



# Comportamiento de las concentraciones séricas de tirotrópina en el carcinoma tiroideo

## Behavior of thyrotropin serum levels in thyroid carcinoma.

Fernando Pineda-Cásarez,<sup>1</sup> Mariana Durán-Ortiz,<sup>1</sup> Carlos Alfredo Gómez-de la Cruz,<sup>2</sup> Omar Antonio Soto-Becerril,<sup>3</sup> Jorge Eduardo del Bosque-Méndez,<sup>3</sup> Marcos Antonio Rodríguez-Perales<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** El uso de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) como factor pronóstico de decisión terapéutica es controvertido, no existe punto de cohorte estandarizado. A pesar de la existencia del sistema ACR TIRADS y el sistema Bethesda para toma de decisión terapéutica, hay escenarios limítrofes donde la TSH podría inclinar la decisión quirúrgica.

**OBJETIVO:** Determinar en enfermedad tiroidea la relación entre las concentraciones séricas de tiroglobulina y malignidad para normar la conducta a seguir.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal, realizado en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza y el Hospital Juárez de México. Se revisaron los expedientes de la consulta externa de Oncología quirúrgica de 2014 a 2018, donde se observó la determinación de TSH prequirúrgica, la confirmación histopatológica de la lesión, la clasificación TIRADS y se evaluó la relación entre la TSH y la existencia de malignidad en afección tiroidea.

**RESULTADOS:** En 86 pacientes las concentraciones de TSH promedio fueron de  $3.9 \pm 2.27$  UI/dL. Se aplicaron pruebas no paramétricas con el programa estadístico SPSS versión 25, calculando U de Mann-Whitney donde se confirmaron concentraciones séricas de TSH  $> 2.1$  mUI en los pacientes con reportes de malignidad tiroidea, con significación estadística de 0.05.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con un resultado Bethesda 1, 3 y 4 y TSH mayor de 2.1 mUI se consideran aptos a intervención quirúrgica por el riesgo de incremento de malignidad.

**PALABRAS CLAVE:** TSH; cáncer.

### Abstract

**BACKGROUND:** The use of thyroid stimulating hormone (TSH) as a prognostic factor for therapeutic decision is controversial, there is no standardized cohort point. Despite the existence of the ACR TIRADS and the Bethesda system for decision-making, there are borderline scenarios where the TSH could tip the surgical decision.

**OBJECTIVE:** To determine in thyroid pathology the relationship between the serum thyroglobulin levels and malignancy to regulate behavior.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, descriptive, observational and cross-sectional study, which was carried out at the Regional Hospital General Ignacio Zaragoza and Hospital Juárez de México (Mexico City), reviewing the files of the outpatient clinic of surgical Oncology from 2014 to 2018, where the relationship between TSH and the presence of malignancy was observed.

**RESULTS:** In 86 patients, the average TSH levels were  $3.9 \pm 2.27$  UI/dL. Nonparametric tests were applied with SPSS version 25 statistical program calculating Mann-Whitney U, which confirmed serum TSH levels  $> 2.1$  mUI in patients with reports of malignancy with a statistical significance of 0.05.

**CONCLUSIONS:** Patients with a Bethesda 1, 3 and 4 categories, which had a TSH greater than 2.1 mUI, are surgery candidates because of the increased risk of having cancer.

**KEYWORDS:** TSH; Cancer.

<sup>1</sup> Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico residente del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Médico otorrinolaringólogo, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

**Recibido:** 8 de noviembre 2019

**Aceptado:** 30 de abril 2020

### Correspondencia

Carlos Alfredo Gómez de la Cruz  
calfgocru@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Pineda-Cásarez F, Durán-Ortiz M, Gómez-de la Cruz CA, Soto-Becerril OA y col. Comportamiento de las concentraciones séricas de tirotrópina en el carcinoma tiroideo. An Orl Mex. 2020 abril-junio;65(2):59-63.

