

## Papel de la tomografía por emisión de positrones en el cáncer diferenciado de tiroides

J.R. DOMÍNGUEZ-ESCRIBANO, F.J. POMARES  
Y L. LÓPEZ-PENABAD

*Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario  
de San Juan. Alicante. España.*

### ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Functional and methodological features of positron emission tomography (PET) are described, with special emphasis on the fluorine-18-fluorodesoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) isotope and its applications in the follow-up of differentiated thyroid cancer (DTC). According to the medical literature, the main role of <sup>18</sup>FDG-PET is to detect DTC recurrences in patients with negative <sup>131</sup>I scanning and elevated thyroglobulin levels. The hypothetical advantages of rTSH treatment prior to <sup>18</sup>FDG-PET, and of combined computed tomography (CT)/FDG-PET imaging in the detection of recurrences are examined. The possible value of <sup>18</sup>FDG-PET in the evaluation of thyroid nodules, and of PET in the evaluation of thyroid incidentaloma, are discussed.

*Key words:* Positron emission tomography (PET). Thyroid differentiated cancer. Fluorodesoxyglucose (FDG).

Se describen los fundamentos y metodología de la tomografía por emisión de positrones (PET), con especial hincapié en el isótopo 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) y su aplicación en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. De acuerdo con los datos recogidos en la bibliografía médica, la principal utilidad de la FDG-PET es detectar las recidivas tumorales posquirúrgicas del cáncer diferenciado de tiroides que cursan con rastreos gammagráficos con <sup>131</sup>I negativos y concentraciones elevadas de tiroglobulina sérica. Se comenta la posible mejoría del rendimiento de la FDG-PET mediante el estímulo previo con tirotropina humana recombinante y/o su combinación con la tomografía computarizada. Asimismo, se revisa la posible utilidad de la FDG-PET en el estudio de los nódulos tiroideos, y el incidentaloma tiroideo por PET.

*Palabras clave:* Tomografía por emisión de positrones (PET). Cáncer diferenciado de tiroides. 2-[<sup>18</sup>F] desoxi-D-glucosa (FDG).

### INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica que permite ofrecer información funcional, y en cierto modo morfológica, de determinados tejidos, que se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de ciertos radiofármacos de vida media muy corta que, tras ser administrados a los pacientes, se incorporan al tejido que se pretende evaluar.

Así, mientras técnicas radiológicas de uso frecuente, como la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM), etc., miden cambios anatómicos, la PET es capaz de detectar también cambios biológicos y moleculares que, en general, preceden a los cambios anatómicos mediante distintas tasas de captación de una determinada molécula marcada radiactivamente, dependiendo a su vez de la existencia de diferencias metabólicas en el tejido que se desea evaluar o de cambios en el flujo sanguíneo regional de la zona afectada.

La PET comenzó a desarrollarse a mediados de los años setenta; inicialmente se aplicó a la obtención de imágenes del metabolismo de la glucosa en el cerebro, primero de ratones y después en humanos. Sin embargo, posteriormente su desarrollo se ha orientado principalmente hacia el campo de la oncología, por razones de eficacia, seguridad y coste-efectividad en el diagnóstico y la evalua-

Correspondencia: Dr. J.R. Domínguez-Escribano.  
Hospital Universitario de San Juan.  
Ctra. Alicante-Valencia, km 7. 03550 San Juan. Alicante. España.

Manuscrito recibido el 1-2-2005; aceptado para su publicación el 14-2-2005.

ción de muchos procesos oncológicos. La primera vez que se publicó su utilidad en la detección de recidivas del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) fue en 1987, por Joensuu y Ahonen<sup>1</sup>.

De todas formas, a medida que se van describiendo nuevos radiotrazadores, la PET va incorporando nuevas aplicaciones en los más diversos tipos de enfermedades: cardiovasculares, metabólicas, neoplasias, detección temprana de trastornos cerebrales, evaluación de áreas de isquemia en múltiples tejidos, etc. Es muy probable que en un futuro próximo se produzca una enorme expansión de sus aplicaciones clínicas.

La PET llegó a España en 1995 y, aunque su desarrollo inicial ha sido lento, en los últimos 3 o 4 años está teniendo una gran expansión. En mayo de 2002, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud aprobó un documento de consenso que tutela tanto el uso de la 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), que es el radiofármaco emisor de positrones más utilizado en la actualidad, como la recogida de la información generada por su uso, en varias comunidades autónomas. Asimismo, aprobó una serie de indicaciones de la PET con FDG<sup>18</sup> (FDG-PET) entre las que se incluyen el CDT y el cáncer medular de tiroides recidivantes. Ello basándose en la acumulación de evidencias que demuestran que la FDG-PET modifica la estadificación tumoral en un número significativo de pacientes, lo que conduce en unos casos a un cambio de estrategia terapéutica, mientras que en otros evita la realización de técnicas invasivas. Ambos hechos sugieren que la FDG-PET puede resultar coste-efectiva.

