



REVISIÓN

Tratamiento supresor de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides. Un dogma en revisión

Carles Zafón*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 4 de agosto de 2011; aceptado el 17 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 14 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

TSH;
Carcinoma
diferenciado
de tiroides;
Tratamiento
supresor;
Cáncer

Resumen El tratamiento supresor (TS) de la TSH forma parte del protocolo terapéutico en el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). No obstante, existe poca evidencia sobre su efectividad clínica. Además, esta práctica no está exenta de efectos secundarios relacionados con el estado de hipertiroidismo subclínico a la que se somete al paciente durante un largo periodo de tiempo. Por todo ello, recientemente se ha empezado a poner en duda que la TS deba ser aplicada de forma generalizada en todos los pacientes, proponiéndose un uso individualizado en función de las características de cada caso en concreto.

La acción de las hormonas tiroideas (HT) depende de su unión a receptores nucleares específicos. Pero en los últimos años se ha establecido una segunda vía mediada por un receptor de membrana presente en la integrina $\alpha_V\beta_3$. Se ha postulado que el efecto proliferativo e inductor de angiogénesis atribuido a las HT dependería de este segundo mecanismo. Se desconoce si la acción tumorogénica demostrada en otras neoplasias pueda tener repercusión en el CDT.

El objetivo del presente trabajo es revisar la relación entre TS y cáncer, especialmente en la evolución del tumor y en la aparición de segundas neoplasias primarias. Uno de los retos de futuro en el campo del CDT será establecer el papel específico de la TSH y de las HT en la célula tiroidea malignizada para poder definir unas pautas terapéuticas más optimizadas.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

TSH;
Differentiated
thyroid carcinoma;
Suppressive therapy;
Cancer

TSH-Suppressive treatment in differentiated thyroid cancer. A dogma under review

Abstract TSH-suppressive therapy (ST) is part of the treatment protocol for differentiated thyroid carcinoma (DTC). There is however little evidence of its clinical effectiveness. On the other side, ST is not free from side effects related to the subclinical hyperthyroidism status induced in patients for a long time period. Because of this, widespread use of ST in all patients has recently been questioned, and individualized treatment based on the characteristics of each particular case has been proposed.

Action of thyroid hormones (THs) depends on their binding to specific nuclear receptors. However, a second pathway mediated by a membrane receptor located in integrin $\alpha_V\beta_3$ has recently been established. It has been postulated that the proliferative and angiogenic effects

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 26276czl@comb.cat

attributed to THs would depend on this second mechanism. It is not known whether the tumorigenic action shown in other neoplasms may have an impact on DTC.

The objective of this study was to review the relationship between ST and cancer, particularly as regards tumor evolution and occurrence of second primary neoplasms. One of the future challenges in the field of DTC will be to establish the specific role of TSH and THs in malignant thyroid cells, in order to be able to define more optimized therapeutic schemes.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se sustenta en una tríada que incluye la tiroidectomía total, la ablación de restos con ^{131}I y tratamiento con tiroxina a dosis altas. Esta última estrategia es lo que se conoce habitualmente como «tratamiento supresor» (TS) y su utilidad fue propuesta hace más de 75 años¹, al comprobar cómo la administración de extractos tiroideos mejoraba la evolución de las metástasis del CDT. La TSH es el principal factor de crecimiento y diferenciación de las células tiroideas. El efecto trófico se mantiene en el CDT, por lo que su inhibición con dosis elevadas de tiroxina ayuda a prevenir la extensión de las células cancerosas remanentes que no hayan sido eliminadas tras la cirugía y la ablación.

No obstante, este postulado ha empezado a ser cuestionado recientemente cuando se ha puesto en duda el papel predominante de la TSH como elemento de proliferación celular, especialmente en las células neoplásicas^{2,3}. Por otro lado, fruto de los avances realizados en la última década en el conocimiento de las bases moleculares que rigen la tumorigénesis, han surgido nuevos interrogantes en el tratamiento óptimo del CDT. Uno de ellos es la eficacia de la TS y la posibilidad que la medida terapéutica pueda favorecer, más allá de los conocidos efectos secundarios, de la proliferación tumoral, ya sea del propio CDT como de segundas neoplasias. El objetivo del presente trabajo es revisar el estado actual de la TS a la vista de estos hallazgos.