**ANTECEDENTES**

El cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más común y su incidencia continúa aumentando. Entre 1973 y 2002 en Estados Unidos se reportó incremento en la incidencia de cáncer tiroideo en general de 2.4 veces y respecto a cáncer papilar, un aumento de 2.9 veces.<sup>1</sup> La manifestación de este tipo de lesiones suele ser un nódulo solitario o un nódulo dominante dentro de la glándula tiroides multinodular. En la población general, se reportan nódulos tiroideos con frecuencia, los nódulos palpables se reportan entre 4 y 7% en adultos.<sup>2</sup> El objetivo del clínico es detectar los nódulos malignos, que representan alrededor de 5 a 15%.<sup>3</sup> Existen predictores de malignidad de los nódulos tiroideos, como la aparición de lesiones fijas a planos profundos, crecimiento rápido de nódulos, disfonía, disfagia o adenomegalias, aspectos no identificados de manera común.<sup>4</sup> Existe otra manifestación, el incidentaloma (resultado de la identificación de un nódulo no palpable mediante estudio de imagen realizado por alguna otra causa), cuya malignidad es igual que la de los nódulos palpables.<sup>5</sup>

La clasificación de TIRADS que estadifica a los nódulos orienta que los nódulos con TIRADS 3, 4 y 5 son sospechosos de malignidad y se les realiza toma de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).<sup>6</sup> Posteriormente el sistema Bethesda estableció recomendaciones terapéuticas,<sup>7</sup> aunque ya se conoce el porcentaje de riesgo de malignidad para cada clasificación de Bethesda (**Cuadros 1 y 2**).<sup>8</sup> Es importante considerar que la biopsia por aspiración con aguja fina puede producir resultados falsos negativos y debemos dar seguimiento para evitar diagnósticos tardíos.

Han surgido estudios en los que concentraciones altas e incluso normales de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se relacionan con cáncer,<sup>9</sup> lo que podría ser de apoyo. Se ha

**Cuadro 1.** Clasificación de Bethesda

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad (%) si NIFTP ≠ cáncer*
I. No diagnóstico o insatisfactorio	5-10
II. Benigno	0-3
III. Atipia indeterminada de significado incierto o lesión folicular de significado incierto	6-18
IV. Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	10-40
V. Sospechoso de malignidad	45-60
VI. Maligno	94-96

\* NIFTP: neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares de tipo papilar.

**Cuadro 2.** Clasificación TIRADS

TIRADS ACR	Riesgo de malignidad (%)	Toma de BAAF si:
5	>20	≥ 1.0 cm
4	5-20	≥ 1.5 cm
3	5	≥ 2.5 cm
2	<2	No se indica
1	<2	No se indica

demostrado que la existencia de las concentraciones altas de TSH es necesaria, pero no suficiente para inducir carcinogénesis, lo que sugiere que la TSH tiene un papel oncogénico.<sup>10</sup> Si se añade la TSH como nuevo predictor a las herramientas conocidas, como el género y la edad, el riesgo de malignidad aumenta.<sup>9</sup> Danilovic y su grupo declaran que en los pacientes con TSH mayor de 2.4 mUI/mL fue más frecuente la malignidad con aumento de hasta 2.4 veces el riesgo de tener cáncer en los que tenían más de esta cifra de TSH.<sup>11,12</sup> Otros estudios consideran a la hormona un factor predictor de enfermedad metastásica locorregional cuando es mayor de 2.5 mUI/mL.<sup>13</sup>

El objetivo de este estudio es determinar la relación de la TSH con la existencia de malignidad y



así establecer qué papel juega en el diagnóstico previo a un resultado histopatológico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, en el que se evaluaron mediante la revisión del expediente clínico, pacientes con enfermedad tiroidea en el Hospital Juárez de México y el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, de 2014 a 2018.