## FUNDAMENTOS DE LA PET

La PET mide la emisión de positrones de un tejido. Para ello se utiliza un isótopo radiactivo que emite positrones, combinado químicamente con una molécula metabólicamente activa que, tras ser administrada a un sujeto vivo, generalmente por vía intravenosa, se concentra en el tejido que interesa transcurrido un lapso breve de tiempo; entonces se procede a medir la radiactividad generada mediante una gammacámara diseñada para PET (cámara PET dedicada).

La PET mide cambios que ocurren muy rápidamente, en cuestión de segundos, ya que la vida media de los isótopos utilizados en la PET es muy corta, y ello es precisamente porque su radiactividad decae al emitir positrones.

Después de recorrer unos pocos milímetros el positrón choca con un electrón y la colisión anula ambas partículas (electrón y positrón) transformándolas en energía (fotones). Concretamente, al chocar un electrón y un positrón se da el fenómeno denominado *aniquilación de pares*, por el que se produce la emisión de 2 fotones (rayos gamma) que tienen la misma energía (0,511 MeV) y misma dirección pero con sentidos opuestos. Los rayos gamma abandonan el cuerpo humano y pueden registrarse en una “cámara PET dedi-

**TABLA 1. Radionúclidos emisores de positrones más utilizados en la práctica clínica**

Radionúclido	Vida media (min)
Flúor-18 ( <sup>18</sup> F)	109,8
Carbono-11 ( <sup>11</sup> C)	20,3
Nitrógeno-13 ( <sup>13</sup> N)	10
Oxígeno-15 ( <sup>15</sup> O)	2,03
Bromo-75 ( <sup>75</sup> Br)	98

cada” que detecta fotones coincidentes (coincidencias verdaderas), discriminándolos de aquéllos sin su correspondiente par opuesto (coincidencias al azar), que corresponden a la radiación de fondo. A través de un modelo matemático computarizado, la información recogida es convertida en un dibujo cuantitativo tridimensional que refleja el mapa de la distribución del radiotrazador en el organismo.

A diferencia de las exploraciones que utilizan rayos X, como la radiografía simple o la TAC, o campos magnéticos o de radiofrecuencia como la RM, donde la radiación parte de un foco externo al paciente y lo atraviesa, en la PET la radiación es emitida por el propio paciente al exterior, y es registrada en una cámara externa que permite desarrollar las imágenes.

Teóricamente, la resolución de los tomógrafos actualmente disponibles para PET es de 3 a 4 mm, aunque en la práctica clínica probablemente sea algo menor, de 5 a 10 mm<sup>2</sup>.

La PET está estrechamente relacionada con la tomografía computarizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography* [SPECT]), que es una técnica desarrollada 10 a 20 años antes que la PET, en la que se utilizan isótopos de vida media más larga, lo que tiene la ventaja de que se pueden almacenar *in situ*, pero la SPECT sólo emite un fotón, su resolución es menor y, por tanto, proporciona imágenes menos detalladas. Una SPECT típica tiene una resolución de 9 × 9 × 9 mm. Las aplicaciones de la SPECT son similares a las de la PET, aunque no permite ver cambios funcionales rápidos.

Existen muchos radionúclidos emisores de positrones. Los más utilizados en la PET están reflejados en la tabla 1, donde se expone también cómo todos ellos tienen una vida media muy corta. Al igual que sus análogos naturales, son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas, por lo que pueden sustituirlos (<sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O) o ser fácilmente intercambiados (átomos de hidrógeno por <sup>18</sup>F), sin que se modifique su comportamiento metabólico.

Así, estos isótopos son incorporados a compuestos que son normalmente utilizados por el organismo, como glucosa, agua o amonio, y después inyectados en el organismo para su distribución en los tejidos que interesa evaluar.

Existe un gran número de radiotrazadores útiles para la PET. De hecho, la lista de éstos no ha hecho más que empezar. Es muy probable que en los próxi-

**TABLA 2. Radiofármacos utilizados en PET para evaluación de tumores y aspectos de la fisiopatología tumoral en que basan su acción**

Radiofármacos	Fisiopatología tumoral subyacente
FDG, <sup>11</sup> C-glucosa <sup>11</sup> C-metionina, <sup>11</sup> C-ACBC, <sup>11</sup> C-tirosina, <sup>18</sup> F-tirosina, <sup>11</sup> C-glutamato, <sup>13</sup> N-glutamato, <sup>11</sup> C-Glutamina, <sup>11</sup> C-aspartato, <sup>18</sup> F-dopa, <sup>18</sup> F-fluoroprolina	Aumento de la utilización de glucosa Aumento del transporte de aminoácidos y la síntesis proteínica
<sup>11</sup> C-timidina, <sup>18</sup> F-fluorodesoxiuridina <sup>15</sup> O-H <sub>2</sub> O, <sup>62</sup> Cu-PTSM, <sup>15</sup> O-CO <sub>2</sub> , <sup>13</sup> NH <sub>3</sub> <sup>18</sup> F-fluoromisonidazol	Aumento de la síntesis de ADN Aumento del flujo sanguíneo Hipoxia de células tumorales
<sup>11</sup> C-ácido aminoisobutírico, <sup>68</sup> Ga-EDTA, <sup>82</sup> Rb 5- <sup>18</sup> F-fluorouracilo, <sup>13</sup> N-cisplatino, <sup>11</sup> C-tezolomida <sup>11</sup> C-putrescina <sup>18</sup> F-fluoroestradiol	Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica Retención aumentada de agentes quimioterápicos Alteración del metabolismo de poliaminas
<sup>18</sup> F- anticuerpos monoclonales antitumorales	Aumento de receptores de membrana Aumento de la expresión de antígenos

FDG: fluorodesoxiglucosa; ACBC: ácido 1-aminociclobutanecarboxílico; PTSM: piruvaldehído-bis N4-metiltiosemicarbazona; EDTA: ácido etilendiamineta-traacético.

