

Revisión



Trazadores PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides, más allá del uso del 2-[18F]FDG PET/CT

ACUÑA HERNANDEZ M¹, VALLEJO ARMENTA P², CANCINO RAMOS U³, SANCHEZ ORDUZ L⁴, CASANOVA TRIVIÑO P⁵, CADAVID BLANCO L⁶

¹Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB). Bogotá, Colombia. ²Investigadora independiente. Ciudad de México, México.

³Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ciudad de México, México. ⁴SPECT Medicina Nuclear S.A.S. Bucaramanga, Santander, Colombia. ⁵Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Ciudad de México, México. ⁶Sociedad de Cirugía de Bogotá – Hospital de San José – Fundación de Ciencias Universitarias de la Salud (FUCS). Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 1 de enero de 2022

Revisión: 24 de febrero de 2022

Aceptado: 4 de marzo de 2022

Palabras clave:

Tomografía por emisión de positrones

Tomografía computarizada

cáncer de tiroides

otros trazadores

Keywords:

Positron Emission Tomography

Computed Tomography

Thyroid Neoplasms

Radiopharmaceuticals

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más común a nivel mundial. El siguiente artículo es una revisión sobre los trazadores PET/CT diferente a 2-[18F]FDG en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides diagnosticado. El PET/CT es una alternativa a las imágenes morfológicas cuando estas no son concluyentes o negativas por sospecha de persistencia o recidiva tumoral, elevación de marcadores tumorales, carcinoma de tiroides por dediferenciación, opciones terapéuticas no convencionales, entre otras, 2-[18F] FDG es el que más utiliza un trazador, pero hay escenarios en los que esto puede ser negativo o no concluyente, por lo que, en los últimos años, han surgido otros trazadores de PET como: [124I]NaI, [18F]tetrafluoroborato, [68Ga]Ga-NOTE-PRGD2 o [18F]AIF-NOTE-PRGD2, [68Ga]Ga-DOTA-FAPI, [18F]Fluorocolina o [11C]C-Colina, [18F] o [68Ga] Ga-PSMA, [68Ga] Ga DOTA-TATE/TOC/NOC / LAN, [18F]FAZA, L- [metil-11C] metionina y [89Zr] DFO-PAS200-Fab

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common endocrinological neoplasia worldwide. The following article is a review about the PET/CT tracers different than 2-[18F]FDG in patients with diagnosed differentiated thyroid carcinoma. PET/CT is an alternative to morphological images when these are not conclusive or negative due to the suspicion of tumor persistence or recurrence, elevation of tumor markers, dedifferentiation thyroid carcinoma, non-conventional therapeutic options, and others, 2-[18F]FDG is the most uses a tracer, but there are scenarios where this can be negative or inconclusive, so, in recent years other PET tracers have been used: [124I]NaI, [18F]Tetrafluoroborate, [68Ga]Ga-NOTE-PRGD2 or [18F] AIF-NOTE-PRGD2, [68Ga]Ga-DOTA-FAPI, [18F]Fluorocholine or [11C]C-Choline, [18F] or [68Ga]Ga-PSMA, [68Ga]Ga DOTA-TATE/TOC/NOC/LAN, [18F]FAZA, L- [methyl-11C]Methionine and [89Zr]DFO-PAS200-Fab

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente a nivel mundial, representado el 3% de la incidencia mundial de todos los cánceres⁽¹⁾.

Dentro de los subtipos, el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es el más frecuente, siendo categorizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuatro tipos derivados de células tiroideas epiteliales: cáncer papilar de tiroides (CPT) el cual es el más frecuente (>85%), seguido del carcinoma folicular (CFT), células de Hürthle y por último el pobremente diferenciado⁽²⁾.

La utilidad de las imágenes diagnósticas en el CDT se centra en la detección primaria, estadificación inicial, seguimiento del tratamiento y re-estadificación en caso de recurrencia⁽³⁾. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) es un estudio de imagen no invasivo que emplea la inyección de compuestos radiactivos con la finalidad de aportar información funcional sobre tejidos y órganos⁽⁴⁾.

El siguiente artículo tiene la finalidad de hacer una revisión sobre el uso de trazadores diferentes al 2-[18F]FDG PET/CT en pacientes con diagnóstico de CDT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Inicialmente, se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en bases de datos médicas como Pubmed, Ovid, BMJ, Clinical Key, ScienceDirect, LILACS, Scielo y Cochrane; se ingresaron términos DeCS y MeSH como Thyroid Cancer; Papillary; Thyroid Neoplasms; Positron Emission Tomography Computed Tomography; PSMA; Tetrafluoroborate; 124-I; RGD2; Choline; DOTA-TATE/TOC/NOC; FAZA; Methionine; lectin Galectin-3 acompañadas de operadores booleanos AND, OR y NOT y se limitó la búsqueda a las fechas enero de 2015 al 30 de agosto de 2021.