Una débil base científica

Desde su implantación progresiva, el TS ha sido ampliamente aceptado y forma parte de todos los protocolos terapéuticos del CDT. A pesar de ello, la evidencia científica sobre la eficacia es limitada y no existen demasiados trabajos que validen su aplicación clínica.

En 2002, McGriff et al.⁴ publicaron el primer y hasta la fecha único meta-análisis sobre el tema. Los autores analizaron tan solo los 10 artículos que consideraron aptos para el estudio, los cuales tampoco estaban exentos de importantes limitaciones metodológicas. Así, tres de ellos pertenecían a un mismo grupo investigador, por lo que los pacientes podían estar incluidos varias veces⁵⁻⁷. Lo mismo ocurría con otros dos trabajos^{8,9}. Por otro lado, el artículo de Young et al.⁹ solo analizaba carcinomas foliculares (CFT) y el de Sanders y Rossi⁷ únicamente incluía carcinomas ocultos, es decir, aquellos que habían sido diagnosticados en fase metastásica. Además, las series descritas recogían casos de CDT de una antigüedad considerable. Por ejemplo, el estudio de Wanebo et al.¹⁰ finalizaba en 1976, el de Cady et al.⁵

incluía sujetos tratados de CDT entre 1931 y 1970, el de Sanders y Rossi⁷ analizaba un grupo de pacientes controlados entre 1940 y 1990 y la muy referenciada serie de Mazzaferri y Jhiang⁸ comprendía casos de 1950 a 1993. Resulta evidente que los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados en esos pacientes no son extrapolables a la época actual. Finalmente, el número de casos de las distintas series también era limitado. El trabajo de Sanders y Rossi⁷ recogía 92 pacientes y el de Pujol et al.¹¹, uno de los artículos más citados para demostrar la eficacia de la TS, se basaba en 121 sujetos. No obstante y teniendo en cuenta las características de todos estos estudios, el meta-análisis de McGriff et al.⁴ concluye que el tratamiento a altas dosis con tiroxina es efectivo, aunque con un débil grado de significación para mejorar la supervivencia de los pacientes con CDT.

Algunos de los trabajos utilizados en el meta-análisis encuentran que la TS es efectiva bajo ciertas condiciones. Cooper et al.¹² sugieren que la inhibición de la TSH debería realizarse únicamente en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo. La opción sobre la selección de los pacientes y el reconocimiento que su uso generalizado debería ser replanteado ha ido cobrando fuerza en fechas posteriores a la revisión de McGriff et al. En un trabajo publicado por Jonklaas et al.¹³ en 2006, se estratifica la eficacia de la medida terapéutica. Los autores encuentran que en los estadios I la supervivencia no se relaciona con el nivel de supresión de la TSH. En los estadios II, existe una relación directa pero a partir de valores de TSH superiores a 3 mU/L. En los estadios III y IV la TS muestra una clara correlación con la supervivencia. Asimismo, más recientemente Hovens et al.¹⁴ definen un valor de TSH de alrededor de 2 mU/L como el *cut-off* que mejor discrimina el riesgo de recidiva de la enfermedad. Todo ello ha llevado a proponer un algoritmo de TS más racional y adaptado a las características de cada caso en concreto¹⁵. Esta nueva aproximación ha empezado a visualizarse en algunas guías y recomendaciones prácticas^{16,17}.

El único estudio prospectivo y aleatorizado llevado a cabo hasta la fecha para valorar la eficacia de la TS ha sido publicado recientemente. Sugitani y Fujimoto¹⁸ distribuyeron más de 400 pacientes tratados quirúrgicamente de CDT en dos grupos. El primero fue tratado con tiroxina para conseguir la supresión de la TSH, mientras que los pacientes del segundo grupo se trataron para mantener una TSH dentro de los valores de normalidad. Tras un seguimiento medio de 7 años, los autores no encontraron ninguna diferencia significativa entre ambos grupos en relación a tiempo libre de enfermedad, recidivas, tiempo de aparición de estas, metástasis a distancia, mortalidad global y mortalidad específica.

Una estrategia no exenta de riesgos

A la débil evidencia científica sobre la efectividad real de la TS hay que añadir que la medida no está exenta de efectos secundarios. Existen diversas publicaciones que analizan este aspecto, entre ellas la excelente revisión de Reverter y Colomé¹⁹ aparecida recientemente en esta revista. Los efectos deletéreos más importantes de la TS derivan del estado de hipertiroidismo subclínico al que se somete al paciente de forma crónica y que muchas veces ocasiona un hipertiroidismo clínico sintomático y verdadero.

