



Revista Colombiana de Cancerología

www.elsevier.es/cancerologia



IMÁGENES EN ONCOLOGÍA

Metástasis pancreática, sitio inusual de diseminación por cáncer de tiroides. Documentada por PET CT/FDG y estudio histopatológico



Alejandro Martí^{a,*}, Alfredo Romero-Rojas^b, Orlando Mojica^c y Diana Cuéllar^a

^a Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Servicio de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^c Medicina Nuclear, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 15 de enero de 2015; aceptado el 21 de abril de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Carcinoma papilar de tiroides;
Metástasis;
Tomografía por emisión de positrones

KEYWORDS

Papillary thyroid carcinoma;
Metastasis;
Positron emission tomography

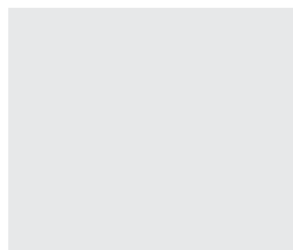
Resumen El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina maligna encontrada con mayor frecuencia, generalmente tiene un comportamiento lento en su evolución permitiendo realizar manejo quirúrgico y terapia ablativa con Iodo 131, lográndose la remisión completa en la gran mayoría de los casos. Un pequeño porcentaje de estas neoplasias presenta un comportamiento agresivo al registrar metástasis a distancia con localización principalmente en pulmón, hueso y cerebro y con focos de dediferenciación celular, lo cual empobrece su pronóstico y limita las opciones terapéuticas en este tipo de tumores. En el proceso de seguimiento del CDT, la tomografía por emisión de positrones con análogo de glucosa (PET/CT con F18-FDG) se ha constituido en una herramienta diagnóstica y pronóstica de imagen eficaz. Presentamos el caso de un paciente masculino de 50 años de edad con cáncer papilar de tiroides y enfermedad metastásica en páncreas, sitio inusual de diseminación para esta patología.

© 2015 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pancreatic metastasis, an unusual site for thyroid cancer spread. Documented by PET CT/FDG and histopathology

Abstract Differentiated Thyroid Cancer (DTC) is the most frequently found malignant endocrine neoplasia. It is usually slow developing, allowing for surgical management and ablation therapy with Iodine 131, achieving complete remission in the great majority of cases. However, a small percentage of tumours are aggressive, with distant metastases to lung, bone, brain, and foci of cellular dedifferentiation, which worsens prognosis and limits therapeutic options. In the

* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cancerología, calle 1 No 9-85. Bogotá, Colombia. 57-1-3341111 ext 5701 57-1-3340978.
Correo electrónico: amsmarti@hotmail.com (A. Martí).



monitoring process of the CDT, Positron emission tomography with glucose analogue (PET/CT with F18 - FDG) remains an important diagnostic and prognostic imaging tool. The case is presented of a 50 year old male patient with papillary thyroid cancer and metastatic disease in the pancreas, an unusual site in this disease.

© 2015 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia endocrina más frecuente, la cual registra un notable incremento en su diagnóstico debido al avance de la tecnología y los medios disponibles para este. En gran parte de los casos está confinado a la glándula tiroides; sin embargo, puede ocasionar invasión a tejidos peritiroideos y originar enfermedad metastásica locorregional o a distancia. En general, es considerada como una enfermedad de comportamiento benévolo debido a su lento crecimiento, con una tasa de sobrevida del 80 al 95% a 10 años¹.

El manejo recomendado para el CPT es quirúrgico y terapia ablativa con ¹³¹I. Sin embargo, la tasa de sobrevida de estos pacientes se ve disminuida por la presencia de enfermedad metastásica a distancia, la cual generalmente ocurre en pulmón, cerebro y hueso; su extensión a otros órganos tiene una incidencia baja¹.

Presentamos a continuación el caso de un paciente con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides con enfermedad metastásica al páncreas, sitio inusual de diseminación por esta patología.