Posterior a la exploración anterior y eliminando los artículos duplicados, se encontraron 42 resultados entre estudios de corte transversal, cohortes, revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis. Finalmente, se realizó una síntesis de los aspectos más relevantes que aportaba cada estudio para los diferentes trazadores incluidos en esta revisión.

DESARROLLO

Utilidad del PET/TC en pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides.

En diferentes estudios tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas y narrativas(5-8) el PET/CT es una alternativa a las imágenes morfológicas como son la tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (RMN) cuando estas no son concluyentes o negativos ante la sospecha de persistencia o recidiva tumoral, elevación de los marcadores tumorales, desdiferenciación de la enfermedad y opciones terapéuticas no convencionales, entre otros.

En diversos estudios, se ha descrito que hasta un 1/3 de los pacientes de los carcinomas diferenciados de tiroides no concentran yodo radiactivo ([131I]NaI). Por otra parte, entre el 20 a 40% de los pacientes con recurrencia de la enfermedad y/o metástasis ganglionares pueden presentar desdiferenciación de las células tumorales durante el transcurso de la enfermedad y hasta 2/3 de los pacientes con metástasis a distancia finalmente desarrollan enfermedad yodo refractaria⁽⁵⁾.

En los escenarios anteriores, el PET/CT ha demostrado ser una adecuada herramienta para evaluar el comportamiento en cuanto a la biología tumoral.

Tradicionalmente, se ha descrito que el uso del 2-[18F]FDG PET/CT se basa en la "relación flip-flop"⁽⁸⁾, en el cual las células tumorales que tienen alta concentración de fluorodesoxiglucosa (FDG) presentan una regulación positiva de GLUT1 con incremento en la proliferación y disminución en la posibilidad de concentrar [131I]NaI secundario a una reducción o pérdida de la expresión / función del simporte sodio-yodo (NIS). Pese a lo anterior, existen pacientes que presentan elevación sérica del marcador tumoral con pruebas anatómicas y funcionales con [131I]NaI negativas, entidad conocida como TENIS Syndrome según su designación en inglés, en los cuales el 2-[18F]FDG PET/CT puede ser no concluyente o negativo lo que ha generado en los últimos años, el empleo de otros trazadores PET para la búsqueda de enfermedad. En las siguientes secciones, se abordará cuáles son y sus usos potenciales.

[124I]NaIPET/TC en carcinoma diferenciado de tiroides.

El [124I]NaI es un radiofármaco que dentro de sus características radioquímicas cuenta con una vida media de 4.18 días, en su decaimiento genera rayos X, un 63% de rayos gamma con energía de 603 keV y un 22% de positrones con energías máxima y media de 2.138 y 0.975 MeV respectivamente con una resolución espacial para penetración a tejido entre 5 a 6 mm^(9,10,11).

En cuanto a su papel diagnóstico en el carcinoma diferenciado de tiroides, se reconoce como mecanismo de acción, la expresión por parte de las células tumorales de NIS lo que lleva a la captación del [124I]NaI generando un proceso de organificación al interior de la célula⁽¹²⁾.

Dentro de la literatura, se ha registrado el uso de los estudios [124I]NaI PET/CT en casos como:

- Pacientes pediátricos y adultos programados para la terapia con [131I]NaI con la intención de establecer previamente la carga de enfermedad locorregional y a distancia con mayor eficacia que los rastreos con [123I]NaI y [131I]NaI SPECT y/o SPECT/CT^(5,13,14).
- Determinar pacientes candidatos a la terapia con [131I]NaI con mayor certeza diagnóstica⁽¹⁵⁾.
- Dosimetría tridimensional previa a la terapia con [131I]NaI^(5,14).
- Determinación de lesiones no yodoávidas que puedan ser sujetos de terapias diferentes al [131I]NaI^(5,16).
- Permite una mejor caracterización entre la persistencia de lóbulos piramidales o remanentes tiroideos versus

- adenopatías en el lecho tiroideo al comparar con las imágenes obtenidas con el [131I]NaI SPECT y/o SPECT/CT^(13,16).
- Identificación de tejido tiroideo funcional sin representación anatómica⁽¹³⁾.
- En el escenario de elevación de marcadores tumorales nos permite una mejor caracterización de lesiones yodoávidas locorreregionales y a distancia al comparar con [123I]NaI y [131I]NaI⁽¹⁴⁾.

