disnea 7.7%     | Ganglios 4.7%   |
|                 | Bien limitados 96.3 %   |
|                 | Consistencia (blanda 25%, renitente 37%, dura 32%, pétreo 4.7%) |
|                 | Tamaño promedio 1.1 cm. (0.5 cm. -12 cm.)                       |

**TABLA 7. CATEGORIAS DE LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Benigno</b>              | Bocio coloide, bocio nodular, bocio con degeneración quística, nódulo hiperplásico, tiroiditis, patrón folicular no neoplásico.   |
| <b>Maligno</b>              | Carcinomas papilar, medular, anaplásico, linfomas y metastásico.  |
| <b>Indeterminado</b>        | Lesión folicular, patrón folicular neoplásico, nódulo hiperplásico con células de Hürtle, neoplasia de células de Hürtle (para determinar benignidad o malignidad de las lesiones mencionadas se requiere criterio histológico, no citológico) y muestra suficiente en cantidad y calidad pero con características citológicas limitadas. |
| <b>Muestra insuficiente</b> | Muestra mala en cantidad y/o calidad  |

**TABLA 8. RESULTADO DE BAAF**

|   |               | Frecuencia | Porcentaje |
|---|---------------|------------|------------|
| 1 | No realizado  | 9          | 17.6       |
| 2 | No útil       | 9          | 17.6       |
| 3 | Cáncer        | 12         | 23.5       |
| 4 | Benigno       | 10         | 19.6       |
| 5 | Indeterminado | 11         | 21.6       |
|   | Total         | 51         | 100.0      |

**TABLA 9. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO**

|   |               | Frecuencia | Porcentaje |
|---|---------------|------------|------------|
| 1 | Cáncer        | 15         | 28.3       |
| 2 | Benigno       | 26         | 49.1       |
| 3 | Indeterminado | 10         | 18.9       |
|   | Total         | 51         | 100.0      |

**TABLA 10. RESULTADOS DEL MIBI**

|    |                                | Frecuencia | Porcentaje |
|----|--------------------------------|------------|------------|
| 1. | Sin captación (negativo)       | 28         | 52.8       |
| 2. | Captación aumentada (positivo) | 23         | 43.4       |
|    | Total                          | 51         | 100.0      |

**TABLA 11. RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO**

|    |           | Frecuencia | Porcentaje |
|----|-----------|------------|------------|
| 1. | Carcinoma | 18         | 34.0       |
| 2. | benigno   | 33         | 62.3       |
|    | Total     | 51         | 100.0      |

**TABLA 12. VALORES DE CONTINGENCIA MIBI – RHP DEFINITIVO**

|                          |              |  | RESULTADO HP DEFINITIVO |              | Total |
|--------------------------|--------------|--|-------------------------|--------------|-------|
|                          |              |  | Positivo (+)            | Negativo (-) |       |
| <b>RESULTADO DE MIBI</b> | Positivo (+) |  | 15                      | 7            | 22    |
|                          | Negativo (-) |  | 3                       | 26           | 29    |
|                          | <b>TOTAL</b> |  | 18                      | 31           | 51    |

