

Asociación entre tiroiditis crónica y cáncer diferenciado de tiroides. Revisión de la literatura

Alejandra Lanas M., Francisco Cordero A.

Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina, HCUCH.

SUMMARY Differentiated thyroid cancer (DTC) is the common endocrine malignancy. Its frequency increases with age and it has a female predominance. There is evidence that papillary thyroid cancer is increasing in recent years. It has been proposed that this increase is independent from the greater availability of diagnostic techniques, because it is observed an increase in both small tumors like those of greater size and more advanced stage. The causes of this increase are unclear and several hypotheses have been raised, including within these possible factors the presence of chronic thyroiditis (CT). Among the reasons to make this association is the relationship described between inflammatory processes and the genesis of cancer as well as some descriptive studies that reports a high incidence of CT in patients with DTC. But the results of these studies are controversial and there are other reports in rejecting this association.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia maligna endocrinológica más frecuente. Esta neoplasia derivada del epitelio folicular puede clasificarse de manera histológica en dos grupos, en cáncer folicular y papilar de tiroides, siendo este último bastante más frecuente alcanzando hasta el 85% de estos tumores⁽¹⁾. Su frecuencia aumenta con la edad y tiene predominio en el sexo femenino. La incidencia anual reportada en Estados Unidos es de 68 casos por millón de habitantes, llegando en mujeres a 99 casos por millón de habitantes. La mortalidad para esta patología es baja, describiéndose una tasa anual de 5 muertes por millón de habitantes, lo cual refleja el buen pronóstico de la mayoría de estos tumores⁽¹⁾.

En los últimos años existe una creciente evidencia que indica que el cáncer de tiroides se encuentra en aumento y esto ha sido reportado de manera consistente en distintos países⁽²⁻⁸⁾. En cuanto a la histología, específicamente se ha encontrado un aumento en la incidencia de cáncer papilar de tiroides⁽³⁻⁵⁾. Se ha planteado que este aumento es independiente de la mayor pesquisa por la disponibilidad de técnicas diagnósticas, ya que se ha observado un aumento tanto de los tumores pequeños como aquellos de gran tamaño, incluyendo a los mayores de 4 cm y en estadios avanzados con presencia de metástasis locales y a distancia⁽⁶⁻⁸⁾. Este incremento ha sido descrito en ambos sexos, para distintas etnias y en los distintos países en que se ha estudiado este fenómeno⁽²⁻⁸⁾. No existen datos publicados al respecto a nivel nacional.

Tabla 1. Artículos que reportan un aumento en la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides en los últimos años.

Autor	Referencia	Fuente	Resultado
Burgess J.	Thyroid 2002; 12: 141-149.	Base datos nacional Australia.	Aumento en la incidencia de CDT 1982-1997. 6,7% x año en mujeres 4,4% x año en hombres Por aumento de cáncer papilar.
Enewold L.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 784-91.	Base de datos 48.000 personas USA.	Aumento de CDT entre 1980-2005. Todas las etapas Todos los tamaños.
Griniastos J.	Anticancer Res 2009; 29: 5163-9.	Tiroidectomía total Grecia.	Aumento de cáncer papilar de tiroides entre los años 1991 - 2006.
Colonna M.	Ann Endocrinol (Paris) 2009 Dec 24.	Base datos Francia.	Aumento CTD en 5 veces entre 1980 -2005. Por aumento de cáncer papilar.
Manganno JJ.	Int J Health Serv 2009; 39: 643-61.	Base datos USA.	Aumento CDT entre 1980 – 2006. Incidencia 5,4-12,8 x 100.000 hab.
Zhu C.	Thyroid 2009; 19: 1061-6.	Cohorte USA.	Aumento CDT 1973- 2004 7,8% x año en mujeres 6,2% x año en hombres. Todos los tamaños.
Chen AY	Cancer 2009; 115: 3801-7.	Base datos USA.	Aumento de CDT ente 1988-2005 8,6% x año en mujeres. Todos los tamaños y etapas avanzadas.

