

Frecuencia de malignidad en incidentalomas tiroideos detectados con tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET/CT) con F18-FDG de cuerpo entero

DAVID LADRÓN DE GUEVARA H.¹, CLAUDIA MUNIZAGA M.^a,
NATALIA GARCÍA S.^a, CAROLINA LETELIER B.², ALEX WASH F.¹

Frequency of malignancy in thyroid incidentalomas detected by whole body 18F-FDG PET/CT

Background: Thyroid incidentalomas detected by ¹⁸F-Fludeoxyglucose (FDG) PET/CT are defined as an incidental and unexpected thyroid focus present in a patient studied for a non-thyroid disease. **Aim:** To assess the frequency of malignancy of nodular thyroid incidentalomas, and their association with ¹⁸F-FDG avidity (standard uptake value (SUV) max). **Material and Methods:** Whole body PET/CT performed from December 2008 to December 2017 were reviewed selecting those that showed nodular thyroid foci. Glands with diffuse increased uptake were excluded. Thyroid ultrasonography and fine-needle aspiration cytology (FNAC) performed after PET/CT were reviewed. Bethesda score and SUVmax were correlated. **Results:** Of 5,100 whole body 18F-FDG PET/CT, 119 showed a thyroid nodular uptake (2.3%). Forty eight percent of these patients were studied with FNAC or surgery, 50% of which (29/58) were confirmed as malignant. Benign nodules showed significantly lower ¹⁸F-FDG uptake ($n = 20$, SUVmax: 3.5 ± 1.7) than Bethesda V-VI ($n=24$, SUVmax: 8.2 ± 5.2) and thyroid metastases ($n=5$, SUVmax: 6.3 ± 2.1). The best cut-off value to distinguish between benign and malignant nodules was a SUVmax of 5.0, with a sensitivity of 76% (95% confidence intervals (CI) 56-90%), a specificity of 85% (95% CI 62 - 97%), and positive likelihood ratio of 5 (95% CI 1.8 – 14.6). The size of the thyroid nodule was not predictive of malignancy. **Conclusions:** Half of nodular thyroid incidentalomas detected by ¹⁸F-FDG PET/CT are malignant. A nodule with a SUVmax ≥ 5.0 is highly suggestive of malignancy, regardless of its size.

(Rev Med Chile 2020; 148: 10-16)

Key words: Biopsy, Fine-Needle; Positron-Emission Tomography; Thyroid Neoplasms; Thyroid Nodule; Tomography.

¹Departamento de Radiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Unidad de Endocrinología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aBecario de Programa de formación de especialista en Endocrinología. Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 11 de agosto de 2019, aceptado el 21 de noviembre de 2019.

Correspondencia a:
Dr. David Ladrón de Guevara H.
Servicio de Radiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
dlg@clc.cl

La tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET/CT) es un examen híbrido molecular y anatómico de amplio uso en pacientes oncológicos¹. El radiotrazador más utilizado es la F18-fluorodeoxiglucosa

(F18-FDG), que corresponde a una molécula de glucosa marcada con un isótopo radioactivo emisor de positrones, el flúor 18¹. El F18-FDG es captado con distintos grados de avidéz por la mayoría de los tumores malignos, y también por

procesos inflamatorios o infecciosos, por lo que la presencia de una lesión hipercaptante no siempre corresponderá a una neoplasia².

Los hallazgos incidentales en PET/CT son de alta frecuencia, y se definen como un foco hipercaptante inesperado en un paciente en estudio por otra causa. La glándula tiroidea es uno de los órganos que más presenta hallazgos incidentales imagenológicos³ y representa la causa más frecuente de cáncer incidental detectado por PET/CT en nuestro medio⁴.

Los incidentalomas tiroideos han sido reportados en 0,14-4,8% de los pacientes que se realizan una PET/CT F18-FDG de cuerpo completo⁵⁻¹⁰, lo que va en correspondencia a la alta frecuencia de patología tiroidea presente en la población general¹¹. Debido a que no es posible estudiar a todos los pacientes con hallazgos incidentales en la PET/CT y, por otro lado, es deseable evitar que un cáncer tiroideo quede sin diagnóstico, es necesario seleccionar cuidadosamente a aquellos pacientes que requerirán una evaluación ecográfica y eventual punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

La guía de manejo de nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides publicada por la *American Thyroid Association* (ATA) recomienda realizar ecografía a todos los nódulos hipercaptantes detectados con PET/CT y estudio clínico y PAAF a todos aquellos nódulos hipercaptantes ≥ 10 mm¹², sin especificar sobre la intensidad de captación de F18-FDG de la lesión. Ellos mencionan que la hipercaptación difusa glandular tiene un manejo distinto por su menor riesgo de malignidad, ya que corresponderían mayormente a tiroiditis u otros procesos benignos.

