

---

# Biopsia por aspiración y supresión con hormonas tiroideas en el diagnóstico de cáncer tiroideo

## Comparación con la cirugía en 77 nódulos hipocaptantes

ARTURO ORREGO, FEDERICO OLARTE,  
FEDERICO URIBE, MARIA C. ECHEVERRI,  
BENJAMIN OROZCO, HUMBERTO ARISTIZABAL

---

Se estudiaron 77 pacientes con nódulos tiroideos hipocaptantes, demostrados por gammagrafía, por medio de biopsia tiroidea por aspiración y terapia supresiva con hormonas tiroideas durante 6 meses o más. Se realizó estudio ecográfico del nódulo antes de iniciar la terapia y seis meses después de estarla administrando. Todos fueron intervenidos porque en ninguno desapareció el nódulo con la terapia, a pesar de que se obtuvo supresión de la tirotrófina en plasma. La biopsia tiroidea por aspiración (BTA) fue interpretada en todos los pacientes como bocio coloide o nodular o neoplasia folicular. En contraste, en el estudio de la pieza quirúrgica 52 pacientes presentaron bocio nodular, multinodular o coloide; 16 tenían carcinomas (12 papilares y 4 foliculares) y 9 tiroiditis de Hashimoto. Contrariamente a lo esperado se observó que 5 de los carcinomas (31.3%) disminuye-

ron de volumen durante el tratamiento hormonal; de acuerdo a la ecografía la disminución promedio fue  $0.41 \text{ cm}^3$ . En cambio 4 de los 52 nódulos benignos (7.7%) aumentaron de volumen, en promedio  $3.7 \text{ cm}^3$ . Estos hallazgos sugieren que la prueba de supresión con hormonas tiroideas no es confiable para definir si una lesión es benigna o maligna. En el estudio quirúrgico se demostró que 20.8% (16/77) de los nódulos eran carcinomas.

---

DR. ARTURO ORREGO, Profesor Titular, Sección de Endocrinología, Depto. de Medicina Interna. DR. FEDERICO OLARTE, Profesor Titular, Depto. de Cirugía. DR. FEDERICO URIBE, Profesor Asociado, Sección de Endocrinología, Depto. de Medicina Interna. DRA. MARIA C. ECHEVERRI, Profesora Asociada, Sección de Medicina Nuclear, Depto. de Medicina Interna. DR. BENJAMIN OROZCO, Profesor Titular, Sección de Medicina Nuclear, Depto. de Medicina Interna. DR. HUMBERTO ARISTIZABAL, Profesor Titular, Depto. de Cirugía. Todos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**A la luz de estos datos la biopsia por aspiración no estableció por lo general el diagnóstico de carcinoma; por ello se debe recurrir a la cirugía aunque la biopsia sea negativa.**

## **PALABRAS CLAVE**

## **NODULO TIROIDEO HIPOCAPTANTE BIOPSIA TIROIDEA POR ASPIRACION SUPRESION CON HORMONAS TIROIDEAS**

### **INTRODUCCION**

La patogénesis y el tratamiento del nódulo tiroideo (NT) siguen siendo motivo de controversia (1). La prevalencia del NT palpable en Estados Unidos se ha estimado entre 4 y 7% y es más común en mujeres (2,3). Su frecuencia en niños es de sólo 0.22-1.5% y aumenta con la edad (2). En el estudio de Framingham (2) se demostró que cada año aparecían o se hacían clínicamente detectables el 0.1% de los NT (2); el tema ha sido revisado recientemente por varios autores (1,4-6).

La prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea es mayor que la que sugiere la palpación clínica. En un estudio en autopsias Mortensen y asociados (7) demostraron que 50% de las glándulas tiroideas de 821 pacientes, consideradas clínicamente normales, tenían uno o más nódulos. Más recientemente, se demostró por ecografía que hasta 50% de los pacientes por encima de 50 años presentan NT (8).

Ashcraft y Van Herle (9,10) revisaron 22 series de pacientes en quienes se practicó gammagrafía con yodo radiactivo y que fueron intervenidos sin tener en cuenta el estado funcional del nódulo; encontraron que 84% eran fríos, 10.5% tibios y 5.5% calientes; también que 16% de los nódulos fríos, 9% de los tibios y 4% de los calientes eran cáncer tiroideo. Muchos investigadores consideran que la presencia de carcinoma tiroideo en un nódulo caliente es excepcional (1,11,12).