Las causas de este aumento no están claras y se han planteado diversas hipótesis para este incremento. Existen factores de riesgo bien establecidos para el cáncer tiroideo, que son la radiación cervical y el cáncer familiar de tiroides, siendo ambas situaciones muy infrecuentes y corresponden a un pequeño porcentaje de los CDT. Es por esto que otros factores han sido implicados aunque no se ha logrado la confirmación de ninguno de ellos^(9,10).

Dentro de estos factores de riesgo se ha descrito a la tiroiditis crónica, pero los resultados son controversiales y se basan principalmente en series de casos en que se describen distintas características y resultados quirúrgicos de pacientes sometidos a tiroidectomía total⁽¹¹⁻¹⁵⁾, pero faltan estudios diseñados con el objetivo de aclarar si existe asociación.

En los estudios publicados, la mayor asociación de CDT con TC se ve en estudios retrospectivos que

seleccionan pacientes cuya biopsia definitiva muestra tiroiditis crónica de Hashimoto o tiroiditis linfocitaria y se estudia en este grupo la presencia de CDT. Shih⁽¹¹⁾ describe una serie retrospectiva de 474 pacientes con TC que fueron sometidos a tiroidectomía por diversos motivos, incluyendo sospecha de cáncer en un 28%, encontrando en un 53% la presencia de CDT. Larson⁽¹²⁾ en 98 pacientes operados con TC describe un 43% de CDT. Estos autores concluyen que el cáncer es muy frecuente en pacientes con TC, pero se debe tener en consideración las limitaciones de este tipo de estudios, incluyendo el importante sesgo de referencia, que hace poco sustentable la conclusión planteada.

Otros estudios retrospectivos analizan la presencia de TC en pacientes operados de cáncer de tiroides, encontrando que en los pacientes operados por cáncer la frecuencia de TC fue alrededor de 23-36% principalmente en el cáncer papilar⁽¹³⁻¹⁵⁾. Pero

a diferencia de estos, en un estudio realizado en Alemania⁽¹⁶⁾ se encontró que la asociación de CDT y TC fue menor, siendo de 17%. Además al comparar los grupos de CDT con ausencia o presencia de TC, se observa que estos últimos presentaban un cáncer de menor agresividad⁽¹⁶⁾.

Si se enfoca el análisis en subgrupos de alto riesgo de cáncer, en un estudio realizado en nuestro país, Mosso describe que en casos de cáncer familiar de tiroides existe una alta asociación con TC, encontrando un 53% de tiroiditis de Hashimoto en sujetos con CDT familiar, comparado con un 6% en cáncer no familiar⁽¹⁷⁾. Aunque estos datos se contraponen con los presentados por Uchino, que

no encuentra diferencias en la presencia de TC en pacientes con CDT familiar y esporádico, siendo de 17,1 y 14,7% ($p=0,28$) respectivamente⁽¹⁸⁾.

Dentro de los grupos de alto riesgo de CDT están aquellos expuestos a radiación, pero no se describe un aumento de TC en este grupo, encontrándose solo en un 10,2% de los pacientes operados por CDT posterior al accidente de Chernobyl⁽¹⁹⁾.

La hipótesis que la TC sea un posible factor de riesgo para CDT se basa además en la debatida relación que ha sido planteada entre los procesos inflamatorios y la génesis del cáncer⁽²⁰⁾, considerando que la TC es un fenómeno inflamatorio crónico.

Tabla 2. Artículos que investigan la asociación entre la tiroiditis crónica y el cáncer diferenciado de tiroides.