En un metaanálisis donde se incluyó a 147.505 pacientes con hipercaptación nodular y difusa (bocio difuso, tiroiditis), Bertagna et al.⁸ encontraron una frecuencia de 2,4% (95% CI, 1,68-3,39%) de incidentalomas tiroideos visibles con PET/CT. El 34,6% (95% CI, 29,3-40,2%) fueron confirmados como malignos, gran parte de ellos carcinoma papilar de tiroides.

Solo unos pocos estudios han investigado sobre si la intensidad de captación de F18-FDG del nódulo tiroideo puede predecir malignidad, utilizando para esto diversos algoritmos para cuantificar esta captación. El índice *Standardized Uptake Value Maximum* (SUVmax) parece ser el algoritmo más universalmente usado para cuan-

tificar captación en estas lesiones, aunque su valor de corte para diferenciar benigno de maligno no ha sido establecido.

Kang et al.⁵ reportaron 26,7% de histología maligna en nódulos tiroideos hipercaptantes incidentales, todos ellos cáncer papilar de tiroides. Ellos establecen que un SUVmax ≥ 9 se asocia a alta probabilidad de malignidad.

Chen et al.⁶ obtienen 14% de nódulos malignos en una muestra de 50 nódulos incidentales en población sana que se realizó una PET/CT de *screening*, todos ellos carcinoma papilar. Ellos, a diferencia de otros autores, utilizaron SUV promedio (SUVprom) para medir captación.

En un estudio que incluyó 96.942 pacientes que se realizaron PET/CT, Chung et al.⁹ describen captación nodular incidental en 4,8% de la muestra. De un total de 907 nódulos biopsiados, 496 fueron malignos (54,7%). Ellos efectúan ecografía en todos los casos, y estratifican riesgo según criterios clínicos y ultrasonográficos, sin considerar la intensidad de captación.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de malignidad y su asociación con la intensidad de captación de F18-FDG (SUVmax), de los incidentalomas tiroideos detectados con PET/CT de cuerpo completo.

Pacientes y Método

Se revisó retrospectivamente la base de datos de PET/CT de cuerpo completo realizados con F18-FDG desde diciembre de 2008 hasta diciembre de 2017 en Unidad de PET/CT de Clínica Las Condes, seleccionando aquellos que presentaron un hallazgo incidental de hipercaptación tiroidea nodular. Los casos de hipercaptación difusa tiroidea, con o sin bocio, fueron excluidos.

La PET/CT se realizó 60 min después de la inyección endovenosa de F18-FDG (dosis de 0,1 mCi/Kg de peso), utilizando equipo GE Discovery ST16 PET/CT Scanner (GE Healthcare, Chicago ILL, USA). Inmediatamente después de la adquisición de PET/CT, en el mismo equipo y sin mover al paciente de la camilla, se realizó una tomografía computada contrastada de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis en todos los casos.

Todos los nódulos tiroideos hipercaptantes fueron medidos en su diámetro mayor (mm) en la imagen de TC contrastada realizada durante la PET/CT y su grado de captación cuantificado

mediante SUVmax.

La PAAF se efectuó siempre previa ecografía tiroidea. El procedimiento se realizó dirigidamente al nódulo hipercaptante, si cumplía al menos dos de estos criterios: 1) Nódulo ≥ 10 mm en la ecografía¹²; 2) Nódulo de aspecto sospechoso a la ecografía¹²; 3) Captación de F-18-FDG moderada o alta (evaluación visual). La citología obtenida por aspiración por aguja fina se clasificó utilizando la escala Bethesda¹³. Se revisó la ficha electrónica en busca del resultado citológico o histológico en caso de cirugía resectiva de la glándula.