Aún se discute cuál es el mejor tratamiento para el NT especialmente el frío (1,5-7). En los últimos 35 años se han realizado varias investigaciones sobre el tema, utilizando hormonas tiroideas a dosis supresivas de la tirotrófina, con el fin de definir cuáles pacientes deberían ser intervenidos (12-16). Los resultados acerca de la disminución de los nódulos no

carcinomatosos con la prueba de supresión por hormonas no son evaluables por razones como variaciones en la dosis y el tipo de hormona utilizada, en la duración de su administración y, especialmente, empleo de criterios muy diferentes de disminución del nódulo para considerar una respuesta como positiva y evitar la cirugía (1,5).

Más recientemente, Gharib y asociados (17) encontraron que dosis de hormonas tiroideas supresivas de la tirotrófina, administradas durante 6 meses, no tenían efecto significativo sobre el tamaño del nódulo.

La biopsia tiroidea por aspiración (BTA) ha surgido como ayuda importante en la evaluación y manejo del NT, debido a su inocuidad y bajo costo; su sensibilidad varía entre 50 y 97% según la calidad de la muestra y la experiencia de quien la interpreta (9,10); sus resultados en nuestro medio han sido satisfactorios en comparación con la biopsia quirúrgica (18-21).

En este estudio se evaluaron la BTA y la prueba de supresión con hormonas tiroideas para el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas; el trabajo se llevó a cabo en individuos con NT hipocaptantes, atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) y en el Instituto de los Seguros Sociales (ISS), en Medellín. Este parece ser el primer estudio colombiano sobre la prueba de supresión con hormona tiroidea en el cáncer del tiroides.

### **MATERIALES Y METODOS**

En la consulta externa de Endocrinología del HUSVP y del ISS se estudian los pacientes con enfermedad nodular tiroidea mediante evaluación clínica con énfasis en la historia tiroidea y en la apreciación del nódulo por palpación; gammagrafía con  $I^{131}$  ó  $Tc^{99m}$ ; determinaciones de T3, T4 y TSH por RIA; cuando la gammagrafía demuestra que el nódulo es hipocaptante se realiza la ecografía que permite medir las tres dimensiones del nódulo y definir si es sólido, quístico o mixto.

En este estudio se incluyeron 77 individuos con NT hipocaptantes que fueron intervenidos quirúrgicamente y habían sido estudiados por prueba de supresión con hormonas tiroideas y BTA; éstas fueron interpretadas por diferentes patólogos de acuerdo a sus criterios, sin ceñirse a parámetros citológicos uni-

formes y no fueron revisadas por la persona que, en trabajos anteriores (18-20), había demostrado mayor sensibilidad y especificidad diagnósticas.

Una vez conocido el resultado de la ecografía se prescribieron dosis crecientes de hormonas tiroideas, de preferencia tiroglobulina; se consideraron útiles las dosis que fueran capaces de suprimir la tirotrófina sérica hasta los límites inferiores de lo normal, sin sobrepasarlos. Para averiguar si el paciente estaba tomando las hormonas se ordenaba regularmente la medición de TSH sérica.

Después de un mínimo de seis meses de terapia supresiva se controlaron los nódulos clínica y ecográficamente. Si no habían desaparecido clínicamente o en la ecografía se enviaba el paciente a cirugía.

Se calculaba el volumen del nódulo en  $\text{cm}^3$ , antes y después del tratamiento hormonal, según la fórmula siguiente:  $\pi/6 \times d_1 \times d_2 \times d_3$  (23).

## RESULTADOS

El grupo estuvo compuesto por 74 mujeres (96.1%) y 3 hombres (3.9%), todos eutiroideos. Hubo 11 personas menores de 30 años (14.3%); 22 (28.6%) entre 30 y 39 años; 28 (36.4%) entre 40 y 49 y 16 (20.8%) de 50 ó más. Treinta y seis pacientes fueron estudiados en el ISS y 41 en el HUSVP. Cuarenta y dos nódulos

estaban situados en el lóbulo derecho (54.5%), 27 (35.1%) en el izquierdo y 8 (10.4%) eran centrales.

El diagnóstico establecido por la BTA fue en todos los casos bocio coloide, nodular o multinodular (que para la discusión se denominará genéricamente bocio simple) o neoplasia folicular. Se exceptúan 4 pacientes en quienes la biopsia no se pudo interpretar por lo escaso del material; en ninguno de éstos se encontró cáncer a la cirugía.

En la biopsia quirúrgica se diagnosticaron 16 cánceres tiroideos, 52 lesiones benignas (bocio nodular, multinodular o coloide) y 9 tiroiditis de Hashimoto; éstas serán motivo de otro informe. Entre los 16 carcinomas 12 fueron papilares (uno de ellos escleroso oculto) y 4 foliculares (uno de ellos de células de Hurthle). Dos pacientes tenían, además del carcinoma (papilar en el uno y folicular en el otro), tiroiditis de Hashimoto.