Se incluyeron pacientes con enfermedad tiroidea en quienes se practicó cirugía, que contaran con determinación de TSH prequirúrgica, ultrasonido y BAAF; sin ingesta de levotiroxina previa a la intervención quirúrgica y que tuvieran la clasificación TIRADS. Se evaluaron las características clínicas, citológicas, de imagen e histopatológicas. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25 para el análisis de la información. Se aplicaron pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney en las concentraciones séricas de TSH con enfermedad tiroidea benigna y maligna.

Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional y Comité de Ética de ambas sedes, emitiendo el registro correspondiente. La información fue tratada de forma anónima y confidencial.

## RESULTADOS

Se incluyeron 100 casos en quienes se realizó cirugía tiroidea con sospecha de enfermedad neoplásica entre 2014 y 2018; 86 pacientes cumplieron con los criterios de selección; 69 correspondieron al sexo femenino (80%) y 17 al masculino (20%). La media de edad fue de  $52 \pm 14.3$  años. Los diagnósticos histopatológicos reportados fueron: 61 pacientes con carcinoma papilar clásico (71%), 9 con cáncer papilar tipo columnar (11%), 2 con bocio multinodular (2%), 2 con carcinoma folicular (2%), 4

con hiperplasia nodular (5%) y 8 con adenoma folicular (9%). La enfermedad más frecuente fue el cáncer papilar de tiroides (patrón clásico) y la afección benigna más frecuente el adenoma folicular de tiroides (**Cuadro 3**).

El 90% (77) de la enfermedad fue maligna. Ningún hombre tuvo afección tiroidea benigna. Se identificaron concentraciones séricas de TSH  $> 2.1$  mUI/mL en los pacientes con reportes de malignidad, con significación estadística de 0.05 (U de Mann-Whitney). La media de TSH fue de  $3.9 \pm 2.27$ ; se estratificó la concentración de TSH, los que obtuvieron menos de 2.1 mUI/mL de TSH y mayores de 2.1 mUI/mL (**Cuadro 4**). El promedio de TIRADS fue de  $3.7 \pm 0.926$ .

## DISCUSIÓN

El reto de los clínicos es identificar los nódulos tiroideos que albergan malignidad. En el protocolo de estudio de los nódulos tiroideos debe incluirse la medición de TSH sin exclusión.<sup>7</sup> De acuerdo con ello y la clasificación TIRADS se someterán a BAAF ciertos nódulos sospechosos, cuyos resultados citológicos determinarán la conducta terapéutica.<sup>8,14</sup>

Según el estudio de Zhao y su grupo, en ratones con cáncer de tiroides se observó mayor incidencia de carcinoma en los especímenes sometidos a TSH exógena, pero los autores no consideran a la TSH por sí sola la responsable de la génesis

**Cuadro 3.** Aspectos generales de la población en estudio

Variable	n = 86	Intervalo
<b>Sexo</b>		
Hombre	17	20%
Mujer	69	80%
<b>Edad (años)</b>	$52.39 \pm 14.3$	30-80
<b>TIRADS</b>	$3.7 \pm 0.926$	1-5
<b>TSH (mUI)</b>	$3.9 \pm 2.27$	0.1-7.1

**Cuadro 4.** Distribución de enfermedad tiroidea relacionada con concentraciones séricas de TSH

Diagnóstico histopatológico	TSH > 2.1 UI	TSH < 2.1 UI	n = 86
Carcinoma papilar*	43	18	61
Cáncer papilar tipo columnar	6	3	9
Bocio multinodular	1	1	2
Carcinoma folicular	1	1	2
Hiperplasia nodular	3	1	4
Adenoma folicular	5	3	8

TSH > 2.1 UI en los pacientes con reportes de malignidad con significación estadística del 0.05.