Según el estudio realizado a los nódulos hipercaptantes en PET/CT, que incluye ecografía tiroidea, citología por PAAF e histopatología, se formaron 4 grupos cito/histológicos: 1) Benignos: que correspondieron a nódulos Bethesda II; 2) Malignos: pacientes con confirmación cito/histológica de malignidad (Bethesda V,VI o cirugía resectiva de tiroides); 3) Indeterminados: Bethesda I, III o IV; 4) No disponible: Sin PAAF ni cirugía conocidos.

Se correlacionó el SUVmax y tamaño de los nódulos con la clasificación cito/histológica final.

Estudio estadístico

Se utilizó programa MedCalc versión 18.10.2 (MedCalc Software Ltd., Seúl, República de Corea) construir las curvas ROC, gráficos *box-and-whisker*, y estimar rendimiento diagnóstico. La comparación de promedios y desviación estándar de los grupos se efectuó mediante T-Test. Para evaluar correlación se utilizó test Spearman *rank order*.

Aspectos éticos

La base de datos PET/CT de la cual fueron seleccionados los casos cuenta con la aprobación para su utilización con estos fines por el Comité de Ética de la institución. Todos los pacientes incluidos en este estudio han adherido y firmado un consentimiento informado para realizar investigación utilizando los estudios de PET/CT. Para efectos del análisis de los datos y la publicación del estudio, se usó la información codificada. Se protegió la privacidad y confidencialidad de los pacientes del estudio.

Resultados

En un total de 5.100 pacientes con PET/CT

F18-FDG de cuerpo completo, se registraron 119 individuos con hipercaptación nodular tiroidea (mediana edad: 62 años, rango 31-96 años, 61% mujeres), lo que corresponde a 2,3% de la muestra. El diagnóstico de referencia de la muestra y la distribución de frecuencia de los resultados de la cito/histología se muestran en la Tabla 1.

El 48,7% fue estudiado cito o histológicamente (58/119), con resultado Bethesda I en 1 paciente, Bethesda II en 20 pacientes, Bethesda III en 4 pacientes, Bethesda IV en 4 pacientes, Bethesda V en 8 pacientes, Bethesda VI en 16 pacientes, metástasis de neoplasias extratiroideas en 5 pacientes (2 casos con metástasis de cáncer de mama, 3 casos con metástasis de cáncer pulmonar).

En dos pacientes con PET positivo se realizó tiroidectomía sin PAAF previa, con resultado de carcinoma papilar de tiroides en ambos casos. Uno correspondió a un nódulo de 8 mm con SUVmax de 5,5 y ecografía preoperatoria con bocio multinodular, y otro a nódulo hipercaptante de 8 mm (SUVmax 3,3) y adenopatías visibles en PET/CT, resultando en carcinoma bifocal con un ganglio positivo a la histología.

En 61 pacientes no se obtuvo muestra cito o histológica. Los valores de SUVmax y tamaño de los nódulos se exhiben en la Tabla 2.

La clasificación Bethesda mostró significativa correlación con el SUVmax ($r: 0,522$, $p: 0,0001$). Los gráficos *box-and-whisker* del SUVmax según Bethesda se muestran en la Figura 1 y del tamaño, según Bethesda, en la Figura 2. El SUVmax fue significativamente menor en los Bethesda II ($n = 20$, promedio: $3,5 \pm 1,7$) que en los Bethesda V-VI ($n = 24$, promedio: $8,2 \pm 5,2$) y que en las metástasis ($n = 5$, promedio: $6,3 \pm 2,1$), con $p: 0,0005$ y $p: 0,0044$, respectivamente. Los Bethesda III-IV presentaron un SUVmax intermedio ($n = 8$, promedio: $5,1 \pm 2,8$) entre dichos grupos, aunque sin diferencias significativas con ellos.

No hubo diferencias significativas en el tamaño de los nódulos entre los grupos cito/histológicos (Tabla 2).