Descripción del caso clínico

Se trata de un paciente de 50 años de edad, de sexo masculino, que cursa con cuadro clínico dado por tos con expectoración hemoptoica, razón por la cual se le realizó TAC de cuello que muestra masa de densidad heterogénea, con pequeñas calcificaciones intratumorales periféricas que hace cuerpo con el lóbulo tiroideo izquierdo, al parecer dependiente de él, extendiéndose hacia la región prevertebral y desplazando en sentido posterior y lateral derecho el esófago, erosión e irregularidad del cartílago cricoides en el lado izquierdo así como irregularidad en la pared posterior de la tráquea y con disminución de su calibre hasta de 7 mm a nivel de T1. Por lo anterior, se realizó un estudio citológico de aspiración por aguja fina guiado por ecografía, cuyo reporte sugirió cáncer papilar citológico, el cual fue referido como sospechoso de carcinoma papilar de tiroides para una categoría V de la clasificación de Bethesda de las lesiones tiroideas.

Posteriormente cursa con síndrome anémico asociado a hemorragia de vías digestivas altas. Se practicó endoscopia de vías digestivas, la cual mostró una lesión duodenal friable con múltiples focos de sangrado, por lo que se realiza

escleroterapia. Se le practicó TAC de abdomen que evidencia una extensa lesión en relación con cabeza y proceso uncinado del páncreas que mide 14 × 11 cm, extendiéndose a través de la transcavidad de los epiplones, rodeada por marco duodenal y la pared posterior de la región antro pilórica de densidad heterogénea. Se le realizó ecoendoscopia, la cual mostró lesión pancreática sospechosa de neoplasia; se realizó biopsia de la lesión, que mostró un tumor epitelial de arquitectura papilar con presencia de inclusiones y hendiduras intranucleares. El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para citoqueratina 7 (CK7), tiroglobulina, TTF1, galectina-3 considerándose como metástasis de un carcinoma de origen tiroideo de tipo papilar (figs. 1 y 2). Se estimó y descartó en el diagnóstico diferencial una neoplasia sólida pseudopapilar del páncreas, un tumor neuroendocrino pancreático con patrón papilar, alguna otra forma de carcinoma metastásico de patrón papilar (pulmonar o renal) y un mesotelioma bien diferenciado de patrón papilar; dada la negatividad para citoqueratina 20 (CK20), Beta-catenina, E-cadherina, CD10, CD56, progestágenos, RCC, calretinina, trombosmodulina, podoplanina (D2-40), WT1, cromogranina, sinaptosina y napsin-A.

El paciente fue llevado a tiroidectomía total y por compromiso de la tráquea se colocó *stent*. El reporte anatomopatológico mostró carcinoma papilar de tiroides de patrón clásico con nódulo tumoral de 3 cm en lóbulo izquierdo de la tiroides con invasión capsular y extensión peritiroidea, no se informan ganglios. Posteriormente, se llevó el paciente a cirugía para realizar gastroduodenostomía; sin embargo, por las características de la masa que registra un tamaño de 15 × 13 cm y que involucra la cabeza del páncreas, duodeno y yeyuno, no es posible completar el procedimiento.

El caso se presentó en la junta multidisciplinaria del Instituto Nacional de Cancerología, en la cual se consideró que el paciente se beneficiaría de terapia con ¹³¹I con una actividad de 200 milicurios (mCi), así mismo se define realizar PET/CT con F18-FDG. Para este examen se aplicaron 13 mCi iv de F18-FDG con una glucometría de 92 mg/dl y un tiempo de espera aproximado de 60 minutos con imagen de cuerpo entero y adicional de cabeza y cuello (fig. 3A-B).

El paciente fue sometido a yodoterapia presentando adecuada tolerancia a la misma, con dosis de 200 mCi, bajo estímulo con TSH recombinante y TG 745, ATG < 10, a los 7 días se realizó rastreo corporal total más fusión con TAC (fig. 4).