[18F] TFB PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

El tetrafluoroborato (TFB) es un anión análogo del yoduro que se asocia al emisor de positrones [18F] que presenta una vida media de 109.8 min y en su desintegración genera hasta un 98% de positrones con energías de 0.64 MeV⁽¹⁷⁾.

Como mecanismo de captación, el [18F]TFB es atrapado, pero no organificado por las células tiroideas⁽¹⁸⁾, ingresando a través del NIS⁽¹⁹⁾ el cual es una glicoproteína transmembrana que media el transporte de yodo activo hacia las células epiteliales y foliculares tiroideas⁽²⁰⁾.

El [18F]TFB puede producirse fácilmente en un ciclotrón y para la formación de imágenes PET/CT proporciona excelente relación lesión/fondo, adicionalmente tiene una menor dosis absorbida al comparar con el [124I]NaI PET/CT^(18,19).

Dentro de los estudios disponibles en la literatura, se ha definido su utilidad en el carcinoma diferenciado de tiroides en los siguientes escenarios:

- En el síndrome de TENIS permite detectar con mayor precisión que los estudios con [131I]NaI SPECT/CT las recidivas, recurrencias ganglionares o metástasis a distancia^(18,21).
- Mejor detección de lesiones locorreregionales y/o a distancia metastásicas en caso de marcadores tumorales mínimamente elevados⁽¹⁸⁾.
- Mayor resultado exitoso para resección quirúrgica de lesiones en lecho quirúrgico y/o ganglionares^(19,20).
- En uso conjunto del 2-[18F]FDG PET/CT y [18F]TFB PET/CT permite una mejor rentabilidad diagnóstica para la determinación de recurrencias locorreregionales y/o metástasis a distancia además de la presencia de desdiferenciación⁽¹⁸⁾.
- Monitorización de la respuesta al tratamiento con [131I]NaI⁽²⁰⁾.

[68Ga]Ga-NOTA-PRGD2 y [18F]AIF-NOTA-PRGD2 PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

El RGD es una secuencia de tripéptidos compuesto por arginina-glicina-ácido aspártico que tienen alta afinidad y especificidad hacia la integrina $\alpha v \beta 3$ y $\alpha v \beta 5$ ^(21,22).

La integrina es un heterodímero que funciona como moléculas de adhesión celular de glicoproteína transmembrana que están involucradas en interacción célula-célula además de célula - matriz extracelular⁽²²⁾. Se conoce que las integrinas $\alpha v \beta 3$ y $\alpha v \beta 5$ se sobreexpresan en la vasculatura⁽²²⁾, por lo que se considera un buen marcador de angiogénesis, invasión y metástasis tumorales⁽²¹⁾. Por lo anteriormente descrito, la secuencia RGD

asociadas a los emisores de positrones tipo [18F] o [68Ga], se considera una alternativa diagnóstica para localización tumoral basándose en la fase de neo angiogénesis tumoral^(21,22).

En la actualidad, existen diversos estudios que ha descrito el uso del [68Ga]Ga-NOTA-PRGD2 y [18F]AIF-NOTA-PRGD2 PET/CT en los siguientes escenarios del CDT:

- Predictor de la eficacia y pronóstico de la terapia con inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en CDT yodo refractario⁽²¹⁾.
- Valorar el pronóstico de los pacientes llevados a terapia dirigida a la vía VEGF/VEGFR en CDT yodorefractario^(21,23).
- Los estudios con [68Ga]Ga-NOTA-PRGD2 en pacientes con CDT yodorefractario permiten adecuada detección de enfermedad estructural cuando el 2-[18F]FDG PET/CT es negativo.
- Agente teragnóstico con la finalidad de emplear tratamiento basados en [177Lu]Lu RGD u otros agentes quimioterapéuticos como paclitaxel y doxorubicina unidos al RGD⁽²²⁻²⁴⁾.
- Determinación de enfermedad quirúrgicamente irreseccable y metástasis a distancia en pacientes con diagnóstico de CDT yodo refractario^(22,24).
- Determinar la presencia de enfermedad recurrente y/o a distancia en paciente con diagnóstico de síndrome de TENIS⁽²²⁾.
- Marcador de mal pronóstico por la mayor agresividad en caso de recurrencia locorre regional y/o metástasis a distancia del CDT cuando se asocia a incremento en la captación de FDG⁽²⁴⁾.

[68Ga]Ga-DOTA-FAPI PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

Los fibroblastos son células que se ubican de forma fisiológica en todo el cuerpo. En los últimos años, se ha encontrado que este tipo de células pueden estar contempladas en el microambiente tumoral de múltiples neoplasias expresando la proteína de activación de fibroblastos (FAP), la cual tiene actividad de exo y endopeptidasa⁽²⁵⁾.