Adaptada de Gámez et al<sup>3</sup>.

mos años se incorporen a la práctica clínica nuevos compuestos con distintas características que los hagan más sensibles y específicos para evaluar un sinnúmero de procesos patológicos, entre ellos los tumores y entre ellos los de origen tiroideo.

Los radiofármacos actualmente disponibles para evaluar tumores mediante PET permiten obtener imágenes y cuantificar parámetros fisiológicos muy diversos, aprovechando determinados cambios que ocurren en los tejidos tumorales y que pueden afectar a aspectos fisiopatológicos muy variados, como son el metabolismo glucídico, el metabolismo proteínico, la perfusión tisular, la hipoxia tumoral, la síntesis de ADN, la expresión génica y antigénica, la expresión de receptores de membrana hormonales, la cinética de los citostáticos, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en los tumores cerebrales<sup>3</sup>, etc.

En la tabla 2 se exponen varios de los radiofármacos utilizados hasta la fecha en la PET para evaluar muy diversos tumores y las características fisiopatológicas tumorales en que se apoyan.

De todos los radiofármacos referidos en esta tabla el más utilizados en la PET para el CDT, hasta la fecha, es el análogo de la glucosa FDG, que permite obtener imágenes gracias a su papel en el metabolismo glucolítico de las células tumorales.

Existen ciertas expectativas de que otro radionucleótido de una vida media de 4 días, el <sup>124</sup>I, pueda ser también muy eficaz en el CDT, aunque su experiencia hasta la fecha es muy reducida<sup>4</sup>.

Tras su administración por vía intravenosa, la FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (*glucose transporter* o GLUT).

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexocinasa, la FDG se fosforila a FDG-6-fosfato que, a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glucólisis o de la síntesis

de glucógeno, dando lugar a un “atrapamiento metabólico” del isótopo que es el fundamento que posibilita su detección.

Presumiblemente las células del CDT, como otras células neoplásicas, tienen una captación de la FDG más activa que las células no neoplásicas, y una serie de rasgos diferenciales que dan lugar a mayor atrapamiento metabólico de la FDG, como son los siguientes:

- La enzima glucosa-6-fosfatasa, que cataliza el paso inverso a la hexocinasa, se encuentra en muy baja concentración.

- Existe una elevada tasa de glucólisis.

- Existe un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa (GLUT) secundario a una activación de los genes que los codifican.

- Existe una hiperactividad o sobreexpresión de algunas de las enzimas como la hexocinasa, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructocinasa. La hexocinasa, concretamente, es la enzima limitante que cataliza el primer paso en la degradación de glucosa mediante su fosforilación en el carbono 6. La sobreexpresión de algunas de estas enzimas, o sus isoenzimas, es proporcional al grado de desdiferenciación tumoral.

La captación de FDG varía mucho según la histología de cada tumor; sin embargo, una captación elevada se asocia generalmente a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexocinasas y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico. Recientemente, se ha comprobado que la acumulación de FDG en el CDT va asociada a la sobreexpresión de hexocinasa-I, de forma que lesiones de CDT que expresan poca hexocinasa-I es poco probable que capten en la FDG-PET, mientras que, por el contrario, las lesiones con sobreexpresión de hexocinasa I tienen muy buena captación del radiofármaco<sup>5</sup>.

Hay que tener en cuenta que la FDG-PET en el CDT puede dar lugar a errores en la interpretación, por una serie de factores, algunos intrínsecos al tumor y otros ajenos a él<sup>6</sup>. Así, puede haber falsas imágenes

positivas por presencia de procesos inflamatorios, infecciosos o cicatrices, e incluso por contractura de los músculos del cuello que pueden dar registros sugestivos de adenopatías cervicales. Por el contrario, puede haber falsos negativos en el CDT por tumores muy diferenciados, con muy bajo grado de malignidad y escasa heterogeneidad celular, tumores muy pequeños o situados en regiones muy periféricas y neoplasias con mucho componente quístico o necrótico.

Para realizar una FDG-PET es aconsejable que el paciente esté en ayunas desde al menos 6 h antes de iniciarse la prueba, para minimizar la inhibición competitiva de la captación de FDG por la glucosa sanguínea<sup>7</sup> y disminuir los valores de insulina y el consumo muscular de glucosa, incluido el del miocardio, y aumentar, así, la incorporación de FDG al tejido tumoral. Muchos centros aconsejan realizar una determinación de glucemia capilar antes de inyectar el trazador, especialmente si los pacientes están diagnosticados de diabetes mellitus. En caso de que la glucemia sea superior a 150 mg/dl, la prueba debería retrasarse hasta haberse conseguido normoglucemia con insulina o hipoglucemiantes orales.