**Sensibilidad (83.3%).**

**Especificidad (78.8%)**

**VPP (68.2%)**

**VPN (89.7%)**

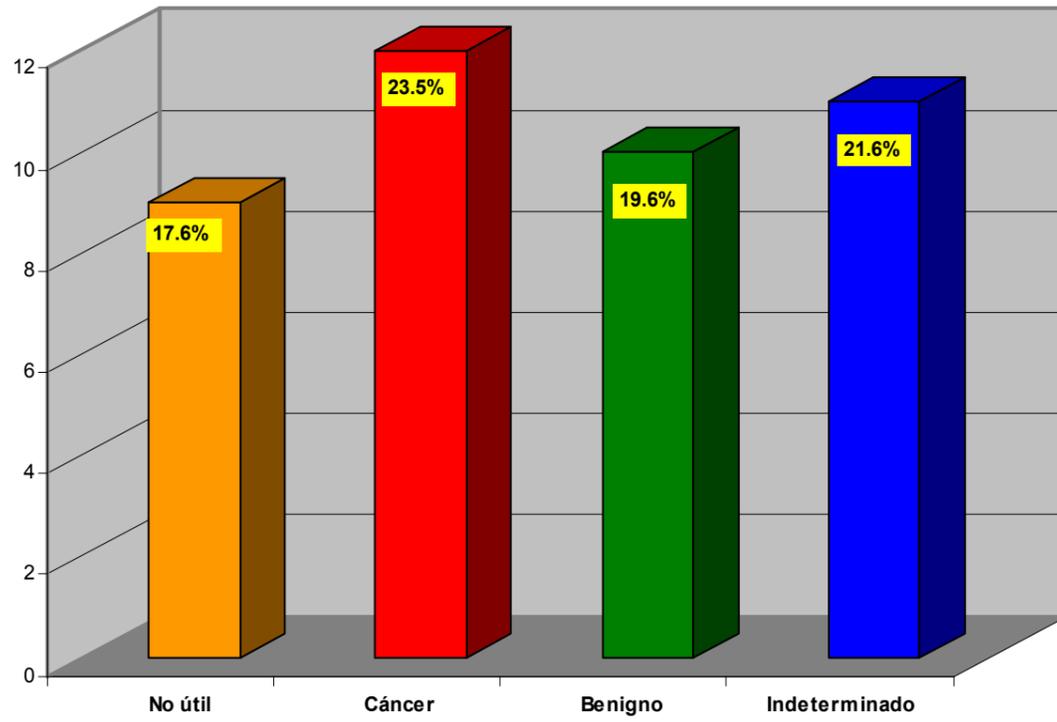
**TABLA 13. TIPO DE TIROIDECTOMIA**

|   |                        | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------------------|------------|------------|
| 1 | Hemitiroidectomia      | 28         | 52.8       |
| 2 | Tiroidectomía total    | 22         | 41.5       |
| 3 | Tiroidectomía subtotal | 1          | 1.9        |
|   | Total                  | 51         | 100.0      |

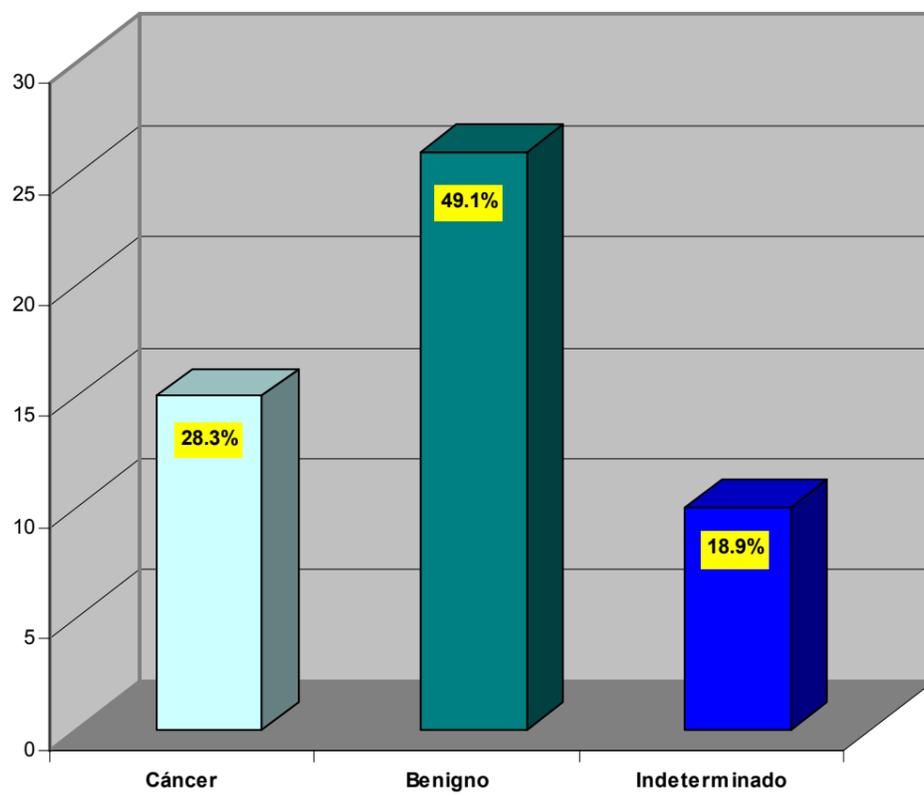
**TABLA 14. RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DE LOS CASOS BENIGNOS**