Este tipo de moléculas han generado interés como objetivo molecular, por lo que se ha asociado a un inhibidor (FAPI) presentando alta captación en el estroma tumoral^(26,27).

Respecto al uso del [68Ga]Ga-FAPI PET/CT en el CDT, se han descrito las siguientes utilidades:

- Determinación de enfermedad locorre regional antes sospecha de persistencia o recurrencia en el contexto de síndrome de TENIS⁽²⁶⁾.
- Mejor relación lesión/fondo cuando se presentan lesiones ganglionares y a distancia en el contexto de síndrome de TENIS⁽²⁶⁾.
- El [68Ga]Ga-DOTA-FAPI PET/CT ha mostrado ser una adecuada herramienta para el seguimiento de las metástasis ganglionares al comparar con el 2-[18F]FDG PET/CT⁽²⁶⁾.
- Para las lesiones a nivel pulmonares y pleurales con

- estudios negativos de [131I]NaI SPECT/CT, el 2-[18F]FDG PET/CT ha mostrado ser superior al [68Ga]Ga-DOTA-FAPI PET/CT para su detección, lo cual puede estar asociado a los procesos de desdiferenciación tumoral⁽²⁶⁾.
- En cuanto a la detección de metástasis óseas, el [68Ga]Ga-DOTA-FAPI PET/CT mostró ser superior al comparar con el 2-[18F]FDG PET/CT, lo cual se ha justificado por el gran componente de fibroblastos activados y/o miofibroblastos en estas lesiones⁽²⁶⁾.
- El uso sincrónico del 2-[18F]FDG y [68Ga]Ga-DOTA-FAPI, ha mostrado un comportamiento opuesto en probable relación con la heterogeneidad tumoral; por tal motivo, una lesión con baja captación de FDG y alta captación de FAPI podría estar relacionado con células en etapas iniciales del proceso de desdiferenciación⁽²⁶⁾.

[18F]Fluorocolina u [11C]C-Colina PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

La colina es una molécula precursora para la formación de fosfatidilcolina, que es un componente principal de la membrana celular⁽²⁸⁾.

Dentro de su mecanismo de captación, la colina es metabolizada e internalizada en las células por la enzima colina quinasa. Se conoce que existe un incremento en la producción de fosfatidilcolina en caso de lesiones tumorales para satisfacer la demanda en las membranas celulares^(28,29). Por tal motivo, en los últimos años, se han empleado análogos de colina asociadas a emisores de positrones como el [18F] y [11C] para el estudio de diversas neoplasias^(28,29).

Se han realizado algunos estudios que valoran el uso de [18F]FCH (fluorocolina) u [11C]C-Colina en el CDT, entre sus utilidades se describen:

- Para el estudio de nódulos tiroideos, se ha descrito una sensibilidad de 90% y valor predictivo negativo del 96% para la detección de malignidad⁽³⁰⁾.
- Detección de lesiones a nivel locorregional y a distancia en caso de CDT con 2-[18F]FDG PET/CT negativo⁽²⁹⁾.
- La combinación de [18F]FCH y 2-[18F]FDG, ha mostrado una alta sensibilidad para la detección de enfermedad estructural con el fin de determinar tratamientos quirúrgicos a nivel de cuello y mediastino⁽²⁹⁾.
- Se sugiere el uso de [18F]FCH PET/CT como herramienta diagnóstica adicional en pacientes con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides de alto riesgo en caso de subtipos no agresivo, tiempo corto de duplicación de la tiroglobulina y alta probabilidad de diseminación linfática⁽²⁹⁾.

[18F] o [68Ga]Ga-PSMA PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

El antígeno específico prostático de membrana (PSMA), es una glicoproteína Transmembrana tipo II que en los últimos años se ha visto no solo expresada a nivel celular en neoplasias

malignas de la próstata, sino también a nivel de la neovascularización tumoral de otras neoplasias sólidas, incluido el CDT yodo refractario^(31,32).

En cuanto a la expresión de PSMA en este tipo de carcinoma, en diversos estudios realizados en los últimos años empleando técnicas de inmunohistoquímica, se considera que, en la evolución hacia la desdiferenciación, las células tumorales desarrollan un comportamiento más agresivo por lo que requiere generar neovascularización para proporcionar suficiente suministro al tumor. Es en esta microvascularización donde se verá la expresión de esta molécula⁽³¹⁻³⁴⁾. De igual forma, se ha descrito una expresión menor del 5% en los CDT del gen folato hidrolasa 1 (FOLH1) encargada de codificar la expresión de PSMA⁽³⁴⁾.