Generalmente, la recogida de imágenes se realiza entre 40 y 60 min después de la administración del radiotrazador. El radiofármaco se administra por vía intravenosa en un acceso periférico evitando dispositivos permanentes y la dosis en adultos es de 2 a 10 MBq/kg, dependiendo del instrumental que se utilice. La dosis total de radiación que se recibe es baja, generalmente en torno de 5 a 7 mSv (como datos comparativos, el promedio de radiación anual por la radiación de fondo es de 2,4 mSv, una radiografía de tórax supone 0,02 y una TAC de tórax, de 6 a 8).

Se debe recomendar a los pacientes una hidratación previa adecuada por vía oral, y evitar el ejercicio físico intenso. A veces se utiliza también la administración de miorrelajantes para disminuir la captación muscular fisiológica en músculos del cuello.

## PET Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Con el término de CDT se engloba tanto a los cánceres papilares como foliculares del tiroides, incluyendo los carcinomas de células de Hurtle, considerados una variante de estos últimos. Todos ellos derivan de las células foliculares tiroideas y tienen una conducta biológica muy similar, con un curso clínico por lo general poco agresivo.

El manejo terapéutico del CDT está enfocado por la mayoría de los clínicos hacia la tiroidectomía total y el tratamiento subsiguiente con <sup>131</sup>I de restos tiroideos y posibles metástasis, aunque algunos autores postulan la tiroidectomía parcial como tratamiento de ciertos subtipos de CDT, especialmente los tumores micropapilares.

Con la cirugía seguida de una dosis ablativa de <sup>131</sup>I se consigue la curación en el 80% de los casos de CDT, pero aproximadamente un 20% presenta recidi-

va tumoral, que en un 10% de los casos es en la zona cervical (lecho tiroideo o ganglios cervicales) y en otro 10%, por metástasis a distancia. El seguimiento de estos casos no curados se realiza habitualmente con determinaciones seriadas de tiroglobulina (Tg) sérica y gammagrafías con <sup>131</sup>I. Aunque dado el elevado valor predictivo negativo de la Tg sérica (90%) para evaluar la presencia de cáncer tiroideo, algunos investigadores creen que los pacientes con Tg basal y estimulada con tirotropina (TSH) inferior a 2 ng/ml no necesitan mayor estudio salvo exploración clínica y determinaciones seriadas de Tg y ecografía cervical<sup>8</sup>.

Muchos pacientes con CDT evolucionan de forma favorable y la negativización de Tg sérica y gammagrafías con <sup>131</sup>I permiten establecer su curación, pero hay una serie de situaciones que complican el seguimiento como son: a) pacientes que tienen Tg detectable sin que exista captación de <sup>131</sup>I ni siquiera a dosis terapéuticas<sup>9</sup>; b) pacientes que tienen ocasionalmente Tg detectable estando libres de enfermedad<sup>10</sup>, y c) pacientes que tienen Tg indetectable y, sin embargo, tienen enfermedad metastásica<sup>11</sup>. En todos estos casos es importante intentar detectar la localización del tejido metastásico, porque ello condicionará la actitud terapéutica, aunque la primera situación es, con mucho, la que más se ve en la práctica clínica (un 13% de los casos de CDT) y mayores problemas crea a los endocrinólogos, ya que la gammagrafía con <sup>131</sup>I no consigue detectar las recidivas tumorales en un 50 a un 80% de los pacientes con carcinoma papilar y en un 64 a 67% de los pacientes con carcinoma folicular<sup>12,13</sup>, ya sea por la escasa captación del <sup>131</sup>I o por su pequeño tamaño.

Cuando la Tg es superior a 2 ng/ml y las gammagrafías con <sup>131</sup>I son negativas, las técnicas radiológicas de ecografía, TAC y RM tienen un valor limitado en su especificidad para localizar recidivas, especialmente si ha habido cambios anatómicos secundarios a la cirugía, que a menudo no permiten distinguir metástasis linfáticas cervicales de adenopatías cervicales inespecíficas o tejido cicatrizal de recidiva local tumoral. En estas situaciones se han probado otros isótopos tratando de identificar el tejido tiroideo neoplásico como cloruro de talio-201 (<sup>201</sup>Tl), Tc-99-sestamibi (<sup>99m</sup>Tc-MIBI), 99-Tcm-tetrofosmina (<sup>99m</sup>Tc-TTF), citrato de galio-67 (<sup>67</sup>Ga) o indio-111-octreótido; pero las experiencias referidas en la bibliografía con todos ellos revelan en general una sensibilidad y una especificidad bajas.

Sin embargo, la FDG-PET sí parece desempeñar un importante papel en estas situaciones. Khan et al<sup>14</sup> publicaron, en mayo de 2003, una revisión sobre el papel de la FDG-PET en el CDT recidivante, donde se recogen, entre otros aspectos, la sensibilidad y la especificidad para detectar recidivas de CDT en los principales estudios publicados hasta esa fecha. Estos datos, con algunas modificaciones, se exponen en la tabla 3<sup>15-28</sup>.