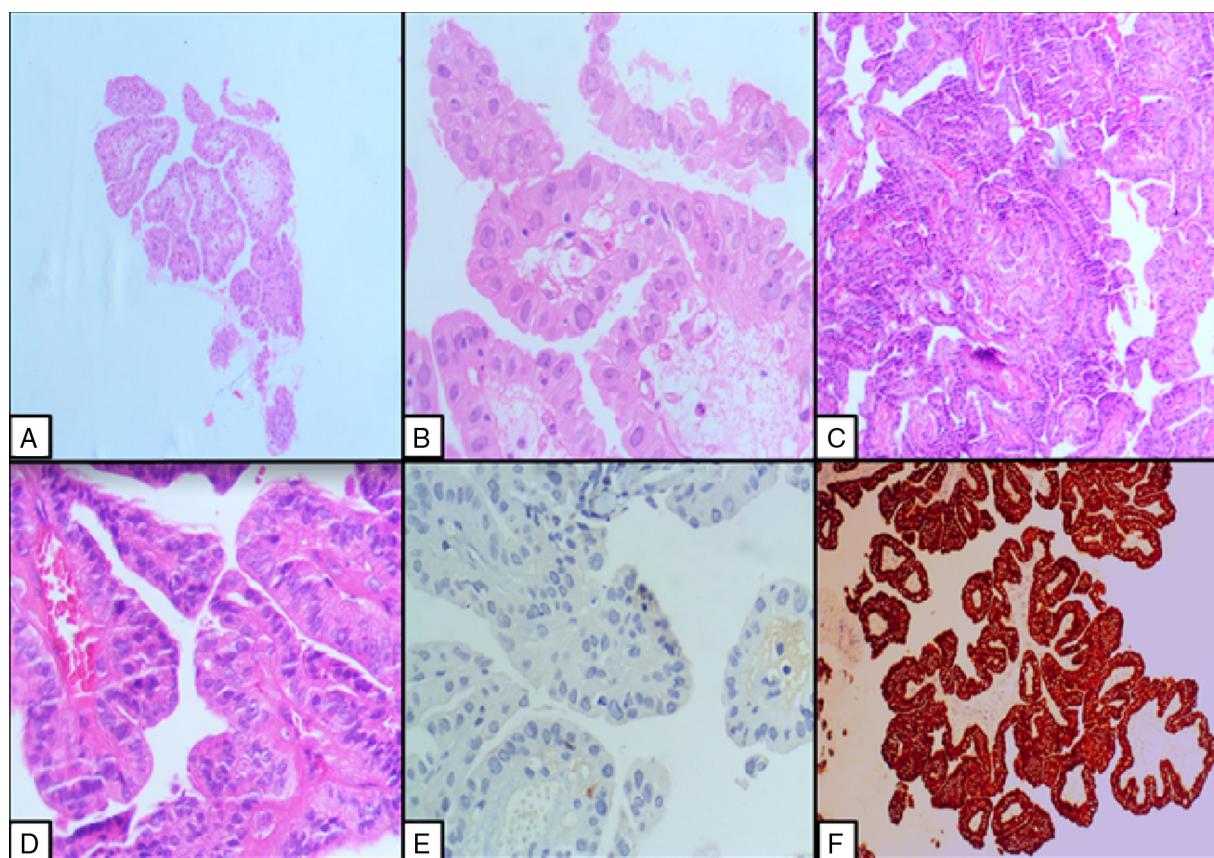


Figura 1 Carcinoma papilar de tiroides con metástasis pancreáticas: formaciones sueltas papilares H&E 4x (A) revestidas por células foliculares con inclusiones intranucleares H&E 20X (B) y presencia en el tejido tiroideo de papilas H&E 10x (C) y células tumorales con inclusiones y hendiduras nucleares H&E 20X (D). Se observa inmunohistoquímica negativa 40X para calretinina (E) y positividad para Galectina-3 10X (F).

Discusión

En Colombia el cáncer de tiroides es el décimo cáncer en frecuencia de presentación con una tasa de incidencia ajustada por edad para el 2012 de 5,1 por 100.000 habitantes, con aproximadamente 2.000 casos nuevos por año y con mayor frecuencia en mujeres que en hombres². Durante el año 2010 en el INC se presentaron 329 casos nuevos, distribuidos en 283 mujeres y 46 hombres que representan el 5,2% del total de casos nuevos para dicho año³. En EE. UU. el cáncer de tiroides es aproximadamente el 1% de todos los cánceres y representa aproximadamente 0,2% de muertes por cáncer⁴.