Respecto al uso del [18F] o [68Ga]Ga-PSMA PET/CT en el CDT, se han descrito las siguientes utilidades:

- Agente teragnóstico con la finalidad de emplear tratamiento basados en [177Lu]Lu PSMA en caso de CDT yodo refractario⁽³¹⁻³⁴⁾.
- Determinación de lesiones locorregionales (ganglionar) o a distancia (pulmonar, ósea, hepáticas, leptomenígea) en caso de CDT yodo refractario⁽³¹⁻³⁴⁾.
- Valoración de lesiones a distancia en caso de carcinoma de tiroides pobremente diferenciado⁽³²⁾.
- Para la estadificación inicial, el uso de [18F] o [68Ga]Ga-PSMA PET/CT en aquellos pacientes con estadio avanzado (III/IV) ha mostrado ser un predictor de yodo-refractoriedad además de compromiso metastásico, lo cual puede considerarse como un criterio de agresividad^(32,33).

[68Ga]Ga DOTA-TATE/TOC/NOC/LAN PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

La somatostatina, es una hormona encargada de regular procesos críticos como la neurotransmisión, secreción hormonal y proliferación celular. Este péptido se une a los receptores de somatostatina (SSTR) que están presentes en la superficie de múltiples células a nivel corporal⁽³⁵⁾.

Como herramienta diagnóstica, en los últimos años se desarrollaron radiofármacos basados en un emisor de positrones tipo [68Ga] el cual está asociado a un quelante (DOTA) y finalmente el análogo de la somatostatina (TATE/TOC/NOC/LAN)⁽³⁵⁾.

En cuanto al mecanismo de captación, se ha descrito que las células en el CDT vinculado al síndrome de TENIS pueden mostrar de SSTR1 en el 88.8% de los casos seguido del SSTR3 en el 55.5%, SSTR2 en el 44.4%, SSTR5 en el 33.3% y SSTR4 en el 11.2%^(36,37).

De igual forma, se ha descrito que las variantes menos agresivas presentan mayor expresión de SSTR5 comparado con las más agresivas con mayor expresión de SSTR3⁽³⁶⁾.

Se ha descrito el uso del [68Ga]Ga DOTA-TATE/TOC/NOC/LAN PET/CT en los siguientes casos:

- Estadificación en caso de sospecha de recurrencia locorregional y/o a distancia en pacientes con diagnóstico de CDT con estudios anatómicos (ultrasonografía, CT),

- [131I]NaI SPECT/CT y 2-[18F]FDG PET/CT negativos^(36,38).
- Determinación de enfermedad locorregional y/o a distancia en pacientes con diagnóstico de CDT con enfermedad yodorefactoria y estudio con 2-[18F]FDG PET/CT negativo^(36,38).
- Un estudio positivo con [68Ga]Ga DOTA-TATE/TOC/NOC/LAN PET/CT se correlaciono con las variantes histopatológicas pobremente diferenciadas y de células de Hürthle⁽³⁸⁾.
- Agente teragnóstico con la finalidad de emplear tratamiento con [177Lu]Lu DOTA en caso de CDT yodo refractario⁽³⁹⁾.

[18F]FAZA PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

En los últimos años, diferentes estudios han demostrado que la hipoxia tumoral en la patología oncológica se ha asociado con progresión de la enfermedad y resistencia a radioterapia o quimioterapia, por lo que se ha considerado un factor de mal pronóstico^(40,41). El [18F]Fluoroazomicinarabinofuranósido ([18F]-FAZA) es un radiofármaco tipo nitroimidazol de segunda generación desarrollado para valorar la hipoxia tumoral siendo superior a otros marcadores como el [18F]-FMISO⁽⁴⁰⁾.

En cuanto a la valoración de hipoxia en el CDT, se ha documentado a través de estudios de inmunohistoquímica la presencia de factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α) en células desdiferenciadas que han perdido capacidad para concentrar [131I]NaI e incrementa la captación de FDG⁽⁴⁰⁾.

Dentro de los estudios realizados con [18F]-FAZA PET/CT en pacientes con diagnóstico de CDT, se ha descrito su utilidad en el siguiente escenario:

- La captación en lesiones locorregionales o a distancia en el 2-[18F]FDG PET/CT y -[18F]-FAZAPET/CT se relaciona con progresión a corto plazo de la enfermedad en los sitios afectados posterior a la terapia con [131I]NaI^(40,41).

L-(metil-11C) METIONINA PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

La metionina, es un aminoácido necesario para la síntesis de proteínas al donar el grupo metilo requerido para la metilación del ADN, ARN de transferencia, entre otros compuestos⁽⁴²⁾ y como estrategia diagnóstica se ha ligado con el emisor de positrones [11C].

En cuanto al mecanismo de captación, se conoce que la metionina ingresa al interior de la célula a través del transportador de aminoácidos tipo L1 (LAT1)⁽⁴³⁾.