Las curvas ROC para SUVmax y tamaño se muestran en la Figura 3, con significativo mejor rendimiento diagnóstico del SUVmax ($p: 0,0022$). El mejor valor de corte para diferenciar nódulos benignos de malignos fue SUVmax: 5,0 con una sensibilidad de 75,8% (IC 95% 56,46%-89,70%), especificidad de 85,0% (IC 95% 62,10%-96,79%), LR + de 5,05 (IC 95% 1,746-14,646), como se

Tabla 1. Diagnóstico de referencia de los pacientes con incidentalomas tiroideos y resultado de la cito/histología

Diagnóstico de referencia	Bethesda V-VI	Metástasis tiroidea	Bethesda II	Bethesda I-III-IV	Sin PAAF	Total
Cáncer mama	4	2	7	-	13	26
Cáncer colorrectal	4	-	1	3	11	19
Cáncer pulmonar	4	3	-	-	6	13
Melanoma	2	-	1	1	4	8
Cáncer páncreas	-	-	-	-	3	3
Cáncer cabeza y cuello	1	-	1	-	1	3
Linfoma	1	-	2	1	2	6
Otras neoplasias	3	-	4	2	13	22
Neoplasia oculta	1	-	1	2	3	7
Metástasis origen desconocido	3	-	-	-	1	4
Síndrome febril	-	-	1	-	1	2
NPS	1	-	2	-	3	6
Total	24	5	20	9	61	119

PAAF: Punción aspirativa con aguja fina; NPS: nódulo pulmonar solitario.

Tabla 2. SUVmax y tamaño de los nódulos tiroideos según resultado citológico

	n	SUVmax Prom \pm DS	p	Tamaño (mm) Prom \pm DS	p
Bethesda I	1	1,6		11	
Bethesda II [†]	20	3,5 \pm 1,7	NS	14,5 \pm 7,9	NS
Bethesda III	4	5,0 \pm 2,9	NS	26,5 \pm 22,1	NS
Bethesda IV	4	5,2 \pm 3,2	NS	15,3 \pm 5,0	NS
Bethesda V-VI [‡]	24	8,2 \pm 5,2	*0,0005	13,5 \pm 6,9	NS
Metástasis	5	6,3 \pm 2,1	**0,0044	20,2 \pm 15,1	NS
Sin histología	61	6,2 \pm 8,1	NS	15,3 \pm 10,6	NS

[†]El grupo Bethesda II incluye 4 casos con citología benigna sin graduación Bethesda. [‡]El Grupo Bethesda V-VI incluye 2 casos con tiroidectomía directa sin PAAF, con resultado de carcinoma papilar de tiroides en ambos; *p: 0,0005 entre Bethesda II y Bethesda V-VI, **p: 0,0044 entre Bethesda II y Metástasis.

muestra en la Tabla 3.

De los pacientes sin cito/histología disponible (n = 61, SUVmax promedio 6,2 \pm 8,0), 70,5% tenía nódulos de baja captación. Sin embargo, 29,5%

(18/61) presentó lesiones con SUVmax > 5,0. En dos de estos casos se realizó una ecografía tiroidea que mostró la lesión, sin registro de PAAF en nuestra institución. Este grupo sin cito/histología

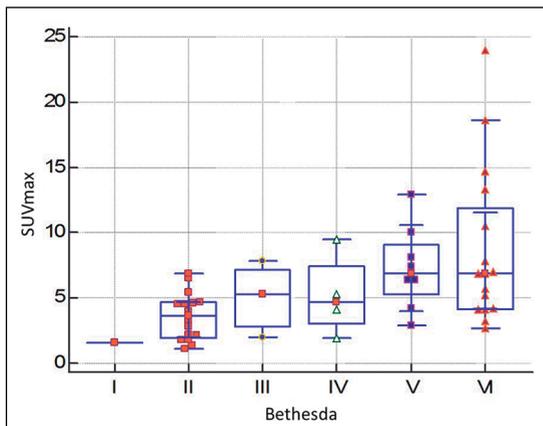


Figura 1. Gráfico *box-and-whisker*: Intensidad de captación de F18-FDG (SUVmax) según grupo Bethesda.