Del conjunto de estos datos, puede afirmarse que la sensibilidad de la FDG-PET para detectar recidivas o metástasis de CDT es muy alta, aproximadamente del

**TABLA 3. Resultados de varios estudios que evalúan la utilidad de la FDG-PET para detectar recidivas o metástasis del carcinoma diferenciado de tiroides**

Autores	Año	N.º de pacientes	Sensibilidad FDG-PET (%)	Especificidad FDG-PET (%)	Valores de tiroglobulina
Feine et al <sup>15</sup>	1996	19	94		↑ 17 ↓ 2 pacientes
Dietlein et al <sup>16</sup>	1997	28	82		↑ todos pacientes
Wang et al <sup>17</sup>	1999	37	70	76,5	↑ 18 ↓ 19 pacientes
Conti et al <sup>18</sup>	1999	24	100		↑ todos pacientes
Chung et al <sup>19</sup>	1999	33	93,9	95,2	↑ 18 ↓ 15 pacientes
Grünwald et al <sup>20</sup>	1999	161	85	90	↑ 65 ↓ 96
Muros et al <sup>21</sup>	2000	10	60		↑ todos pacientes
Frilling et al <sup>22</sup>	2000	13	84,6		↑ todos pacientes
Alnafisi et al <sup>23</sup>	2000	11	100		↑ todos pacientes
Helal et al <sup>24</sup>	2001	37	76		↑ todos pacientes
Frilling et al <sup>25</sup>	2001	24	94,6	25	↑ todos pacientes
Yeo et al <sup>26</sup>	2001	22	80	83	↑ todos pacientes
Schluter et al <sup>27</sup>	2001	64	69,4	41,7	↑ todos pacientes
Plotkin et al <sup>28</sup>	2002	35	92	80	↑ 13 ↓ 4 pacientes

FDG-PET: tomografía por emisión de positrones, con 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa.

80 al 95%, llegando a ser de hasta el 100% en algunos casos como la serie de 24 pacientes de Conti et al<sup>18</sup>. También su especificidad es muy elevada, en torno al 80 o el 95% dependiendo del lugar de localización de las metástasis. Esto indica que el FDG-PET es una técnica muy útil en la evaluación de pacientes con CDT, especialmente los que tienen concentraciones elevadas de Tg sérica a pesar de gammagrafía con <sup>131</sup>I negativa, y debería ser, por tanto, la siguiente exploración complementaria a realizar en estos casos. Así, por ejemplo, la realización de FDG-PET en la serie de Conti et al<sup>18</sup> permitió detectar metástasis de CDT en 24 pacientes a los que previamente no se les había podido localizar la recidiva tumoral con <sup>131</sup>I. En bastantes series el FDG-PET permite detectar nuevas metástasis en localizaciones diferentes de las ya encontradas previamente con <sup>131</sup>I.

La FDG-PET se ha revelado muy útil también para detectar recidivas del carcinoma de células de Hurtle, que con el <sup>131</sup>I no se visualizan habitualmente<sup>29</sup> y probablemente también sea útil en pacientes con Tg indetectable pero con elevada sospecha de recidiva tumoral o metástasis, por el tipo histológico del tumor, hallazgos de la exploración física, datos clínicos, etc.

Ya en el primer estudio prospectivo, publicado en 1996 por Feine et al<sup>15</sup>, como posteriormente en un segundo análisis retrospectivo de 222 pacientes con CDT publicado por el propio Feine<sup>30</sup> pocos años más tarde, se observó el denominado fenómeno “*flip-flop*”, consistente en que pueden distinguirse 2 grupos de CDT recidivantes: los que captan bien <sup>131</sup>I, pero la captación de FDG es muy baja y, por el contrario, los que tienen alta captación de FDG pero no captan <sup>131</sup>I.

Este fenómeno de *flip-flop* ha sido referido también por otros autores y está relacionado con el grado de diferenciación celular del tumor. Cuanto más diferenciado mejor captación del <sup>131</sup>I, y cuanto más dediferenciado mayor captación de FDG. En los carcinomas pobremente diferenciados, la FDG-PET es claramente superior a la gammagrafía <sup>131</sup>I para la detección de recidivas<sup>31</sup>. Se ha demostrado que la combinación de

FDG-PET y gammagrafía con <sup>131</sup>I en los pacientes con Tg elevada aumenta la tasa de detección de las recidivas de CDT a más del 90-95% y ello, en general, es debido a que en un mismo paciente pueden coexistir metástasis bien diferenciadas, que captan bien <sup>131</sup>I pero no FDG-PET<sup>32</sup>, con metástasis pobremente diferenciadas que captan bien FDG pero no <sup>131</sup>I.

Parecen existir diferencias en la capacidad del FDG-PET para detectar metástasis según los tejidos en que estén situadas. La sensibilidad parece excelente para detectar nódulos cervicales pero menor para las metástasis pulmonares pequeñas<sup>33</sup>. Por otra parte, las metástasis óseas de CDT parecen detectarse mejor con FDG-PET que con el isótopo <sup>99</sup>Tc-metilen difosfonato, habitualmente utilizado en la gammagrafía ósea para detectar metástasis en general. En todo caso, la sensibilidad de la FDG-PET está relacionada con el volumen de tejido tumoral a detectar y con el nivel de Tg en sangre. Así, en el estudio de Schluter et al<sup>27</sup> esta prueba resultó positiva en el 93% de los pacientes con Tg superior a 100 µg/l y tan sólo en un 50% de los que presentaban una Tg entre 10 y 20 µg/l.