Sobre el uso de estos estudios en el CDT, existe un reporte de caso de un paciente de 66 años se indicó el estudio con L-(metil-11C)metionina PET/CT para búsqueda de lesión por diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, encontrando de forma incidental captación en el istmo y lóbulo izquierdo siendo llevado a resección quirúrgica con diagnóstico histopatológico de adenoma paratiroideo y carcinoma folicular de tiroides⁽⁴²⁾.

[89Zr]DFO-PAS200-Fab PET/CT en carcinoma diferenciado de tiroides.

La Galectina-3 (GAL3) es un miembro de la familia de proteínas de unión a galactosidasa que se encuentra intra y extracelular, cumpliendo multifunciones. Se expresa en múltiples células a nivel del organismo y trabajos recientes han evaluado su expresión en el carcinoma de tiroides⁽⁴⁴⁾.

Por tal motivo, se ha ligado el α GAL3 al quelante deferoxamina, cadena PAS (Prolina, Alanina y Serina) un fragmento de anticuerpo proteolítico Fab y el emisor de positrones [89Zr] para la obtención de imágenes PET/CT⁽⁴⁴⁾.

La utilidad de este trazador en el CDT se reflejado en la detección de recurrencia de la enfermedad posterior al evento quirúrgico y probables micrometástasis en caso de síndrome de TENIS⁽⁴⁴⁾.

Finalmente, en la tabla 1 resumimos los trazadores PET/CT diferentes a 2-[18F]FDG empleados en CDT con su mecanismo de acción y posibles escenarios de uso.

Tabla 1. Síntesis trazadores PET/CT diferentes a 2-[18F]FDG empleados en CDT.

Trazador	Mecanismo de acción	Posibles escenarios de uso
[124I]NaI	Expresión en las células tumorales de NIS.	- Establecer enfermedad locorregional y a distancia. - Dosimetría previa a la terapia con [131I]NaI. - Determinación de lesiones yodoávidas. - Identificación de tejido tiroideo funcional sin representación anatómica.
[18F]Tetrafluoroborato	Expresión en las células tumorales de NIS.	- Síndrome de TENIS. - Detección de lesiones locorregionales y/o metastásicas a distancia.
[68Ga]Ga-NOTE-PRGD2 y [18F]AlF-NOTE-PRGD2	Sobreexpresión de integrinas $\alpha v \beta 3$ y $\alpha v \beta 5$ en la vasculatura tumoral.	- Predecir la eficacia y el pronóstico de la terapia con ITK. - Predecir el pronóstico de los pacientes llevados a terapia con VEGF/VEGFR. - Determinación de metástasis a distancia y no resecables quirúrgicamente. - Agente teragnóstico para terapias con [177Lu]Lu RGD u otros agentes de quimioterapia.
[68Ga]Ga-DOTA-FAPI	En el microambiente tumoral se expresa la proteína de activación de fibroblastos.	- Síndrome de TENIS. - Detección de metástasis a distancia (hueso).
[18F]Fluorocolina u [11C]C-Colina	Aumento en la producción de fosfatidilcolina en las lesiones tumorales.	- Predicción de malignidad en nódulos tiroideos. - Detección de metástasis locorregionales y a distancia.
[18F] o [68Ga] Ga-PSMA	Expresión en la microvasculatura tumoral.	- Detección de metástasis locorregionales y a distancia. - En pacientes con estadio avanzado (III/IV) es un predictor de enfermedades yodorefactoria. - Agente teragnóstico para [177Lu]Lu PSMA.
[68Ga]Ga DOTA-TATE/TOC/NOC/LAN	Expresión de SSTR1 - SSTR2 - SSTR3 - SSTR4 - SSTR5.	- Síndrome de TENIS. - Sospecha de recidiva locorregional y/o a distancia. - Estadificación para carcinoma pobremente diferenciado y de células de Hürthle. - Agente teragnóstico con [177Lu]Lu DOTA.
[18F]FAZA	Marcador de hipoxia.	- Detección de lesiones locorregionales o a distancia con progresión a corto plazo.
L-[methyl-11C]METIONINA	Aminoácido necesario para la síntesis de proteínas introducido al interior celular por los receptores LAT1.	- Captación incidental en carcinoma folicular de tiroides.
[89Zr]DFO-PAS200-Fab	Expresión de Galectina-3 en las células tumorales.	- Recurrencia posterior a evento quirúrgico.

CONCLUSION

Existen múltiples radiofármacos diferentes al 2-[18F]FDG que permiten una adecuada estadificación en el contexto del CDT, síndrome de TENIS, yodo refractariedad o sospecha de desdiferenciación y que en algunos casos pueden ser empleados como herramienta teragnóstica.