Los subtipos histológicos del CDT son carcinoma papilar (CPT), folicular (CFT), carcinoma pobremente diferenciado y carcinoma anaplásico; de estos, el CPT es el subtipo que se presenta con mayor frecuencia⁵. El cáncer papilar de tiroides con un patrón clásico, es generalmente de buen pronóstico con una supervivencia a 10 años entre 80 y 95%, aunque algunos factores como la edad (más de 45 años), el sexo (masculino), el tamaño tumoral (más de 4 cm) y las metástasis a distancia modifican este pronóstico⁶.

Las metástasis distantes al momento del diagnóstico se presentan del 6 al 20%. De estas, 49% se localizan en pulmón, 25% en hueso, 15% en ambas localizaciones y 10% en otros tejidos blandos⁷. La supervivencia se reduce al 14% en pacientes con metástasis pulmonar macronodular

o múltiples metástasis óseas; después de los 40 años, 10% de los pacientes con CPT, 25% de los pacientes con CFT y 35% de los pacientes con carcinoma de células de Hurthle pueden desarrollar metástasis a distancia^{8,9}. Las metástasis en páncreas son excepcionales, para el año 2013 solo se habían reportado 9 casos en la literatura y en general se recomienda el manejo quirúrgico para estas lesiones^{10,11}.

Algunas variantes histológicas del CPT son por lo general más agresivas, se encuentran el caso de un paciente con CPT variante folicular y mutación BRAF V600E, quien desarrolló metástasis en páncreas siete años después de ser sometido a tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar y radioablación¹⁰. Así como el caso de un paciente con variante de células altas que presentó metástasis pancreáticas seis años después de haber recibido manejo quirúrgico, radioterapia y ¹³¹I¹². En nuestro caso, a diferencia de los anteriores, se trata de un paciente con CPT variante clásica, que se caracteriza por ser de menor agresividad y que además debutó con metástasis en páncreas, situación extremadamente inusual.

La realización de ecoendoscopia y biopsia con aguja fina, junto con el análisis inmunohistoquímico, constituyen un método confiable en el diagnóstico de metástasis a distancia en CPT¹³. Aproximadamente el 90% de los carcinomas pancreáticos son de origen primario; sin embargo, se presentan gran variedad de neoplasias que involucran