Hormonas tiroideas y cáncer

Ya hace más de un siglo que se propuso la existencia de una relación directa entre hormonas tiroideas (HT) y cáncer²⁰. Diferentes estudios han encontrado una asociación significativa entre el nivel hormonal y el desarrollo de diversas neoplasias, entre ellas las de riñón, páncreas, ovario y mama²¹. En 1984, Brinton et al.²² describieron que el riesgo de cáncer de mama se multiplicaba más de 10 veces en el momento de iniciar el tratamiento sustitutivo con HT en mujeres hipotiroideas. Un extenso estudio epidemiológico llevado a cabo en Noruega con más de 29.000 sujetos seguidos durante nueve años mostró que unas concentraciones de TSH inferiores a 0,5 mU/L se asociaban a un incremento de la aparición de cáncer (*hazard ratio*: 1,34; intervalo de confianza: 1,06–1,69)²³. Los tumores malignos más frecuentes eran los de pulmón y próstata. Contrariamente, valores compatibles con hipotiroidismo no incrementaban la posibilidad de neoplasia²³. En este sentido trabajos recientes apuntan que el hipotiroidismo puede mejorar la efectividad de tratamientos antineoplásicos²¹. Específicamente, se ha descrito un aumento del periodo libre de progresión en aquellos pacientes con cáncer renal que desarrollan hipotiroidismo tras la administración de sunitinib y sorafenib^{24,25}. Todo ello ha llevado a postular que las HT ejercen un cierto papel en la proliferación tumoral y también en la angiogénesis. A pesar de ello, durante años no se pudo establecer la base fisiopatológica de tales efectos.

Un nuevo paradigma en la acción de las hormonas tiroideas

Las integrinas constituyen un grupo de heterodímeros estructurales de membrana capaces de interactuar con diversas proteínas de la matriz extracelular, con factores de crecimiento y con ciertas hormonas para generar respuestas intracelulares. En la actualidad se han descrito más de 20 integrinas diferentes, resultantes de la combinación de diversos subtipos de las dos subunidades (alfa y beta) que las configuran. En el año 2005, Bergh et al.²⁶ describieron que la integrina conocida como $\alpha_V\beta_3$ contiene un sitio específico que actúa como receptor de las HT. Este hecho modificaba la clásica concepción que las HT, y específicamente la triiodotironina (T3) actuaban solamente a través de receptores nucleares (TR). Por otro lado, diversos estudios ya habían puesto de manifiesto que algunas de las acciones de las HT no eran mediadas por los TR. Así, a los efectos debidos a la interacción con los receptores tradicionales se les

denominaba «acciones genómicas» y al resto se les pasó a llamar «acciones no genómicas»²⁷. Estudios posteriores al descubrimiento de Bergh et al.²⁶ confirmaron la hipótesis que las acciones no genómicas eran debidas a la interacción de las HT con su receptor de superficie de la integrina $\alpha_V\beta_3$ ²⁸. Resulta interesante destacar que dicha integrina contiene un *locus* específico para T3 y otro diferente para tetraiodotironina (T4).

La integrina $\alpha_V\beta_3$ se expresa en células endoteliales, en las células de la musculatura lisa, pero de forma especialmente intensa en la membrana celular de un gran número de neoplasias, entre ellas las de mama, próstata e hígado. El trabajo de Bergh et al.²⁶ ya observó que la activación de la integrina por parte de las HT sería la responsable de la acción promotora de la angiogénesis de estas últimas y que el complejo T4- $\alpha_V\beta_3$ actúa activando la vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica (o vía de las MAPK cinasas). Otros trabajos avalan esta hipótesis, por lo que actualmente se cree que la relación entre cáncer y HT, intuida hace más de 100 años, es debida a la activación del receptor $\alpha_V\beta_3$ ^{29,30}. Además, se ha podido establecer en fechas recientes que T4 tiene un papel fundamental en este fenómeno.