El estudio de Chung et al<sup>19</sup>, realizado con 33 pacientes, donde la FDG-PET tuvo una sensibilidad del 93,9% para detectar recidivas o metástasis de CDT, incluyó a 15 pacientes que tenían una Tg baja (aunque 4 de ellos tenían anticuerpos antitiroglobulina positivos) y la FDG-PET localizó el tejido tumoral en 14 de ellos. Esto confirma que la FDG-PET es efectiva no sólo en pacientes con Tg elevada sino además en aquéllos con Tg indetectable.

La FDG-PET puede aportar información pronóstica en pacientes con CDT, ya que se ha comprobado que los pacientes con una tasa de captación de FDG elevada tienen una peor evolución clínica<sup>34</sup>, esto a pesar de que en muchos casos, precisamente los hallazgos en la PET modifican la actitud terapéutica inicialmente prevista. Por otra parte, los CDT que mejoran o se estabilizan con el tratamiento con <sup>131</sup>I suelen presentar captaciones menores de FDG comparados con aquéllos que se muestran refractarios al tratamiento<sup>35</sup>.

Aun considerando la heterogeneidad de los trabajos publicados, parece clara la superioridad del FDG-PET respecto a la gammagrafía con otros isótopos como  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmina}$ <sup>20,36-38</sup>.

Aunque la mayoría de los estudios reflejados en la tabla 3 se han realizado con tratamiento supresor con tiroxina ( $\text{T}_4$ ) exógena<sup>21-24,26</sup> y han demostrado una elevada sensibilidad para identificar lesiones de CDT con FDG-PET cuando el rastreo con  $^{131}\text{I}$  es negativo, resulta lógico plantearse si los resultados de la FDG-PET podrían mejorar si se realiza bajo el estímulo de una TSH elevada, de una forma similar a como ocurre al realizar la gammagrafía con  $^{131}\text{I}$ , donde una concentración elevada de TSH, bien sea por retirada del tratamiento con tiroxina, bien por la administración de TSH exógena, mejora notablemente su efectividad.

Desde un punto de vista teórico, una elevación de TSH no debería ser importante en la captación de FDG, ya que, a diferencia de la gammagrafía con  $^{131}\text{I}$ , donde la entrada de yodo a las células tumorales depende del valor de TSH, la entrada de glucosa, y por tanto de FDG<sup>18</sup>, está más relacionada con el propio crecimiento de las células cancerosas y, en consecuencia, debería ser independiente de la TSH. Sin embargo, hay datos *in vitro* que muestran cómo la TSH favorece esta captación en cultivos de células foliculares tiroideas, tanto benignas como carcinomatosas, de una forma tiempo y concentración dependientes muy notable, llegando a incrementos del 300% de la captación de FDG tras 72 h de incubación a una concentración de TSH de 50  $\mu\text{U/ml}$  comparada con la incubación sin  $\text{T}_4$ <sup>39</sup>. Esto se produce probablemente al expresarse más transportadores celulares GLUT y aumentar dicho transporte<sup>40</sup>.

A pesar de estas evidencias *in vitro*, persiste la controversia sobre la hipotética mejoría de la sensibilidad de la FDG-PET bajo estimulación con TSH. Algunos estudios, como los iniciales de Feine et al<sup>15</sup>, Wang et al<sup>17</sup>, Grünwald et al<sup>29</sup> y Hooft et al<sup>41</sup>, no han encontrado diferencias significativas en la detección de CDT con o sin supresión de TSH, pero cada vez son más los estudios que van incorporándose a la bibliografía en los que la detección de CDT es mayor cuando la TSH es elevada, ya sea por retirada de la tiroxina exógena o por administración de TSH humana recombinante, de forma que se detecta tejido tumoral en pacientes donde no se había localizado previamente o nuevas metástasis en pacientes a los que ya se había detectado un número menor con la TSH suprimida<sup>42-45</sup>. A la luz de estos datos, cada vez es mayor la recomendación de realizar FDG-PET bajo estímulo con TSH, ya que mejora su eficacia sin causar los síntomas clínicos del hipotiroidismo<sup>43-45</sup>.

A priori, los CDT más diferenciados deberían ser teóricamente más sensibles a una TSH elevada que los más pobremente diferenciados, aunque esto es algo no evaluado hasta la fecha.

Otra variante de la técnica es la combinación simultánea de PET y TAC. A pesar de su alta resolución

anatómica, la TAC por sí sola tiene un papel limitado en el seguimiento del CDT no curado tras cirugía y  $^{131}\text{I}$ , principalmente porque: *a)* la TAC a menudo requiere la administración de contraste yodado, lo que puede interferir con un eventual rastreo y tratamiento con  $^{131}\text{I}$  subsiguientes; *b)* con frecuencia, la TAC no puede discriminar carcinoma de cambios anatómicos locales posquirúrgicos, y *c)* habitualmente la TAC no puede distinguir adenopatías inespecíficas menores de 1 cm de adenopatías infiltradas por CDT. En conjunto, la sensibilidad de la TAC para detectar recurrencias de CDT en los casos de Tg positiva con rastreo con  $^{131}\text{I}$  negativo es bastante baja, si bien oscila ampliamente, entre el 35 y el 86%, según las series.