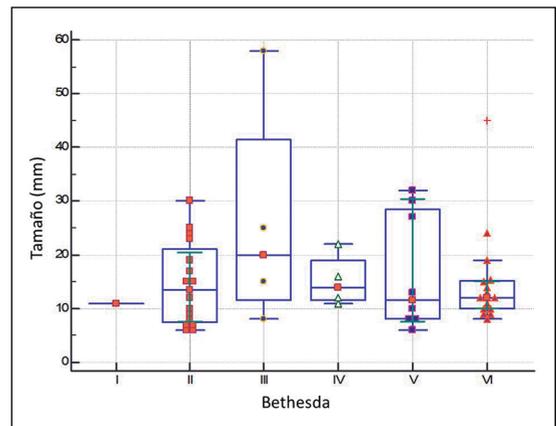


Figura 2. Gráfico *box-and-whisker*: tamaño (diámetro mayor) del nódulo tiroideo según grupo Bethesda.

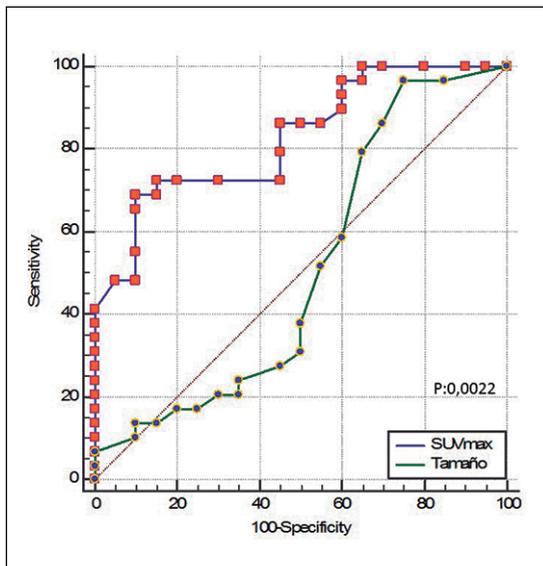


Figura 3. Curvas ROC para el SUVmax y el tamaño (diámetro mayor) de los nódulos tiroideos con cito/histología disponible.

disponible estaba constituido mayormente por pacientes tratados en otro centro, que solo acudieron a nuestra institución a realizarse la PET/CT.

Discusión

En nuestra muestra, 2,3% de los pacientes que se realizaron una PET/CT de cuerpo completo mostró hipercaptación nodular incidental en

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico del valor de corte de SUVmax 5,0 en nódulo tiroideo incidental

	SUVmax \geq 5,0	IC 95%
VP	22	
FP	3	
VN	17	
FN	7	
Sensibilidad	75,8%	56,46% - 89,70%
Especificidad	85,0%	62,10% - 96,79%
VPP	88,0%	71,69% - 95,50%
VPN	70,8%	55,38% - 82,61%
ABC	0,804	0,66 - 0,90
Likelihood ratio +	5,05	1,746 - 14,646
Likelihood ratio -	0,28	0,145 - 0,556

VP: Verdaderos positivos; VN: Verdaderos negativos; FN: Falsos negativos; FP: falsos positivos; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo; ABC: Área bajo la curva.

tiroides. El 48,7% fue estudiado con citología o histología con PAAF o cirugía, de los cuales 50% fue maligno. El alto riesgo de malignidad de los incidentalomas tiroideos pesquisados con PET/CT se replica en la literatura^{5,9,10}, y coincide con esta cifra.

Los nódulos malignos presentaron un SUVmax significativamente mayor que los benignos, lo que está en concordancia con la literatura. Kang et al.⁵ demuestran significativo mayor SUVmax

en nódulos malignos (promedio: $16,5 \pm 4,7$) que en nódulos benignos (promedio: $6,5 \pm 3,8$), en una casuística de 29 nódulos hipercaptantes en 1.330 pacientes (2,2% de incidentalomas, 51,7% de confirmación histológica).

Dicho estudio coincide perfectamente con la incidencia de incidentalomas tiroideos y con la proporción de confirmación cito/histológica de nuestra población.

Por otro lado, el valor de corte del SUVmax es bastante mayor al obtenido en nuestra muestra, lo que puede estar relacionado a diferencias respecto factores biológicos (tipos de población estudiada) y técnicos (equipo PET/CT utilizado, técnica de adquisición y reconstrucción)¹⁴. Es por este motivo que los valores de SUVmax deberían ser establecidos por cada centro de manera propia para que posean la máxima relevancia clínica¹⁴. El valor de corte de SUVmax 5,0 obtenido proporciona, entonces, una poderosa herramienta de selección de pacientes que deberán ir a estudio citológico, con un valor predictivo positivo de 88% y un *Lakelihood ratio* positivo de 5,0.