|   |             | Frecuencia | Porcentaje |
|---|-------------|------------|------------|
| 1 | Adenoma     | 11         | 21.6       |
| 2 | Hashimoto   | 1          | 2.0        |
| 3 | Tiroiditis  | 5          | 9.8        |
| 4 | Hiperplasia | 16         | 31.4       |
|   | Total       | 33         | 100.0      |

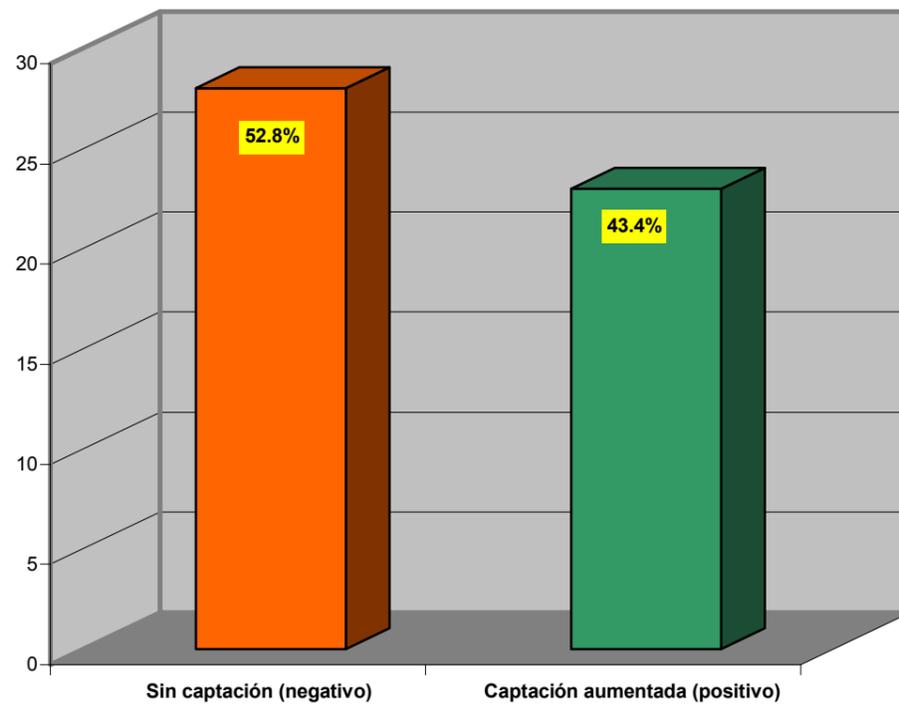
GRÁFICA 1. RESULTADOS DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA



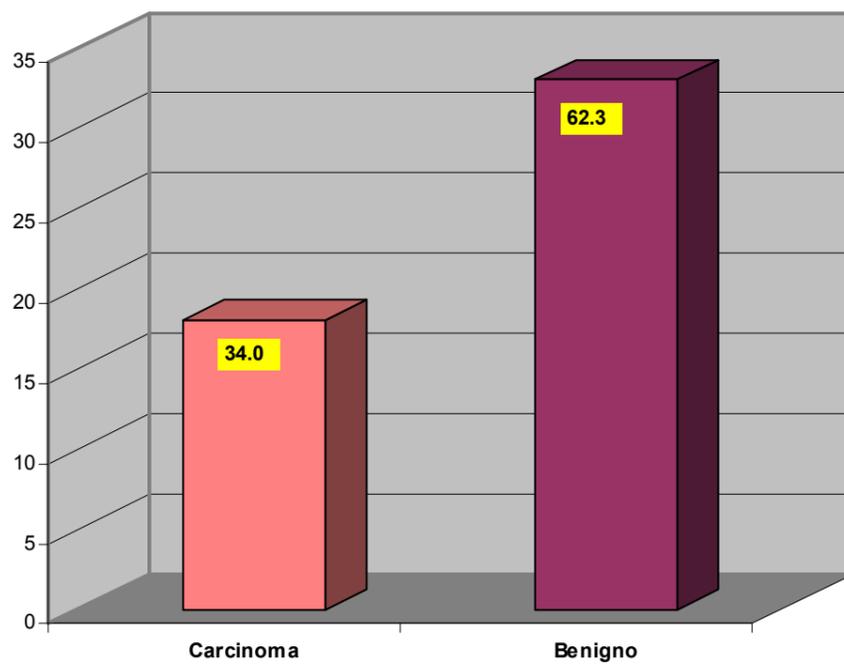
GRÁFICA 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSOPERATORIO



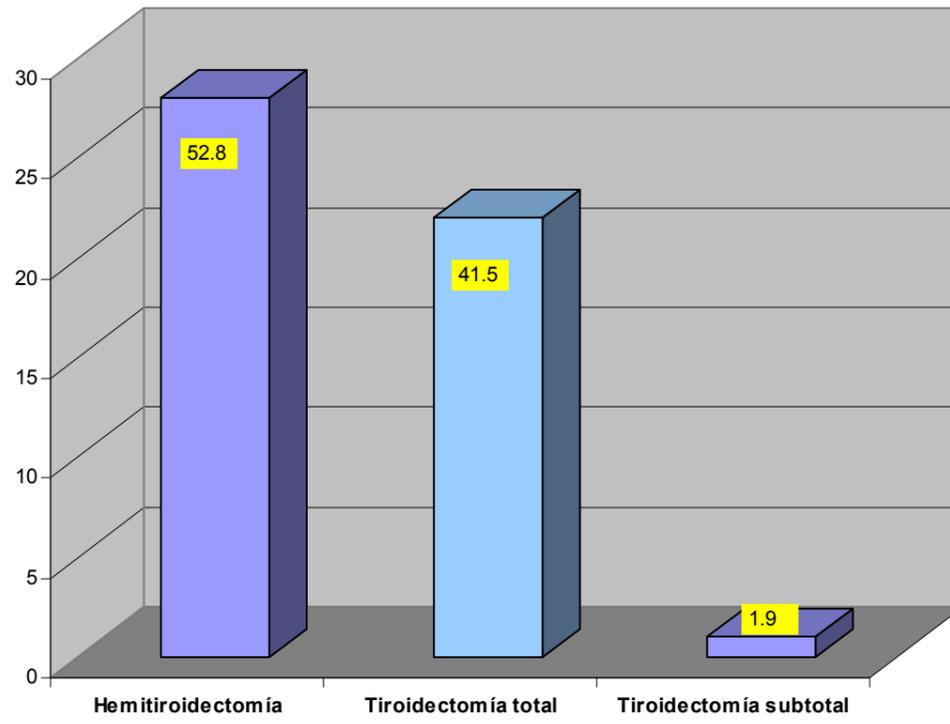
GRÁFICA 3. RESULTADOS DEL MIBI



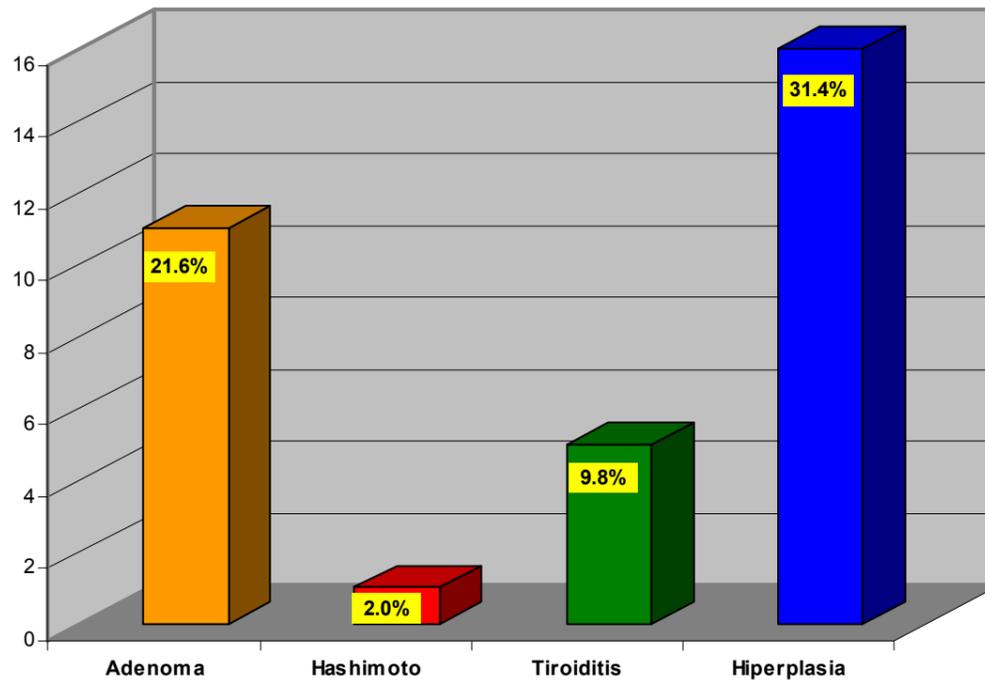
GRÁFICA 4. RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO



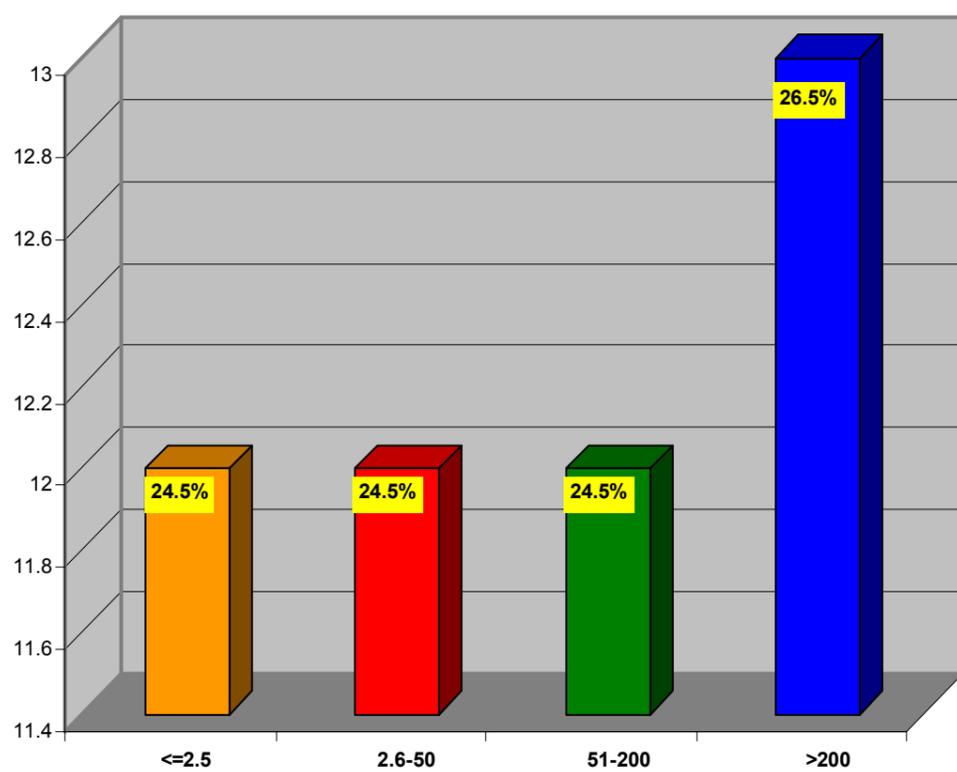
GRÁFICA 5. TIPO DE TIROIDECTOMIA REALIZADA