Conflicto de intereses: Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9:225-34.
- Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17:176-88.
- Brauckhoff K, Biermann M. Multimodal imaging of thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 2:335-44.
- Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2015; 17:385-414.
- Liu H, Wang X, Yang R, Zeng W, Peng D, Li J. et al. Recent Development of Nuclear Molecular Imaging in Thyroid Cancer. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:2149532.
- Schütz F, Lautenschläger C, Lorenz K, Haerting J. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J.* 2018; 7:13-20.
- Sheikh A, Polack B, Rodriguez Y, Kuker R. Nuclear Molecular and Theranostic Imaging for Differentiated Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017; 26(Suppl 1):50-65.
- Zampella E, Klain M, Pace L, Cuocolo A. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer. *Diagn Interv Imaging.* 2021; S2211-5684(21):00085-1.
- Kumar K, Ghosh A. Radiochemistry, Production Processes, Labeling Methods, and ImmunoPET Imaging Pharmaceuticals of 124Iodine. *Molecules.* 2021; 26:414.
- Grewal RK, Ho A, Schöder H. Novel Approaches to Thyroid Cancer Treatment and Response Assessment. *Semin Nucl Med.* 2016; 42:109-18.
- Jiang H, Schmit NR, Koenen AR, Bansal A, Pandey MK, Glynn RB, et al. Safety, pharmacokinetics, metabolism and radiation dosimetry of 18F-tetrafluoroborate (18F-TFB) in healthy human subjects. *EJNMMI Res.* 2017; 7(1):90.
- De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-Iodide Treatment: From Molecular Aspects to the Clinical View. *Cancers (Basel).* 2021; 13:995.
- Gulec SA, Kuker RA, Goryawala M, Fernandez C, Perez R, Khan-Ghany A. et al. (124I) PET/CT in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Clinical and Quantitative Image Analysis. *Thyroid.* 2016; 26:441-8.
- Wu D, Ylli D, Heimlich SL, Burman KD, Wartofsky L, Van Nostrand D. 124I PET/CT versus conventional radioiodine imaging in differentiated thyroid cancer: a review. *Thyroid.* 2019; 29:1-44.
- Kist JW, de Keizer B, van der Vlies M, Brouwers AH, Huysmans DA, van der Zant FM, et al. 124I PET/CT to Predict the Outcome of Blind 131I Treatment in Patients with Biochemical Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Diagnostic Cohort Study (THYROPET). *J Nucl Med.* 2016; 57:701-7.
- Santhanam P, Taieb D, Solnes L, Marashdeh W, Ladenson PW. Utility of 124I PET/CT in identifying radioiodine avid lesions in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86:645-51.
- Jiang H, DeGrado TR. [18F] Tetrafluoroborate ([18F] TFB) and its analogs for PET imaging of the sodium/iodide symporter. *Theranostics.* 2018; 8:3918-31.
- Dittmann M, Gonzalez Carvalho JM, Rahbar K, Schäfers M, Claesener M, Riemann B, et al. Incremental diagnostic value of (18F) tetrafluoroborate PET-CT compared to [131I] iodine scintigraphy in recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47:2639-46.
- Khoshnevisan A, Jauregui-Osoro M, Shaw K, Bagaña Torres J, Young JD, Ramakrishnan NK, et al. (18F) tetrafluoroborate as a PET tracer for the sodium/iodide symporter: the importance of specific activity. *EJNMMI Res.* 2016; 6:34.
- O'Doherty J, Jauregui-Osoro M, Brothwood T, Szyszko T, Marsden PK, O'Doherty MJ, et al. 18F-Tetrafluoroborate, a PET Probe for Imaging Sodium/Iodide Symporter Expression: Whole-Body Biodistribution, Safety, and Radiation Dosimetry in Thyroid Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017; 58:1666-71.
- Wang C, Zhang X, Yang X, Li H, Cui R, Guan W, et al. PET response assessment in apatinib-treated radioactive iodine-refractory thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2018; 25:653-63.
- Parihar AS, Mittal BR, Kumar R, Shukla J, Bhattacharya A. 68Ga-DOTA-RGD 2 Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer: Prospective Comparison of Diagnostic Accuracy with 18F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Evaluation Toward Potential Theranostics. *Thyroid.* 2020; 30:557-67.
- Cheng W, Feng F, Ma C, Wang H. The effect of antagonizing rgD-binding integrin activity in papillary thyroid cancer cell lines. *Onco Targets Ther.* 2016; 11:1415-23.
- Cheng W, Wu Z, Liang S, Fu H, Wu S, Tang Y, et al. Comparison of 18F-AIF-NOTA-PRGD2 and 18F-FDG Uptake in Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. *PLOS ONE.* 2014; 9:e100521.
- Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med.* 2019; 60:386-92.