La falta de confirmación citológica en la mitad de los casos con incidentalomas tiroideos constituye una limitación del estudio, que se repite en gran parte de las publicaciones que tratan este tema^{5,9,10}. Una explicación a este fenómeno es que varios de estos pacientes acudieron a nuestro centro solo a hacer el PET/CT, pudiéndose realizar su estudio, tratamiento o ambos en otra institución, sin posibilidad de seguimiento respecto al hallazgo tiroideo. Otro factor a considerar es que, al tratarse mayormente de una población oncológica, el hecho de presentar un nódulo tiroideo sospechoso en presencia de otra neoplasia más agresiva o avanzada, relativiza la urgencia de su estudio inmediato y puede no influir mayormente en su pronóstico final. Es por este motivo que la importancia clínica de presentar un incidentaloma tiroideo debe ponderarse cuidadosamente caso a caso.

Nuestra revisión solo incluyó incidentalomas de nódulos tiroideos y no las glándulas con hipercaptación difusa de F18-FDG, las que se sabe corresponden a un grupo distinto, con menor riesgo de cáncer y mayor incidencia de tiroiditis¹⁵. Por tanto, creemos que es correcto tratarlos como una población diferente. Por esta misma razón, la intensidad de captación de F18-FDG de los bocios no se asocia a riesgo de cáncer con la misma fuerza que en el caso de los nódulos¹⁶.

Conclusión

La frecuencia de incidentalomas tiroideos en PET/CT es relativamente baja, aunque su tasa de malignidad es elevada. La mitad de los casos estudiados con cito/histología resultaron malignos. La captación de F18-FDG del nódulo tiroideo aporta información sobre su naturaleza, con mayor riesgo de neoplasia maligna a mayor avidez de F18-FDG. Un nódulo tiroideo con SUVmax $\geq 5,0$ es altamente sugerente de malignidad, independientemente de su tamaño.

Referencias

1. Farwell MD, Pryma DA, Mankoff DA. PET/CT Imaging in Cancer: Current Applications and Future Directions. *Cancer* 2014; 120: 3433-45.
2. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on 18F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging* 2011; 2: 679-98.
3. Mahana D. Incidentalomas tiroideos. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24: 754-9.
4. Ladrón de Guevara D, Quera R, Rozas S, Schacher S, Reyes JM, Pardo C, et al. Cáncer sincrónico y metacrónico detectado con PET/CT en población oncológica. *Rev Med Chile* 2017; 145: 1421-8.
5. 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 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Metastasis Evaluation and Cancer Screening in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4100-4.
6. Chen YK, Ding HJ, Chen KT, Chen YL, Liao AC, Shen YY, et al. Prevalence and Risk of Cancer of Focal Thyroid Incidentaloma Identified by 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Cancer Screening in Healthy Subjects. *Anticancer Res* 2005; 25: 1421-6.
7. King DL, Stack BC Jr, Spring PM, Walker R, Bodenner DL. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 400-4.
8. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. Diagnostic and Clinical Significance of F-18-FDG-PET/CT Thyroid Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3866-75.
9. Chung SR, Choi YJ, Suh CH, Kim HJ, Lee JJ, Kim WG, et al. Thyroid Incidentalomas Detected on 18F-Fluo-

- rodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography: Malignant Risk Stratification and Management Plan. *Thyroid* 2018; 28: 762-8.
10. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130: 941-6.
 11. Tala H, Díaz RE, Domínguez JM, Sapunar J, Pineda P, Arroyo P, et al. Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. *Consenso SOCHED. Rev Med Chile* 2017;145: 1028-37.
 12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
 13. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658-65.
 14. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *AJR* 2010; 195: 310-20.
 15. Demir Ö, Köse N, Özkan E, Ünlütürk U, Aras G, Erdoğan MF. Clinical significance of thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET/CT: correlation of ultrasonography findings with cytology results. *Nuclear Med Commun* 2016; 37: 715-20.
 16. Sager S, Vatankulu B, Sahin OE, Cınaral F, Uslu L, Baran A, et al. Clinical significance of standardized uptake values in thyroid incidentaloma discovered by F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Can Res Ther* 2018; 14: 989-93.