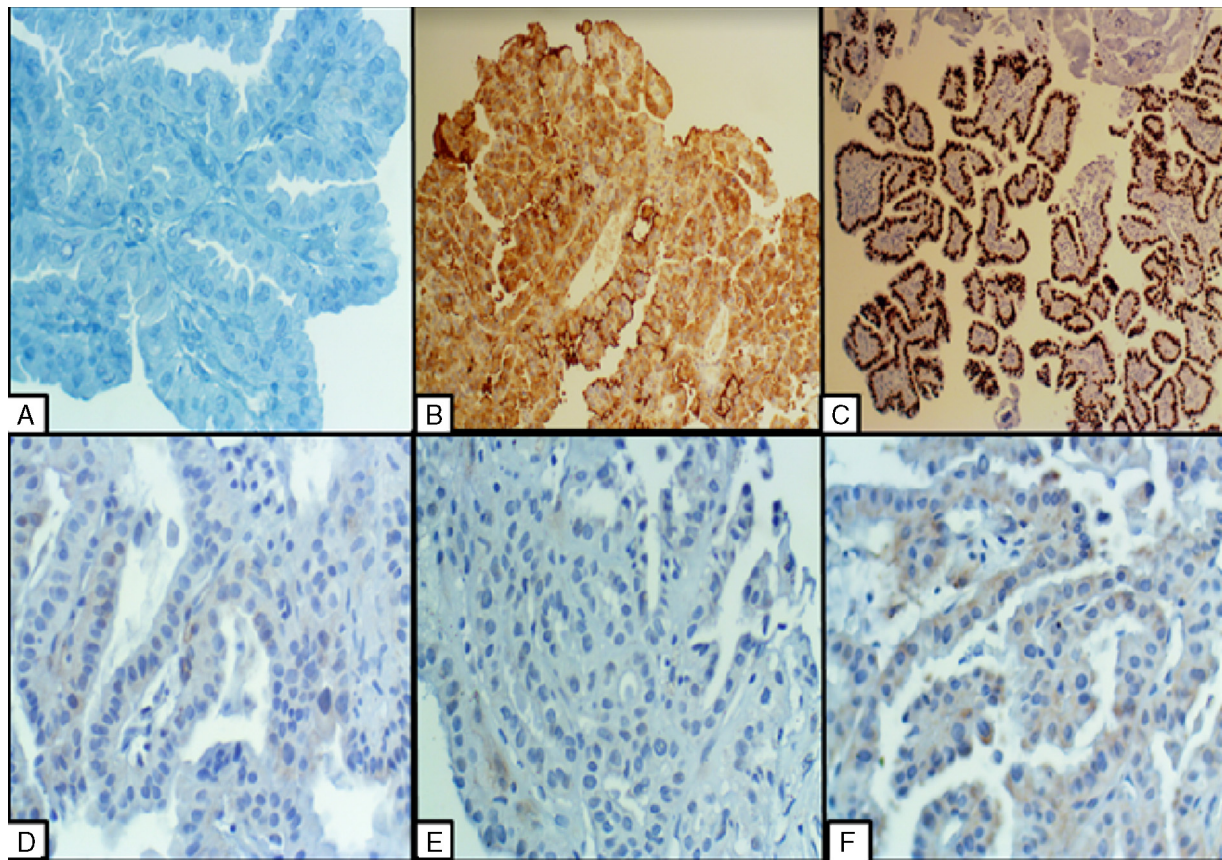


Figura 2 Carcinoma papilar de tiroides con metástasis a páncreas: obsérvese estudio de inmunohistoquímica negativa para Mesotelina 20X (A), reactividad citoplasmática para tiroglobulina 10X (B) y positividad nuclear para TTF1 10X (C). La trombomodulina 40X (D), WT-1 40X (E) y D2-40 40X (F) fueron negativas.

secundariamente este órgano y pueden confundirse como tumores primarios del páncreas¹⁴. En este caso el análisis IHQ permitió establecer que la neoplasia en páncreas no correspondía a un tumor primario sino a una metástasis de origen tiroideo, en la cual no fue posible realizar el control quirúrgico debido al tamaño de la lesión y compromiso con otros órganos.

El PET/CT con F18-FDG constituye una parte integral útil en el manejo de una gran cantidad de cánceres, incluyendo el CDT. La presencia de una elevada captación de FDG es un signo de mayor malignidad, indicando desdiferenciación celular y menor posibilidad de captación del ^{131}I , herramienta útil en el manejo de este tipo de patología⁹. En el estudio de metástasis a distancia en los pacientes con cáncer tiroideo, el PET CT/FDG mostró una sensibilidad hasta del 85% y una especificidad hasta el 95% en ausencia de captación de radioyodo y niveles elevados de tiroglobulina^{15,16}. En nuestro caso las lesiones más agresivas (páncreas y surco traqueoesofágico) no mostraron avidéz por el radioyodo y si evidenciaron un elevado metabolismo en el PET como cabe esperar en lesiones agresivas que ya no expresan el transportador de yodo (NIS) y exhiben elevada avidéz al análogo de glucosa (FDG) soportando un peor pronóstico y mala respuesta a la yodoterapia¹⁷.

El estudio PET/CT F18-FDG tiene una gran utilidad en la estratificación del diagnóstico y pronóstico de pacientes con CDT¹⁵. Robbins *et al.* han demostrado que un estudio de FDG

PET positivo tiene un valor predictivo negativo significativo en la supervivencia global. El valor de SUV máx. también ha demostrado ser un factor pronóstico significativo, así como el número de lesiones FDG ávidas¹⁸.