En la Tabla N° 1 puede apreciarse que de los 52 casos con diagnóstico definitivo de bocio simple hubo 48 (92.3%) que disminuyeron en promedio  $3.8 \text{ cm}^3$  y 4 (7.7%) que aumentaron en promedio  $3.7 \text{ cm}^3$  con la prueba supresiva con hormonas tiroideas. En la misma tabla puede apreciarse el cambio de de los carcinomas después de la terapia supresiva: 11/16 (68.8%) aumentaron en promedio  $1.3 \text{ cms}^3$  mientras que 5 (31.2%) disminuyeron en promedio  $0.41 \text{ cms}^3$ .

TABLA N° 1

### CAMBIOS EN EL VOLUMEN DE 68 NODULOS TIROIDEOS FRIOS\* DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HORMONAS TIROIDEAS

DIAGNOSTICO	COMPORTAMIENTO							
	DISMINUCION			AUMENTO			TOTAL	
	Nº	%	PROMEDIO**	Nº	%	PROMEDIO**	Nº	%
Bocio simple	48	92.3	3.8	4	7.7	3.7	52	100.0
Carcinoma	5	31.2	0.41	11	68.8	1.3	16	100.0
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>77.9</b>	-	<b>15</b>	<b>22.1</b>	-	<b>68</b>	<b>100.0</b>

\*Diagnóstico definitivo posquirúrgico

\*\*En  $\text{cm}^3$

En general los nódulos hipocaptantes fueron sólidos a la ecografía.

Los niveles de tirotrófina sérica se mantuvieron dentro de los límites de supresión requeridos; la mayoría de los pacientes sólo requirieron para este propósito dos tabletas diarias de 65 mg. de tiroglobulina.

## DISCUSION

El NT aún es motivo de preocupación para el paciente y causa de controversia médica. La mayor dificultad es diferenciar la lesión maligna de la benigna pues no hay marcadores en sangre que sugieran malignidad, a excepción de la calcitonina que puede indicar la presencia de un carcinoma medular. Para el diagnóstico diferencial se han utilizado criterios clínicos, gamagrafía con diferentes radioisótopos y ultrasonido; los resultados han sido desalentadores (1,5,6,9,10). Se creyó en un principio que la prueba de supresión con hormonas tiroideas podría obviar las dificultades diagnósticas (12-15,17); tal prueba se basa en la presencia de receptores de la TSH tanto en la célula folicular benigna como en la maligna (23,24). La respuesta a la tirotrófina una vez que se une a su receptor, medida por la oxidación del yodo, es menor en los adenomas y carcinomas que en la célula folicular normal (24); esto sugiere que el tejido normal responde a la tirotrófina en forma diferente a la de la célula folicular maligna o la del adenoma. Se desconoce hasta el momento cómo la diferencia puede manifestarse en la práctica médica en la identificación de las lesiones malignas y las benignas en presencia de supresión con hormonas tiroideas (5); sin embargo, existe evidencia indirecta de que el cáncer tiroideo diferenciado depende de la tirotrófina tal como lo demuestran la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con hormonas tiroideas (25) y el informe anecdótico de regresión de este tipo de cáncer tratado con esta terapia (26,27).

La evaluación de los resultados de la administración de dosis supresivas de hormonas tiroideas en el diagnóstico diferencial del carcinoma tiroideo presenta serias incongruencias (1,5): las investigaciones no son comparables porque se utilizaron hormonas diferentes y dosis y períodos de administración no uniformes; también porque no existió uniformidad de conceptos para considerar una prueba positiva (1,5). Con estas limitaciones el éxito de la terapia supresiva

con hormonas tiroideas en el NT solitario ha variado entre 0 y 38% (respuesta completa) y del 10 al 60% (respuesta parcial) (1,5,17). Se ha sugerido que una disminución significativa o la desaparición del NT hipocaptante, como respuesta a las hormonas tiroideas, puede indicar benignidad y que si sigue creciendo, a pesar de la supresión de la TSH, el nódulo puede ser maligno; sin embargo a esta prueba le faltan sensibilidad y especificidad para poderla considerar de valor diagnóstico (1,5,17). Varios autores (14,28,29) han informado carcinomas que responden a la supresión, respuesta que puede deberse a la regresión del tejido normal o ser del cáncer frente a la disminución de la tirotrófina. En cambio, la falta de respuesta a esta prueba no necesariamente indica malignidad.