GRÁFICA 6. RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DE LOS CASOS BENIGNOS



GRÁFICA 7. NIVELES DE TIROGLOBULINA



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallegos HJF. Terapéutica actual del cáncer bien diferenciado de tiroides. Acta médica grupo Angeles. Vol. 1 (3), Jul-Sep 2003:163-165.
2. Shah JP, Loree TR, Dharker D. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg 1992; 164: 658-61.
3. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Samaan N, eds. Endocrine Tumors. Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1993:278-333.
4. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994;154:1838 -1840.
5. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. Radiant Res 1995; 141:259-277.
6. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4020- 4027.
7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/cors/1975\\_2001/,2004](http://seer.cancer.gov/cors/1975_2001/,2004).
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106-130.
9. Gloeckler Ries LA, Reichman Me, Lewis DR, et al, Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist 2003; 8(6):541-552.
10. Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. J Adolesc Health 2003; 32: 405-415.
11. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the United States, 1985-1995. Cancer 1998;83: 2638-2648.
12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97:418-428.
13. Basurto EK. Nódulo tiroideo, consenso 2001. Cirujano General Vol. 24(1) 2002:76-83.
14. Rodríguez CS, Labastida AS, Cortés AH, López GJ, Barroso BS. Tratamiento racional del cáncer diferenciado de tiroides mediante asignación de grupo de riesgo. Cir Ciruj 2002; 70: 232-238.
15. Rodríguez Cuevas SA, Labastida AS, Rodríguez ME, Reyes CJM. Papillary thyroid cancer in Mexico: analisis of 409 cases. Head & Neck 1993;15 : 537-545.
16. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: Finding a needle in the haystack (editorial). Am J Med 1992; 93: 359-362.
17. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, et al. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med 1990; 150: 113-116.
18. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. J Ultrasound Med 2003;22: 1083 -1090.
19. Henry JF, Denizot A, Puccini M, et al. Early diagnosis of sporadic medullary cancer of the thyroid: Contribution of routine calcitonin assay. Presse Med 1996; 25:1583 -1588.

20. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Inter Med* 1996;156:2165 -2172.
21. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules:prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001; 136 (3): 334 -337.
22. Yeh MW, Demicarn O, Ituarte P, et al. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004;14(3):207-215.
23. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993;59:415-419.
24. Mazzaferri EL, Thyroid cancer in thyroid nodules: Finding a needle in the haystack (editorial). *Am J Med* 1992;93:359-362.
25. Gallegos-Hernández JF, Flores R. Martínez H. La disección radical de cuello. Indicaciones, extensión y radicalidad. *Cir Ciruj* 2002;1:18-24.
26. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair análisis. *Head and Neck* 1996; 18: 127-32.
27. Sisson J. Selection of the optimal scanning agent for thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7:295-302.
28. Harada T, Ito Y, Shimaoka K, et al. Clinical evaluation of 201-thallium-chloride scan for thyroid nodule. *Eur J Nucl Med* 1980;5:125-130.
29. Derebeck E, Biberoglu S, Kut O, Yesil S, Saydam S, Yilmaz M, Yenici O, Igci E, Gokce O, Canda S, Büyükgebiz A, Dogan AS, Durak H. Early and delayed thallium-201 scintigraphy in uptake and perfusion. *Eur J Nucl Med* 1996;23:504-510.
30. El-Desouki M. TI-201 thyroid imaging in differentiating benign from malignant thyroid nodules. *Clin Nucl Med* 1991;16:425-430.
31. Ochi H, Sawa H, Fukuda T, et al. Thallium-201 chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules. *Cancer* 1982;50:236-240.
32. Sundram F.X, Mack P. Evaluation of thyroid nodules for malignancy using 99m-Tc-sestamibi. *Nucl Med Commun* 1995;16:687-693.
33. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxy-isobutylisonitrile) Technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990;31:1646-53.
34. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium 99m agents. *Semin Nucl Med* 1991;21:173-81.
35. Alonso O, Mut F, Lago G, Aznarez A, Nuñez M, Canepa J et al. 99Tc(m)-MIBI scanning of the thyroid gland in patients with markedly decreased pertechnetate uptake. *Nucl Med Commun* 1998; 19:257-61.
36. Muller SP, Piotrowsky B, Guth-Tougelides B, Reiners C. Tc-99m MIBI and TI-201 uptake in thyroid carcinoma (Abstract). *J Nucl Med* 1988;29:854.
37. Dadparvar S, Chevres A, Tulschinsky M, Krishna-Badrinath L, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of technetium-99 m metrhosyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyrolobulin quantitation. *Eur J Nucl Med* 1995;22: 1330-1338.
38. Nakahara H, Nouguchi S, Murakami N, Hoshi H, Jinnouchi S, Nagamachi S, Ohnishi T, Futami S, Flores LG, Watanabe L. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy copared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumours. *J Nucl Med* 1996;37:901-904.