El rastreo corporal total con radioyodo es un método efectivo para la detección, estadificación y planeamiento del manejo del carcinoma diferenciado de tiroides, es útil en la determinación de la neoplasia sobre la base de su avidéz por el yodo, ayudando a identificar remanentes tiroideos y metástasis a distancia¹⁹. Sin embargo, el estudio se negativiza a la medida en que el tumor presenta desdiferenciación y por el contrario el PET con F18-FDG se torna positivo en estos casos (fenómeno flip-flop)²⁰.

Varios estudios han reportado una alta sensibilidad y especificidad del PET F18-FDG para detección de metástasis distantes en el rango de 85% y 95% respectivamente²¹. El PET/CT con F18-FDG se ha convertido en una poderosa herramienta en la evaluación de los pacientes que tienen enfermedad recurrente o metastásica no demostrable con otras modalidades de imagen. La combinación del rastreo con ^{131}I y medición de la tiroglobulina son indicadores fiables de la presencia de metástasis en el 82,6% de los pacientes con CDT después de la cirugía. Sin embargo, el PET/CT con F18-FDG tiene un valioso papel diagnóstico después de la tiroidectomía en los pacientes con niveles elevados de tiroglobulina y un rastreo con ^{131}I negativo¹⁵. Otros estudios han encontrado una clara correlación entre