Nuestros hallazgos están de acuerdo con estas aseveraciones: el volumen del nódulo aumentó durante la terapia en 7.8% de los benignos y disminuyó en 31% de los carcinomatosos. Ello comprueba la poca utilidad de la prueba supresiva para diferenciar lesiones tiroideas benignas de malignas.

La BTA es el método más aceptado y útil para el diagnóstico diferencial del carcinoma tiroideo (1,5,17). Aunque puede dar falsos positivos y falsos negativos su precisión diagnóstica en países desarrollados alcanza 50 a 97%, dependiendo de la calidad de la muestra y de la pericia de quien la interpreta (5). En nuestra experiencia previa (18-20) se confirmaron las posibilidades diagnósticas de este procedimiento en el cáncer tiroideo cuando todas las muestras fueron revisadas por una persona experta. En contraste, en la presente serie no se logró establecer con la BTA ninguno de los 16 diagnósticos de carcinoma a pesar de que 12 eran papilares, cuyo diagnóstico se considera fácil (1,5,17). Sólo uno de los 12 era difícil de detectar con la biopsia por aspiración pues se trataba de un carcinoma escleroso oculto; los demás mostraron extensión tisular.

Hay acuerdo en que en la BTA es más difícil establecer el diagnóstico de carcinoma folicular del tiroides que el del papilar, especialmente cuando es de malignidad baja (1,5,17); esta puede ser la razón para que no se haya detectado ninguno de los 4 carcinomas foliculares encontrados después a la cirugía; dado que la calidad de las muestras fue adecuada, cabe plantear la necesidad de refinar en nuestro medio la capacidad diagnóstica de las personas que interpretan las biopsias tiroideas por aspiración.

La prevalencia de carcinoma en los nódulos hipocaptantes de esta serie fue 20.8%, cifra que está de acuerdo con el 23% hallado en trabajos previos de nuestro grupo (18,19) y con la de 10-30% informada por otros investigadores (1,5,17). Por tal razón creemos que en nuestro medio todo paciente con un nódulo hipocaptante debe ser intervenido aunque la BTA haya sido negativa, mientras no se logre una mayor certeza diagnóstica en este último procedimiento; así ocurre en países donde la precisión diagnóstica de la BTA es hasta de 97% (1): entonces puede reservarse la intervención quirúrgica para los pacientes con nódulos hipocaptantes cuya biopsia sea positiva o sospechosa de carcinoma.

Cabe también plantear otra alternativa: si la BTA es negativa se podría ordenar terapia supresiva con hormonas tiroideas por un mínimo de seis meses; si el nódulo desaparece, casi con seguridad puede descartarse el cáncer; si disminuye, aún significativamente, pero no desaparece sugerimos que se intervenga por la posibilidad de que exista un cáncer; en efecto, en esta serie 31.2% de los carcinomas disminuyeron con las hormonas, un promedio de 0.41 cm<sup>3</sup>. Si el nódulo hipocaptante permanece de igual volumen, y especialmente si aumenta, el paciente debe ser intervenido. Sugerimos esta conducta alterna porque ninguno de los nódulos hipocaptantes que resultaron ser cáncer en la biopsia quirúrgica en esta serie presentó diseminación local ni metástasis a distancia durante el período de tratamiento. Sin embargo, no es de esperar que durante éste desaparezcan muchos nódulos hipocaptantes: en nuestra experiencia previa sólo 4 de 200 nódulos hipocaptantes tratados con hormonas tiroideas desaparecieron clínica y ecográficamente.

---

## SUMMARY

### FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY AND SUPPRESSION WITH THYROID HORMONE IN THE DIAGNOSIS OF THYROID CARCINOMA

Seventy-seven patients with cold thyroid nodules were studied with fine-needle aspiration biopsy and suppression with thyroid hormone. The volume of the nodule was calculated ultrasonographically at the beginning of the study and after six months of oral therapy with thyroglobulin, at doses sufficient to maintain

TSH at the low limits of the normal values. The cytological analysis was informed in every case as either follicular neoplasia or nodular or colloid goiter. This procedure could not diagnose any of the 16 cases of thyroid carcinoma observed at the surgical biopsy. Causes for the misleading diagnoses are discussed. As expected, the thyroid hormone suppression test was not accurate to differentiate malignant from benign nodules. In 31% of the patients with surgically demonstrated malignant nodules the lesion decreased 0.41 cm<sup>3</sup>. Conversely 7.8% of the benign nodules increased during therapy 3.7 cm<sup>3</sup>. At surgery it was found that 20.8% of these cold nodules were malignant. Currently we found it necessary to advise surgical treatment until further refinement of the diagnostic reliability of the aspiration biopsy is achieved.