Por otra parte, aunque la FDG-PET ha supuesto una clara mejoría en la sensibilidad de detección de las recidivas de CDT, tiene el defecto de que su resolución espacial es limitada y a veces no consigue una localización anatómica precisa del tumor, lo que a su vez dificulta su diagnóstico, su estadificación y la actitud terapéutica. Además, con la PET puede existir una captación fisiológica de la FDG por tejidos o músculos del cuello, glándulas salivares o cuerdas vocales, que puede llevar a confusión en la interpretación de sus imágenes<sup>6</sup>.

Sin embargo, desde hace aproximadamente una década se ha comprobado que la combinación de FDG-PET y TAC puede ser eficaz para la detección de diversos tipos de cáncer y ello ha sido evaluado también en el CDT. Zimmer et al<sup>46</sup> publicaron, en 2003, resultados favorables con un pequeño grupo de 8 pacientes, que incluía a 1 con cáncer medular de tiroides, pero se necesita ampliar la casuística para confirmar que se trata de una técnica realmente valiosa.

Se ha postulado que la FDG-PET podría ser útil para establecer la probabilidad de malignidad de los nódulos tiroideos y, por tanto, decidir qué nódulos deberían ser candidatos a tratamiento quirúrgico<sup>47</sup>. Se ha comprobado que los nódulos malignos tienen unas características específicas en la FDG-PET, como son la acumulación puntual en vez de difusa del radiofármaco, y la captación hiperintensa de FDG (medida generalmente como el valor de captación estandarizado, SUV, que refleja la actividad detectada en una lesión en función de la dosis inyectada y del peso del paciente). Pero lo cierto es que la gran variabilidad individual de la captación tiroidea normal, la baja especificidad de los nódulos, ya que casi el 60% de los adenomas foliculares atrapan FDG, y el hecho de que en tiroides muy captantes un CDT pequeño puede pasar inadvertido, son factores que desaconsejan su uso. En la actualidad, no existe ninguna indicación para el uso preoperatorio de FDG-PET en las lesiones tiroideas que sean dudosas por su citología o características clínicas.

Por otro lado, existe una elevada frecuencia de incidentaloma tiroideo en la FDG-PET<sup>48</sup>. Un 2% de pacientes a los que se hace una FDG-PET por cualquier

motivo presentan positividad del radiofármaco en el tiroides. Si esta captación incidental es focal y de alta intensidad, obliga a descartar CDT mediante citología u otras exploraciones complementarias<sup>48-50</sup>.

Hay muchos aspectos del CDT en los que la FDG-PET puede servir de ayuda. Por ejemplo, aunque la experiencia es muy corta, parece que la FDG-PET puede predecir la eficacia del tratamiento con ácido retinoico del CDT. Este ácido se emplea para rediferenciar el tumor y así conseguir que atrape de nuevo yodo y sea, por tanto, más probable que responda al tratamiento con <sup>131</sup>I. Boerner et al<sup>35</sup> publicaron, en 2002, un estudio que mostraba que las lesiones que presentaban una disminución de la captación de FDG en una segunda PET practicada 3 meses después de iniciar el tratamiento con ácido retinoico, tenían más posibilidades de rediferenciarse.

En conclusión, puede afirmarse que en el CDT la FDG-PET está indicada en pacientes con rastreo gammagráfico con <sup>131</sup>I negativo, pero con elevada sospecha de enfermedad residual o metástasis a distancia por Tg elevada o por sus características anatomopatológicas o por su extensión local. Las elevadas sensibilidad y especificidad de la FDG-PET redundan en un mejor manejo del paciente, porque, a su vez, va a suponer un cambio a mejor en el tratamiento con cirugía o radioterapia de sus metástasis o recidivas<sup>24</sup>. Probablemente sea recomendable también el uso combinado de FDG-PET y <sup>131</sup>I en los pacientes en que se sospeche la coexistencia de metástasis desdiferenciadas y bien diferenciadas. En este sentido, se ha postulado que la FDG-PET podría ser útil para hacer el estudio de extensión antes de hacer la tiroidectomía y esperar 4 a 5 semanas para practicar el rastreo gammagráfico con <sup>131</sup>I, incluso según sus resultados influiría en la dosis terapéutica de <sup>131</sup>I que administrar, pero no hay datos al respecto en la literatura. Por el contrario, la FDG-PET no está indicada en el estudio diagnóstico del nódulo tiroideo. Probablemente la FDG-PET debería hacerse, cuando está indicada, bajo estímulo con el receptor de TSH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med.* 1987;28:910-4.
2. Mankoff DA, Bellon JR. Positron-emission tomographic imaging of cancer: glucose metabolism and beyond. *Semin Radiat Oncol.* 2001;11:16-27.
3. Gámez C, Cabrera A, Sopena R, García MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (parte I). *Rev Esp Med Nuclear.* 2002;21:41-66.
4. Erdi YE, Macapinlac HA, Larson SM, Erdi AK, Yeung H, Furchang EE, et al. Radiation dose assessment for I-131 therapy of thyroid cancer using I-124 PET imaging. *Clin Pos Imaging.* 1999;2:41-6.
5. Hooff L, Van der Veldt AAM, Van Diest PJ, Hoekstra OS, Berkhof J, Teule GJ, et al. [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose uptake in

recurrent thyroid cancer is related to hexokinase I expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:328-34.