Repercusiones en el cáncer de tiroides

Por un lado, hemos visto que las HT pueden tener un papel estimulador en la progresión del cáncer, mientras que por otro lado tenemos indicios para creer que el mecanismo fisiopatológico es la activación de la vía de señalización de las MAPK cinasas, una ruta clave en la diferenciación y proliferación celular y que se ha demostrado absolutamente determinante en el desarrollo del carcinoma papilar de tiroides³¹ (CPT). Todos estos datos han empezado a plantear la repercusión de la TS en el esquema terapéutico del CDT, abriendo un nuevo y desconocido efecto adverso: la posibilidad que la TS estuviera relacionada bien con la evolución del CDT, bien con la aparición de segundas neoplasias. Desde el punto de vista experimental son pocos los datos que se dispone al respecto.

Hoffmann et al.³² verificaron en 2005 que el tejido tiroideo normal expresa $\alpha_V\beta_3$ y que diversas líneas celulares de CDT muestran patrones variables de expresión de integrinas. Por otro lado Illario et al.³³ han demostrado que también en los tirocitos el complejo T4- $\alpha_V\beta_3$ activa la vía de señalización de las MAPK cinasas. Más recientemente, Yalcin et al.³⁴ han publicado que el bloqueo de T4- $\alpha_V\beta_3$, en un modelo experimental de carcinoma folicular, provoca una disminución tanto de la capacidad angiogénica como de la masa tumoral. En un interesante artículo, Lin et al.³⁵ han visto que la activación de T4- $\alpha_V\beta_3$, a concentraciones fisiológicas de T4, provoca un estímulo proliferativo y una reducción de la capacidad apoptótica en cultivos celulares de CPT y de CFT. En sus conclusiones los autores postulan que el TS puede tener, en ciertos pacientes, una acción estimuladora del crecimiento del tumor residual aun en ausencia de TSH.

Tratamiento supresor de TSH y segunda neoplasia

Los pacientes con CDT tienen un riesgo mayor que la población general de presentar una segunda neoplasia

primaria (SNP). Trabajos publicados en las últimas décadas, incluyendo tres grandes estudios epidemiológicos³⁶⁻³⁸ y un meta-análisis³⁹, confirman que el riesgo de SNP se sitúa entre un 5 y un 31% por encima de lo esperado. Una de las causas atribuidas para justificar este incremento es el efecto carcinogénico del tratamiento ablativo con ¹³¹I⁴⁰. De Vathaire et al.⁴¹ publicaron que el aumento de cáncer de colon se relacionaba con la dosis total de ¹³¹I administrada. Más recientemente, Fallahi et al.⁴² han cuantificado que una dosis total acumulada superior a 40 GBq (1,08 Ci) se asocia a un aumento significativo de SNP. Ronckers et al.³⁷ efectuaron un estudio basándose en la cohorte de pacientes del programa *US Surveillance, Epidemiology, and End-results* (SEER). Los autores analizaron la incidencia de un subgrupo de tumores de aquellos tejidos más expuestos al radioisótopo y que incluía las neoplasias de glándulas salivares, estómago, intestino delgado y vejiga urinaria, junto a las leucemias. El riesgo de presentar alguno de estos tumores era el doble en pacientes con CDT que habían recibido ¹³¹I respecto a los pacientes no sometidos a tratamiento ablativo.

No obstante, otros autores no encuentran la asociación entre SNP y tratamiento con ¹³¹I. Bhattacharyya y Chien⁴³ compararon dos grupos de pacientes con CDT en función de haber recibido terapia con el isótopo y encontraron que la SNP apareció en el 6,7% de los casos no tratados y en el 4,8% de los tratados. De la misma manera, Berthe et al.⁴⁴ y Verkooijen et al.⁴⁵ tampoco hallaron ninguna influencia del tipo de tratamiento utilizado. Este hecho junto con la evidencia que la relación inversa también es significativa^{37,38,46} (pacientes con neoplasias extratiroideas que desarrollan un CDT posteriormente) ha llevado a plantar otras hipótesis. Se ha propuesto la existencia de factores de riesgo comunes para la aparición de diferentes tumores en un mismo paciente, como podrían ser ciertos elementos ambientales o una predisposición genética^{45,47}.

El posible papel de la TS en el riesgo de SNP no ha sido valorado por ninguno de los trabajos publicados. Aunque sea totalmente especulativo, resulta interesante destacar que en la mayoría de las series, las SNP más frecuentes son las de mama, riñón y próstata, las más implicadas en la asociación entre HT y cáncer.