---

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen encarecidamente a las siguientes personas su ayuda desinteresada para realizar este trabajo: a los patólogos del HUSVP y del ISS; a los ecografistas del HUSVP y de otros centros médicos de Medellín; a los cirujanos del HUSVP y de otras Instituciones; a las técnicas de Medicina Nuclear y a todos aquéllos que en una u otra forma participaron en la realización de esta investigación.

## BIBLIOGRAFIA

1. GHARIB H, GOELLNER RJ. Evaluation of nodular thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 511-526.
2. VANDER JB, GASTON EA, DAWBER TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-540.
3. VANDER JB, GASTON EA, DAWBER TR. Significance of solitary nontoxic thyroid nodules: preliminary report. *N Engl J Med* 1954; 251: 970-973.
4. VAN HERLE AJ, RICH P, LJUNG BME, et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96: 221-227.
5. ROJESKI TM, GHARIB H. Nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 428-436.
6. LENQUIST S. The thyroid nodule. Diagnosis and surgical treatment. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 213-232.

7. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-1277.
8. HORLOCKER TT, HAY JE, JAMES EM, et al. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. In: MEDEIROS-NETO G, GAITAN E, eds. *Frontiers in Thyroidology*. New York: Plenum Medical Book Company, 1986: 1309.
9. ASHCRAFT MW, VAN HERLE AJ. Management of thyroid nodules. I History and physical examination, blood tests, x-ray tests and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981; 3: 216-230.
10. ASHCRAFT MW, VAN HERLE AJ. Management of thyroid nodules II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297-322.
11. COLE WH, MAJARAKIS EC, SLAUGHTER DP. Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. *J Clin Endocrinol* 1949; 9: 1007-1011.
12. HOFFER PB, GOTTSCHALK A, REFETOFF S. Thyroid scanning technics: the old and the new. *Curr Probl Radiol* 1972; 2: 5-8.
13. ASTWOOD EB, CASSIDY CE, AURBACK GD. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid hormone. *JAMA* 1960; 174: 459-463.
14. GETAZ EP, SHIMAOKA K, RAZACK M, et al. Suppressive therapy for post irradiation thyroid nodule. *Can J Surg* 1980; 23: 558-562.
15. GLASSFORD GH, FOWLER EF, COLE WH. The treatment of nontoxic goiter. *Am J Med* 1978; 57: 576-580.
16. SHIMAOKA K, SOKAL JE. Suppressive therapy of nontoxic goiter. *Am J Med* 1978; 57: 586-590.
17. GHARIB H, JAMES EM, CHARBONEAU JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70-78.
18. ORREGO A, HENAO J, DIAZ C, et al. Valor diagnóstico de la biopsia de tiroides por aspiración en nódulos gamagráficamente hipofuncionantes. *Antioquia Médica* 1980; 29: 48-51.
19. ORREGO A, HENAO J, DIAZ C, et al. Comparación entre la biopsia percutánea con Tru-Cut y la biopsia post-quirúrgica en nódulos gamagráficamente hipofuncionantes. *Antioquia Médica* 1981; 30: 47-52.
20. URIBE F, ORREGO A, LOZANO J, et al. Valor diagnóstico frente a la cirugía de la biopsia tiroidea por aspiración y percutánea en nódulos hipocaptantes. *Antioquia Médica* 1983; 32: 171-176.
21. URIBE F, ORREGO A, DIAZ C. Valor diagnóstico de la biopsia tiroidea por aspiración en la tiroiditis de Hashimoto. *Acta Méd Col* 1986; 11: 98-103.
22. SAXE WA, LINCENBERG SH, HAMBURGER WS. Can the volume of abnormal parathyroid tissue be predicted by preoperative biochemical measurement? *Surgery* 1987; 102: 840-845.
23. CLARK OH. TSH Suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5: 39-47.
24. FIELD JB, BLOOM S, CHOU MCY, et al. Effects of thyroid stimulating hormone on human thyroid carcinoma and adjacent normal tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 47: 1052-1058.
25. STAUNTON MD, GREENING WP. Treatment of thyroid cancer in 293 patients. *Br J Surg* 1976; 63: 253-258.
26. DUNHILL T. The surgery of the thyroid gland. *Trans Med Soc Lond* 1937; 60: 234-282.
27. BALME HW. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet* 1954; 1: 812-813.
28. MAAZAFERRI EL, YOUNG RL, OERTEL JE, et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 171-196.
29. HILLA LD, BEEBE HG, HIPPI R, et al. Thyroid suppression. *Arch Surg* 1974; 108: 403-405.