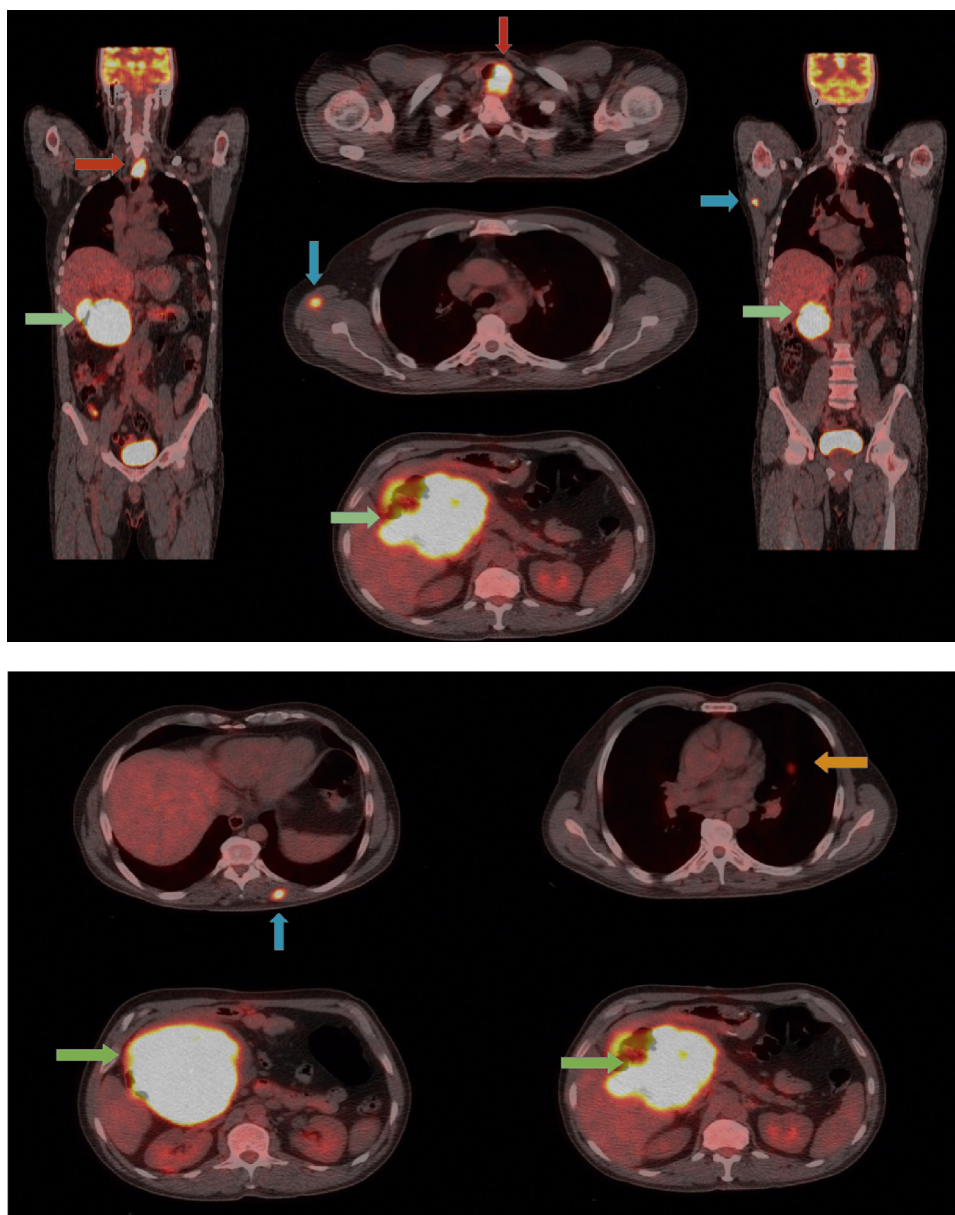


Figura 3 La flecha roja muestra masa infiltrativa hipermetabólica paratraqueal izquierda y con extensión al receso traqueoesofágico e invasión a la tráquea.

La flecha verde muestra masa intensamente hipermetabólica de aspecto agresivo dependiente de la cabeza y cuerpo del páncreas, con extensión al hilio hepático e interasas, en el contexto de enfermedad metastásica.

La flecha azul focos hipermetabólicos en tejido muscular de la región axilar derecha y región dorsal izquierda, en relación con enfermedad metastásica.

los niveles de tiroglobulina y la precisión diagnóstica del PET en estos pacientes. La Asociación Americana de la Tiroidea (ATA) recomienda un punto de corte de 10 ng/mL de tiroglobulina sin estimular²².

En el estudio de Giovanella *et al.*²³ se afirma que el 88% de los pacientes con un FDG PET tenían niveles de tiroglobulina superiores a 5,5 ng/mL. En combinación con la tiroglobulina, el PET/CT con F18-FDG proporciona importante información pronóstica y es crucial para el proceso de decisión clínico-terapéutica en los pacientes con CDT con un rastreo ^{131}I negativo. Algunos autores han observado mayor positividad del PET en pacientes mayores de 40 años

en comparación con los pacientes más jóvenes (70% vs. 53%). Debido a que la edad en el momento de la detección de metástasis distantes está asociada de forma independiente con la mortalidad y la positividad del PET, es más frecuente en los pacientes mayores de 40 años²⁴. Se ha deducido que la captación de FDG se asocia con peor pronóstico y comportamiento tumoral agresivo²⁵.

El pronóstico de los pacientes con lesiones FDG ávidas es pobre. Sus supervivencias son inversamente proporcionales al volumen de la enfermedad y se ha encontrado una correlación significativa con el máximo valor estandarizado de captación (SUVm máx.), lo que sugiere que a mayor