26. **Wu J, Liao T, Huang Y, Rao Z, Ou L, Gong W, et al.** Comparison of [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [18F] FDG PET/CT for diagnosis of metastasis in differentiated thyroid cancer with negative iodine scintigraphy. *Research Square*. 2021;1-19.
27. **Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al.** 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*. 2019; 60:801-5.
28. **Bertagna F, Albano D, Giovanella L, Giubbini R, Treglia G.** 18F-choline/11C-choline;PET/CT thyroid incidentalomas. *Endocrine*. 2019; 64:203-8.
29. **Piccardo A, Trimboli P, Puntoni M, Foppiani L, Treglia G, Naseri M, et al.** Role of 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Detect Structural Relapse in High-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2019; 29:549-56.
30. **Ciappuccini R, Licaj I, Lasne-Cardon A, Babin E, de Raucourt D, Blanchard D, et al.** 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography is a Highly Sensitive but Poorly Specific Tool for Identifying Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: The Chocolate Study. *Thyroid*. 2021; 31:800-9.
31. **de Vries LH, Lodewijk L, Braat AJAT, Krijger GC, Valk GD, Lam MGEH, et al.** 68Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with 177Lu-PSMA-617. *EJNMMI Res*. 2020; 10:18.
32. **Sollini M, di Tommaso L, Kirienko M, Piombo C, Erreni M, Gerardo Lania A, et al.** PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome. *EJNMMI Res*. 2019; 9:93.
33. **Lawhn-Heath C, Yom SS, Liu C, Villanueva-Meyer JE, Aslam M, Smith R, et al.** 68Gallium prostate-specific membrane antigen ([68Ga] Ga-PSMA-11) PET for imaging of thyroid cancer: a feasibility study. *EJNMMI Res*. 2020; 10:128.
34. **Bychkov A, Vutrapongwatana U, Tepmongkol S, Keelawat S.** PSMA expression by microvasculature of thyroid tumors - Potential implications for PSMA theranostics. *Sci Rep*. 2017; 7:5202.
35. **Hofman MS, Eddie Lau WF, Hicks RJ.** Somatostatin Receptor Imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *Radiographics*. 2015; 35:500-16.
36. **Alves Mourato F, Amorim Almeida M, Teixeira Brito AE, Lopes Garcia Leal A, Almeida Filho P, Etchebehere E.** FDG PET/CT versus somatostatin receptor PET/CT in TENIS syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Imaging*. 2020; 8:365-75.
37. **Ocak M, Demirci E, Kabasakal L, Aygun A, Tutar RO, Araman A, et al.** Evaluation and comparison of 68Ga DOTA-TATE and 68Ga DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2013; 34:1084-9.
38. **Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, Ezziddin S, Gorges R, Sabet A, et al.** 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Iodine- and 18F-FDG-Negative Differentiated Thyroid Carcinoma and Elevated Serum Thyroglobulin. *J Nucl Med*. 2016; 57:1512-7.
39. **Roll W, Riemann B, Schäfers M, Stegger L, Vrachimis A.** 177Lu-DOTATATE Therapy in Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Single Center Experience. *Clin Nucl Med*. 2018; 43:e346-51.
40. **Nakajo M, Jinguji M, Tani A, Kajiya Y, Nandate T, Kitazano I, et al.** [18F]-FDG-PET/CT and [18F]-FAZA-PET/CT Hypoxia Imaging of Metastatic Thyroid Cancer: Association with Short-Term Progression After Radioiodine Therapy. *Mol Imaging Biol*. 2020; 22:1609-20.
41. **Holm Adamsen TC, Biermann M.** Lesional Uptake of the Hypoxia Imaging Agent [18F]FAZA on PET/CT Predicts Progression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Thyroidol* 2020; 32:480-3.
42. **Jochumsen MR, Iversen P, Arveschoug AK.** Follicular thyroid cancer avid on 11C Methionine PET/CT. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; 2018:17-0151.
43. **Harris SM, Davis JC, Snyder SE, Butch ER, Vävere AL, Kocak M.** Evaluation of the Biodistribution of 11C-Methionine in Children and Young Adults. *J Nucl Med*. 2013; 54:1902-8.
44. **Peplau E, De Rose F, Reder S, Mittelhäuser M, Scafetta G, Schwaiger M, et al.** Development of a Chimeric Antigen-Binding Fragment Directed Against Human Galectin-3 and Validation as an Immuno-Positron Emission Tomography Tracer for the Sensitive In Vivo Imaging of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020; 30:1314-26.