Autor	Referencia	Fuente	Resultado
Larson S.	J Am Coll Surg 2007; 204: 764-75.	Revisión de 260 fichas y biopsias: 46 con cáncer.	43% tiroiditis crónica (TC) en cáncer diferenciado tiroides (CDT).
Shih M.	Thyroid 2008; 18: 729-34.	474 operados con TC 137 con CDT - 316 nódulos.	53% de CDT
Pisanu A.	Chir Ital 2003; 55: 365-72.	344 operados	23% tiroiditis en CDT.
Kebebew E.	World J Surg 2001; 25: 632-7.	136 cáncer papilar	30% de TC en cáncer papilar.
Mosso L.	Rev Méd Chile 2007; 135: 718-24.	17 casos de CDT familiar y 352 no familiar.	53% TC en CDT familiar y 6% en no familiar.
Shinya U.	World J Surg 2002; 26: 897-902.	258 CDT familiar y 6200 esporádico.	TC en 17.1% CDT familiar y 14.7% CDT esporádico ($p=0.2883$).
Stanislav J.	World J Surg 2000; 24, 1446-9.	330 niños CDT con FR radiación.	10% tiroiditis crónica en cáncer.
Schaffler A.	Eur J Clin Invest 1998; 28: 838-44.	150 biopsias operados por de CTD.	17% de TC con CDT TC factor de buen pronóstico.
Del Rio P.	Minerva Endocrinol 2008; 33: 1-5.	189 pacientes con cáncer papilar con y sin TC.	La tiroiditis crónica no tiene impacto en el desarrollo del tumor ni en su agresividad.
Gasbarri A.	Brit J Cancer 2004; 91: 1096-104.	Estudio histológico con IHQ de 133 casos de TC.	Encuentran marcadores IHQ de CDT en TC: expresión de galectina-3, HBME-1, c-met y cyclin-D1.
Royer MC.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136: 240-2.	Estudio histológico con PCR para hOGG1 (Prot. reparación ADN).	Pérdida heterocigocidad de hOGG1 en CPT y TCH.

Se han desarrollado estudios para evaluar si existe algún sustento biológico para plantear la asociación de la TC con el desarrollo del cáncer de tiroides, destacando dentro de ellos los resultados de Gasbarri⁽²¹⁾ que estudia en 133 casos de tiroiditis de Hashimoto la presencia de Galectina 3, una molécula asociada a la transformación maligna, relacionada a la apoptosis y al control de ciclo celular, encontrando un aumento de su expresión en TC junto con una mayor expresión de c-met, ciclina D1 y HBME1, todos implicados en la génesis del cáncer de tiroides.

Es interesante además destacar el estudio de Royer⁽²²⁾ en que analiza la pérdida de heterocigocidad de hOGG1, encargado de la reparación del daño del DNA inducido por radicales libres, en sujetos con TC, con cáncer papilar de tiroides y en patología tiroidea benigna. Se encontró esta pérdida de heterocigocidad tanto en TC como en cáncer papilar de tiroides, pero no en las muestras con otras patologías benignas.

Después de analizar la bibliografía queda en evidencia que los diseños de los estudios encontrados son series de casos, principalmente revisión de fichas y material histológico. La mayoría de los estudios no fue diseñado con el fin de encontrar una asociación entre CDT y tiroiditis crónica, sino más bien es una descripción de los hallazgos encontrados en series quirúrgicas, algunas dando su mayor énfasis en los resultados y complicaciones

de la cirugía. Además la presencia de tiroiditis crónica en casi todos los estudios es mayor a la de la población general, lo que es probablemente debido a un sesgo de selección de los pacientes ingresados en los estudios. Por otra parte, existe una gran diferencia en los resultados de los distintos estudios, algunos apoyando y otros desestimando esta asociación.

Hay que considerar que se trata de grupos seleccionados, que se pueden ver afectados de manera importante por un sesgo de selección. Un sujeto que asiste a controles médicos por tiroiditis crónica, tiene una mayor posibilidad de ser examinado y estudiado con imágenes cervicales que permitan detectar un nódulo tiroideo o sospechar el cáncer, lo cual puede llevar a que finalmente se realice una tiroidectomía. Éste es un sesgo difícil de eliminar, por lo que no se puede asumir que una alta prevalencia de tiroiditis crónica en pacientes con CDT signifique que la asociación realmente exista. Ésta es una de las principales debilidades de los estudios publicados, por lo que con ellos no es posible aclarar la asociación entre la TC y el CDT.