6. Cook GJR, Maisy MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1363-78.
7. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. *J Nucl Med.* 1993;34:1-6.
8. Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic <sup>131</sup>I scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1486-9.
9. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-rays. *J Nucl Med.* 1988;29:1790-4.
10. Black EG, Cassoni A, Gimlette TM, Harmer CL, Maisey MN, Oates GD, et al. Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *Lancet.* 1981;2:443-5.
11. Grant S, Luttrell B, Reeve T, Wiseman J, Wilmschurst E, Stiel J, et al. Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastatic disease secondary to differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1984;54:1625-8.
12. Galloway RJ, Smallridge RC. Imaging in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:93-113.
13. Lubin E, Mechlis-Frishi S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1994;35:257-62.
14. Khan N, Oriuchi N., Higuchi T, Zhang H, Endo K. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol.* 2003;76:690-5.
15. Feine U, Leitzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schuenburg W. Fluorine-18-FDG and Iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1996;37:1468-72.
16. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:1342-8.
17. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, et al. PET scanning with [<sup>18</sup>F] 2-fluoro-2-D-glucose (FDG) can localize residual differentiated thyroid cancer in patients with negative [<sup>131</sup>I]-iodine whole-body scans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2291-302.
18. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid.* 1999;9:797-804.
19. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative <sup>131</sup>I whole-body scan. *J Nucl Med.* 1999;40:986-92.
20. Grünwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1547-52.
21. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramírez-Navarro A, Gómez MJ, Rodríguez-Fernández A, Muros T, et al. Utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. *Am J Surg.* 2000;179:457-61.
22. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery.* 2000;128:1067-74.

23. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DG, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic I-131 negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2000;41:1010-5.
24. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelensnikov H, et al. Clinical impact of <sup>18</sup>F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative <sup>131</sup>I scanning results after therapy. *J Nucl Med.* 2001;42:1464-9.
25. Frilling A, Tecklenborg K, Gorges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC. Preoperative diagnostic value of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine negative recurrent well differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2001;234:804-11.
26. Yeo JS, Chung JK, So Y, Kim S, Lee E, Lee DS, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as presurgical evaluation modality for I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head Neck.* 2001;23:94-103.
27. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative I-131 scan. *J Nucl Med.* 2001;42:71-6.
28. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, et al. Implication of 2-18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid.* 2002;12:155-61.
29. Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, et al. Comparison of FDG-<sup>18</sup>-PET with <sup>131</sup>iodine and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1997;7:327-35.
30. Feine U. Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:492-6.
31. Grünwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:312-9.
32. Lind P, Kresnik E, Kumrig G, Gallowitsch HJ, Igerc I, Matschnig S, et al. <sup>18</sup>F-FDG-PET in the Follow-up of Thyroid Cancer. *Acta Médica Austriaca.* 2003;30:17-21.
33. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:1342-8.
34. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, et al. Prognostic value of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1107-13.
35. Boerner R, Petrich T, Weckesser E, Fricke H, Hofmann M, Otto D, et al. Monitoring isotretinoin therapy in thyroid cancer using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med.* 2002;29:231-6.
36. Shiga T, Tsukamoto E, Nakada K, Morita K, Kato T, Mabuchi M, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG, <sup>131</sup>I-Na, and <sup>201</sup>Tl in diagnosis of recurrent or metastatic thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2001;42:414-9.
37. Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T, et al. Comparison of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET, <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT, and post-therapeutic <sup>131</sup>I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:491-8.
38. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:469-92.
39. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, Kuwert T. Influence of TSH on uptake of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells *in vitro*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:507-12.
40. Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, Endo T, Onaya T. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT 4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinol.* 1992;131:159-65.
41. Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, Lips P, Teule GJ, Boers M, et al. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3779-86.
42. Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, et al. Influence of thyroidstimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2000;41:1989-95.
43. Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, De Vries EG, Dullaart RP, et al. Better yield of <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid.* 2002;12:381-7.
44. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [<sup>18</sup>]Fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 2002;29:641-7.
45. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:91-5.
46. Zimmer LA, Mccook B, Meltzer C, Fukui M, Bascom D, Snyderman C, et al. Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryng-Head Neck Surg.* 2003;128:178-84.
47. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery.* 1993;114:728-34.
48. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, Moley JF. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery.* 2001;130:941-6.
49. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4100-4.
50. Wolf G, Aigner RM, Schaffler G, Schwarz T, Krippel P. Pathology results in [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the thyroid gland. *Nucl Med Commun.* 2003;24:1225-30.