Nota: Separación del carcinoma papilar columnar por ser de mal pronóstico, en el carcinoma papilar se adjuntaron los de riesgo bajo y moderado.

del cáncer, sino un factor que afecta la existencia de ciertas mutaciones genéticas.<sup>10</sup> Por tanto, la TSH participa en la aparición y progresión del cáncer.<sup>3</sup>

Danilovic y su grupo y Kim y colaboradores reportan que el valor de TSH superior a 2.5 y 2.4 mUI/mL, respectivamente, pueden predecir malignidad;<sup>12,13</sup> en este estudio el valor marcado fue de 2.1 mUI/mL, similar a lo referido por estos autores; mayor cantidad de TSH apoya malignidad, metástasis locoregional o ambas, con lo que la teoría de la TSH como factor oncogénico propuesta por Zhao y su grupo es apoyada.<sup>10</sup>

Los estadios III y IV de la AJCC muestran mayor TSH en comparación con los estadios I y II.<sup>7</sup> Son pocos los estudios que anuncian una cohorte de la TSH para la asociación de malignidad, hay dos estudios que refieren cáncer con 2.4 mUI/mL de TSH, el segundo con 2.5 mUI/mL, con un primario mayor o igual a 2 cm y metástasis en compartimento lateral.<sup>12,13</sup>

En esta revisión se observó una relación entre cáncer y TSH mayor a 2.1 mUI/mL. Al estratificar en dos grupos, se observa que en el grupo de cáncer la existencia de TSH elevada es mayor. A pesar de los pocos estudios que existen de la asociación entre TSH y cáncer, es evidente la

relevancia que tiene, pero aún no existe la medición exacta que nos delimite la conducta,<sup>11,13</sup> por lo que es importante hacer más estudios que lo sustenten.

Se confirma la mayor afección a las mujeres con enfermedad tiroidea y la estrecha relación entre la clasificación de TIRADS y cáncer. Por tanto, la TSH podría usarse en el diagnóstico de cáncer, asumiendo que los pacientes con citología limítrofe y altas concentraciones de TSH requieren más investigación en el abordaje diagnóstico.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

Los pacientes con nódulos tiroideos con citología Bethesda 1, 3 y 4, aunada a TSH elevada requieren acuciosa investigación porque es mayor la probabilidad de lesión maligna. Las cifras de TSH mayores de 2.1 mUI podrían vincularse con malignidad, es necesario realizar estudios a mayor escala para buscar el valor de ésta en relación con la existencia de cáncer.

## REFERENCIAS

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7. doi: 10.1089/thy.2013.0045.
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(3):537-540. doi: 10.7326/0003-4819-69-3-537.
3. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer* 2009;16(4):1065-1072. doi: 10.1677/ERC-09-0150.
  4. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbæk FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32. doi: 10.1210/er.2002-0016.
  5. Mahana BD. Incidentaloma tiroideo. *Rev Méd Clín Las Condes* 2013;24(5):754-9.
  6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14(5):587-95. Doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
  7. 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):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
  8. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009 nov;132(5):658-65. doi: 10.1089/thy.2009.0274.
  9. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 nov;9(11):4295-4301. doi: 10.1210/jc.2006-0527.
  10. Zhao L, Zhu X, Won Park J, Fozzatti L, Willingham M, Cheng S. Role of TSH in the spontaneous development of asymmetrical thyroid carcinoma in mice with a targeted mutation in a single allele of the thyroid hormone- $\beta$  receptor. *Endocrinol* 2012;153(10):5090-100. doi: 10.1210/en.2012-1600.
  11. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2682-92. doi: 10.1210/jc.2012-1083.
  12. Danilovic DLS, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW, et al. 25-hydroxyvitamin D and TSH as risk factors or prognostic markers in thyroid carcinoma. *PLoS One* 2016;11(10): p.e0164550. doi: 10.1371/journal.pone.0164550.
  13. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Song SH, Kim BH, Son SM, et al. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience. *Endocrine* 2010;39(3):259-65. doi: 10.1007/s12020-010-9430-5.
  14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2017;27(11):1341-1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500.