Se puede concluir con la evidencia existente que el cáncer diferenciado de tiroides se encuentra en aumento, lo cual ha sido reportado de manera consistente en distintos países. La relación entre tiroiditis crónica y cáncer tiroideo es controversial, por lo que se requiere de nuevos estudios para aclarar esta asociación.

REFERENCIAS

1. Leonard Wartofsky. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. Totowa, NY, USA: Humana Press, 1999.
2. Mangano JJ. Geographic variation in U.S. thyroid cancer incidence and a cluster near nuclear reactors in New Jersey, New York, and Pennsylvania. *Int J Health Serv* 2009;39:643-61.
3. Griniatsos J, Tsigris C, Kanakis M, Kaltsas G, Michail O, Dimitriou N *et al.* Increased incidence of papillary thyroid cancer detection among thyroidectomies in Greece between 1991 and 2006. *Anticancer Res* 2009;29:5163-9.
4. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71:95-101.
5. John R. Burgess. Temporal trends for thyroid carcinoma in australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 2002;12:141-9.
6. Lindsey Enewold, Kangmin Zhu, Elaine Ron, Aizen J. Marrogi, Alexander Stojadinovic, George E. Peoples *et al.* Rising Thyroid Cancer Incidence in the United States by Demographic and Tumor Characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:784-91.
7. Cairong Zhu, Tongzhang Zheng, Briseis A. Kilfoy, Xuesong Han, Shuangge Ma, Yue Ba *et al.* A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973–2004. *Thyroid* 2009;19:1061-6.
8. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115:3801-7.
9. Luigino Dal Maso, Cristina Bosetti, Carlo La Vecchia, Silvia Franceschi. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009;20:75–86.
10. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Med Hypotheses* 2010;74:35-6.
11. Ming-Lang Shih, James A. Lee, Chung-Bao Hsieh, Jyh-Cherng Yu, Hsaio-Dung Liu, Electron Kebebew *et al.* Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid* 2008;18:729-34.
12. Shawn D. Larson, Lindsey N. Jackson, Taylor S. Riall, Tatsuo Uchida, Robert P. Thomas, Suimin Qiu *et al.* Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with hashimoto's thyroiditis and the role of the Pi3k/Akt Pathway. *J Am Coll Surg* 2007;204:764–75.
13. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001;25:632-7.
14. H. Rubén Harach, Gustavo A. Ceballos. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol* 2008;19:209-20.
15. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:365-72.
16. Schäffler A, Palitzsch KD, Seiffarth C, Höhne HM, Riedhammer FJ, Hofstädter F *et al.* Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1998;28:838-44.

17. Lorena Mosso, Soledad Velasco, Iván Salazar, Antonieta Solar, Hernán González, Belinda Cardona *et al.* Carcinoma familiar del tiroides no medular (CFTNM): característica de presentación en 17 casos. *Rev Méd Chile* 2007;135: 718-24.
18. Shinya Uchino, Shiro Noguchi, Hitoshi Kawamoto, Hiroyuki Yamashita, Shin Watanabe, Hiroto Yamashita *et al.* Familial non-medullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002;26: 897-902.
19. Stanislav J. Rybakov, Igor V. Komissarenko, Nicolay D. Tronko, Andrey N. Kvachenyuk, Tatyana I. Bogdanova, Andrey E. Kovalenko *et al.* Thyroid cancer in children of ukraine after the Chernobyl accident. *World J Surg* 2000;24:1446-9.
20. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
21. A Gasbarri, S Sciacchitano, A Marasco, M Papotti, A Di Napoli, A Marzullo, P *et al.* Detection and molecular characterisation of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. *British Journal of Cancer* 2004;91:1096-104.
22. Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. Genetic Alterations in Papillary Thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis: an analysis of hOGG1 loss of heterozygosity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:240-2.

CORRESPONDENCIA

Dra. Alejandra Lanás Montecinos
Sección de Endocrinología,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8430
E-mail: alelanasm@gmail.com