39. Yen TC, Lin HD, Lee Ch, Chang SL, Yeh SH. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosis metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med* 1994;21:980-983.
40. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperriere J. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36:1758-1765.
41. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, Jackson B, Klein S. Technetium-99m-sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. *J Nucl Med* 1995;36:1784-1789.
42. Földes I, Lévy A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m-pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med* 1993;20:330-331.
43. Alonso O, Lago G, Mut F, Hermida JC, Nunez M De-Palma G, Touya E. Thyroid imaging with Tc99m MIBI in patients with solitary cold nodules on pertechnetate imaging. *Cin Nucl Med* 1996;21:363-367.
44. Vattimo A, Bertelli P, Cintorino M, Burrioni L, Volterrani D, Vella A. Identification of Hürthle cell tumour by single-injection, double-phase scintigraphy with technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1995;36:778-782.
45. Vattimo A, Bertelli P, Cintorino M, Burrioni L, Volterrani D, Vella A, Lazzi S. Hürthle cell tumour dwelling in hot thyroid nodules: preoperative detection with the technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:822-825.
46. Klain M, Maurea S, Cuocolo A, Colao A, Marzano L, Lombardi G, Salvatore M. Technetium-99m tetrofosmin imaging in thyroid diseases: comparison with Tc-99m-pertechnetate, thallium-201 and Tc-99m-metoxisobutylisonitrile scans. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1568-1574.
47. Crile G Jr. Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1953;138:33-38.
48. Hay ID, Grant Cs, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobal resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-1095.
49. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-1058.
50. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953.
51. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC thyroid cooperative group. *Eur J Cancer* 1979;15:1033-1041.
52. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-1041.
53. Gunwald F, Schoumburg A, Berder H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, Palmedo H, Ruhlmann J, Kozak B, Biersack HJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(3):312-19.
54. Altamirano La, Estrada SG, Carreras DJ. PET y PET/CT en Oncología. Tomografía por Emisión de Positrones en Oncología. Ed. Intersistemas editores, 1ra, México. 2005:31-43.

55. Martínez DC, Hurtado LM, Martínez DI, Arellano MS, Torres AE, et al. La ausencia de captación de Tc-99m-MIBI descarta la presencia de tejido neoplásico en pacientes con nódulo tiroideo único no funcional. *Cir Gen* 2002; 24(3): 179-183.
56. Hurtado LM, Martínez DC, Arellano MS, Torres AE, Duarte TM. Evaluación metabólica del nódulo tiroideo quístico. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003; 11(4): 162-165.