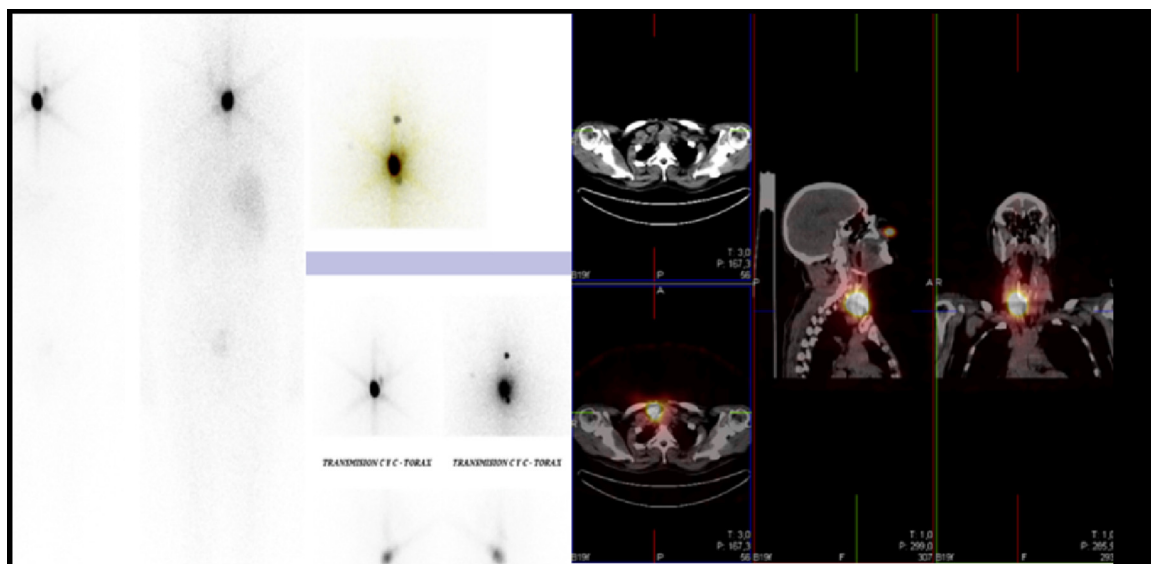


Figura 4 Se observa captación del yodo radiactivo de elevada intensidad en el lecho tiroideo central y para traqueal derecho, otra de baja intensidad focal paramedial izquierda en posición superior a la lesión dominante descrita. Adicionalmente, en el CT se observa masa en el surco traqueoesofágico izquierdo, sin embargo no presenta captación del trazador. No se evidencian lesiones yodocaptantes a distancia incluyendo el abdomen. Se aprecia actividad de hormona tiroidea radio marcada en metabolismo hepático.

actividad metabólica más agresiva es la enfermedad. Aunque la secreción de tiroglobulina es un marcador de buena diferenciación, el potencial para una exploración PET positiva se hace mayor cuando aumenta el valor sérico de Tg²⁶.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447–63.
- Globocan 2012 - Home Internet. consulta el 20 de enero de 2014. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Murillo Moreno RH, Piñeros Petersen M, Acosta Peñaloza JA, Castellanos Herrera VH. Anuario estadístico 2010. Bogotá, D.C., Colombia: Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social; 2010. p. 96.
- LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S1–9.
- Rahman GA, Abdulkadir AY, Olatoke SA, Yusuf IF, Braimoh KT. Unusual cutaneous metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Surg Tech Case Rep.* 2010;2(1):35–8.
- Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2006;30(6):1088–95.
- Muresan MM, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer Internet.* 2008;15(1):37–49.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travaglini JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892–9.
- Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer.* 2003;97(5):1186–94.
- Tunio MA, Alatasiri M, Riaz K, Alshakweer W. Pancreas as delayed site of metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013 Jan;2013:386263.
- Borschitz T, Eichhorn W, Fottner C, Hansen T, Schad A, Schadmand-Fischer S, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic metastases of a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(1):93–8.
- Siddiqui AA, Olansky L, Sawh RN, Tierney WM. Pancreatic metastasis of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *JOP.* 2006;7(4):417–22.
- Chen L, Brainard JA. Pancreatic metastasis from papillary thyroid carcinoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol.* 2010;54(4):640–4.
- Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch.* 2004;444(6):527–35.
- Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS, Pai SI, Subramaniam RM. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(6):1316–29.

16. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer-indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med Elsevier Inc.* 2011;41(2):121–38.
17. Edward J. Escott Role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in head and neck cancer. *Radiol Clin North Am.* 2013;51(5):881–93.
18. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-18 F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498–505.
19. Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, et al. Comparison of 18 FDG-PET with 131 iodine and 99 mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1997;7(3):327–35.
20. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. 18 FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma Flipflop in uptake patterns of 18 FDG and 131 I. *Nuklearmedizin.* 1995;34(4):127–34.
21. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, et al. 18 F- 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131 I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2291–302.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–214.
23. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):874–80.
24. Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med.* 2012;37:953–9.
25. Schönberger J, Rüschhoff J, Grimm D, Marienhagen J, Rümmele P, Meyringer R, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid.* 2002;12(9):747–54.
26. Urhan M, Basu S, Alavi A. PET Scan in Thyroid Cancer. *PET Clin.* 2012;7:453–61.