TSH y carcinoma diferenciado de tiroides

El rol de las HT y la TSH en el CDT parece todavía más complejo. Si bien, como hemos visto, el trabajo epidemiológico noruego de Hellevik et al.²³ relacionaba unas concentraciones de TSH inferiores a 0,5 con un riesgo elevado de diversas neoplasias, existe un cierto grado de evidencia que en el CDT sucede lo contrario, es decir, parece que haya una relación directa entre los valores de TSH y el riesgo de cáncer de tiroides. Boelaert et al.⁴⁸ publicaron en 2006 que la concentración sérica de TSH es un predictor independiente de malignidad. Posteriormente, otros estudios han demostrado que la TSH preoperatoria es un marcador de riesgo para CDT en la enfermedad nodular tiroidea (ENT)^{49,50}. Jin et al.⁵¹ encuentran que, en pacientes con ENT, unas concentraciones de TSH inferior a 0,9 mU/L se asocian a una probabilidad del 10% de presentar un CDT, mientras que el riesgo se eleva al 65% cuando la TSH es superior a 5,5 mU/L.

Además, la elevación de TSH se relaciona también con CDT diagnosticados en estadios más avanzados o que presentan una mayor agresividad^{49,52}. Recientemente, nuestro grupo ha publicado que en pacientes con ENT y con hipertiroidismo subclínico el riesgo de malignidad es del 12%, cuando la TSH se encuentra dentro de los límites de la normalidad el riesgo es del 20,5%, para elevarse hasta el 42% en casos de hipotiroidismo subclínico⁵³. A su vez, los niveles de TSH se correlacionan con el tamaño tumoral, de tal manera que la media de TSH fue de $1,36 \pm 1,62$ mU/L en la ETN sin CDT, de $1,71 \pm 1,52$ mU/L en los pacientes con el diagnóstico final de CPT inferior a 1 cm (microcarcinoma) y de $2,42 \pm 2,5$ mU/L en casos de CDT de mayor tamaño.

Conclusiones

La TS forma parte habitual del esquema terapéutico del CDT. Desde hace años se ha planteado la posibilidad que el hipertiroidismo subclínico asociado pudiera ocasionar efectos secundarios, sobre todo a nivel cardiovascular y óseo. Más recientemente se ha establecido que la capacidad proliferativa y de promoción de la angiogénesis derivada de las HT se debe a la interacción hormonal con la integrina $\alpha_V\beta_3$. En el momento actual se desconoce la influencia de este efecto en la TS, tanto en la evolución del CDT como en la aparición de segundas neoplasias. Por otro lado, los niveles bajos de TSH se correlacionan con un mayor riesgo de neoplasias extratiroideas, pero parecen reducir el de CDT en la ENT.

Clásicamente, hemos aceptado que el CDT es un grupo de tumores TSH-dependiente, por lo que la inhibición de la TSH mediante el TS se ha considerado una medida eficaz. No obstante, nunca hemos tenido en cuenta la posibilidad que se tratara de neoplasias HT-dependientes ni tampoco el efecto directo de las HT en la evolución del tumor. En el futuro será necesario identificar qué tipos de neoplasias están más cerca de la TSH-dependencia y en cuales predomina la HT-dependencia. Es posible que esta aproximación nos permita entender aquellos casos que no responden al tratamiento convencional, o por qué la TS no ha demostrado una eficacia universal. La finalidad debe ser establecer el papel específico de la TSH y de las HT en la aparición y desarrollo del CDT, así como optimizar el tratamiento más adecuado de forma personalizada y minimizando los efectos adversos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dunhill TP. The surgery of the thyroid gland: the Lettsomian lectures. *Trans Med Soc Lond.* 1937;60:234-82.
2. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1167-9.
3. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:829-34.

4. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Guthrie LC, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002;34:554-64.
5. Cady B, Cohn KH, Rossi RL, Sedgwick CE, Meissner WA, Werber J, et al. The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1983;94:978-83.
6. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, et al. Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 1988;123:569-74.
7. Sanders LE, Rossi RL. Occult well differentiated thyroid carcinoma presenting as cervical node disease. *World J Surg*. 1995;19:642-7.
8. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97:418-28.
9. Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med*. 1980;21:733-7.
10. Wanebo HJ, Andrews W, Kaiser DL. Thyroid cancer: some basic considerations. *Am J Surg*. 1981;142:474-9.
11. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4318-23.
12. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8:737-44.
13. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16:1229-42.
14. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2610-5.
15. Cooper DS. TSH suppressive therapy: an overview of long-term clinical consequences. *Hormones*. 2010;9:57-9.
16. Cooper DS, Doherty G, 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;19:1167-214.
17. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:135-46.
18. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4576-83.
19. Reverter JL, Colomé E. Posibles efectos adversos del tratamiento supresor de la TSH en el carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:75-83.
20. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104-7.
21. Hercbergs AH, Ashur-Fabian O, Garfield D. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:432-6.
22. Brinton LA, Hoffman DA, Hoover, Fraumeni Jr JF. Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk. *J Chronic Dis*. 1984;37:877-93.
23. Hellevik A, Asvold B, Bjoro T, Romundstad P, Nilsen T, Vatten L. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:570-4.
24. Baldazzi V, Tassi R, Lapini A, Santomaggio C, Carini M, Mazzanti R. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients: a prospective single-center study. *Urol Oncol*. 2010 (epub ahead of print).
25. Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, Köpke T, Papavassilis P, Hertle T, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol*. 2011;29:807-13.
26. Bergh JJ, Lin HY, Lansing LL, Mohamed SN, Davis FB, Mousa S, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ contains cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology*. 2005;146:2864-71.
27. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Rev*. 2010;31:139-70.
28. Davis PJ, Davis FB, Lin HY, Mousa S, Zhou M, Luidens MK. Translational implications of nongenomic actions of thyroid hormone initiated at its integrin receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E1238-46.
29. Davis PJ, Davis FB, Mousa S, Luidens MK, Lin HY. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:99-115.
30. Pinto M, Soares P, Ribatti D. Thyroid hormone as a regulator of tumor induced angiogenesis. *Cancer Lett*. 2011;301:119-26.
31. Zafon C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteínasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:176-86.
32. Hoffmann S, Maschuw K, Hassan I, Reckzeh B, Wunderlich A, Lingelbach S, et al. Differential pattern of integrin receptor expression in differentiated and anaplastic thyroid cancer cell lines. *Thyroid*. 2005;15:1011-20.
33. Illario M, Cavallo AL, Monaco S, Di Vito E, Mueller F, Marzano LA, et al. Fibronectin-induced proliferation in thyroid cells is mediated by $\alpha_v\beta_3$ integrin through Ras/Raf-1/MEK/ERK and calcium/CaMKII signals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2865-73.
34. Yalcin M, Bharali DJ, Dyskin E, Dier E, Lansing L, Mousa SS, et al. Tetraiodothyroacetic acid and tetraiodothyroacetic acid nanoparticle effectively inhibit the growth of human follicular thyroid cell carcinoma. *Thyroid*. 2010;20:281-6.
35. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids*. 2007;72:180-7.
36. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:504-15.
37. Ronckers CM, McCarron P, Ron E. Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries. *Int J Cancer*. 2005;117:281-8.
38. Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM, Brewster DH, Scélo G, Pukkala E, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: A multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1819-25.
39. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2007;17:1277-88.
40. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009;19:451-7.
41. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, De la Genardiére E, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Cancer*. 1997;75:734-9.
42. Fallahi B, Adabi K, Majidi M, Fard-Esfahani A, Heshmat R, Larijani B, et al. Incidence of second primary malignancies

- during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. *Clin Nucl Med*. 2011;36:277–82.
43. Bhattacharyya N, Chien W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:607–10.
 44. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthe P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:685–91.
 45. Verkooijen RBT, Smit JWA, Romijn JA, Stokkel MP. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:801–6.
 46. Ömür O, Özcan Z, Yazici B, Akgün A, Oral A, Özkiliç H. Multiple primary tumors in differentiated thyroid carcinoma and relationship to thyroid cancer outcome. *Endocr J*. 2008;55:365–72.
 47. Lang BH, Lo CY, Wong IOL, Cowling BJ. Impact of second primary malignancy on outcomes of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2010;148:1191–7.
 48. 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;91:4295–301.
 49. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodular patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:809–14.
 50. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18:943–52.
 51. Jin J, Machezano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010;199:294–8.
 52. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1251–60.
 53. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellvi J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res*. 2012 (2012), ID 530721, 4 p.