



ORIGINAL

El carcinoma diferenciado incidental de tiroides es menos prevalente en la enfermedad de Graves que en el bocio multinodular

Eider Pascual Corrales^a, Rosa Maria Príncipe^a, Sara Laguna Muro^a,
Fernando Martínez Regueira^b, Juan Manuel Alcalde Navarrete^c,
Francisco Guillén Grima^d y Juan Carlos Galofré^{a,*}

^a Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Departamento de Cirugía General, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^c Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^d Departamento de Medicina Preventiva, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 26 de septiembre de 2011; aceptado el 29 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 9 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;
Bocio nodular;
Enfermedad
de Graves;
Autoinmunidad

Resumen

Objetivos: Entre los factores moduladores de prevalencia de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) destacan la concentración plasmática de TSH, la nodularidad tiroidea y la asociación con la autoinmunidad. La TSH estimula la proliferación de células foliculares normales y neoplásicas. Los anticuerpos contra el receptor de TSH (TSI), por su acción *TSH-like*, deberían estimular el crecimiento del CDT. El objetivo fue comparar la prevalencia de CDT incidental en pacientes tiroidectomizados por enfermedad benigna.

Pacientes y métodos: Se estudió la anatomía patológica de 372 pacientes con diagnósticos prequirúrgicos de bocio multinodular normofuncionante (BMN) o hipertiroidismo. La gammagrafía, y/o presencia de TSI diferenció entre bocio multinodular hiperfuncionante (BMH) y enfermedad de Graves (EG). Se comparó la prevalencia de CDT en cada categoría (χ^2).

Resultados: Se encontraron 221 sujetos con BMN, 125 con EG y 26 con BMH. Se hallaron 58 CDT con la siguiente distribución: BMN, 49 (22,2%); EG, 8 (6,4%) y BMH, 1 (3,8%). La diferencia de prevalencia de CDT entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Ajustando por edad, el BMN tiene mayor prevalencia de CDT respecto a EG, con OR de 4,17 ($p < 0,001$). El tamaño (mm) tumoral (media \pm DE) fue: $6,92 \pm 11,26$; $1,97 \pm 1,85$ y $9,0$ en BMN, EG y BMH respectivamente ($p = 0,017$).

Conclusiones: La prevalencia de CDT incidental es menor en EG que en BMN, siendo el resultado independiente de la edad. Este hallazgo puede indicar una predisposición hacia el desarrollo de CDT en pacientes con enfermedad nodular tiroidea y/o que la reacción autoinmunitaria puede resultar un factor protector contra el desarrollo de enfermedad neoplásica.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcgalofre@unav.es (J.C. Galofré).

KEYWORDS

Thyroid cancer;
Nodular goiter;
Graves' disease;
Autoimmunity

Incidental differentiated thyroid carcinoma is less prevalent in Graves' disease than in multinodular goiter

Abstract

Objective: Risk factors for differentiated thyroid carcinoma (DTC) are poorly understood, but serum TSH levels, thyroid nodularity, and presence of autoimmunity are well-recognized factors that modulate DTC prevalence. TSH stimulates proliferation of both normal and neoplastic follicular cells. Consequently, thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI), because of its TSH-like action, should induce DTC progression in patients with Graves' disease (GD). The study objective was to compare the prevalence of incidental DTC in patients undergoing thyroidectomy for benign thyroid disease.

Methods: The pathology reports of 372 patients with preoperative diagnosis of euthyroid multinodular goiter (EMG) or hyperthyroidism were reviewed. Scintigraphy results and serum TSI levels were used to diagnose either GD or hyperactive MG (HMG) to hyperthyroid subjects. Prevalence of DTC in each category was calculated using a Chi-square test.

Results: EMG, GD, and HMG were diagnosed in 221, 125, and 26 patients. There were 58 DTCs, distributed as follows [n (%): EMG, 49 (22.2%); GD, 8 (6.4%), and HMG, 1 (3.8%). Difference in prevalence of incidental DTC between the groups was statistically significant ($p < 0.001$). After adjustment for age, patients with EMG had a greater DTC prevalence than GD patients, with an OR of 4.17 ($p < 0.001$). Tumor size (mm, mean \pm SD) was 6.92 ± 11.26 , 1.97 ± 1.85 , and 9.0 for EMG, GD and HMG respectively ($p = 0.017$).

Conclusions: Incidental DTC was less prevalent in GD as compared to EMG irrespective of age. This finding may suggest a predisposition to develop DTC in patients with thyroid nodular disease and/or a potential effect of autoimmunity to protect against development of neoplastic disease. © 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las causas que predisponen al desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) no son bien conocidas, si bien existen varios factores tales como la autoinmunidad, la concentración circulante de tirotrópina (TSH) y la presencia de nódulos, que parecen modular su prevalencia.

La posible asociación entre autoinmunidad y desarrollo CDT es un tema abierto, objeto de intensa investigación¹⁻⁶. Varios autores han estudiado la posible asociación del CDT tanto con la enfermedad de Graves (EG) como con la tiroiditis de Hashimoto, obteniendo resultados controvertidos^{1,2,7}. Mientras que algunos trabajos parecen señalar que la presencia de autoinmunidad es un factor de riesgo para desarrollar CDT^{1,7}, otros datos apuntan hacia un posible papel protector frente al mismo².

Por otro lado también se ha sugerido que existe una relación lineal entre las concentraciones en suero de TSH y la frecuencia de CDT entre las personas con nódulos tiroideos⁷⁻⁹. En este sentido la presencia de autoanticuerpos estimuladores del tiroides (TSI), por su acción *TSH-like*, debería favorecer el aumento de la prevalencia de CDT en los pacientes con EG.

Por último otros autores han puesto el énfasis en subrayar que el riesgo para desarrollar CDT es mayor entre los sujetos con nodularidad tiroidea que en los que carecen de esta alteración¹⁰⁻¹⁴.

Teniendo en cuenta estos tres posibles factores moduladores de la frecuencia de CDT, diseñamos un estudio con el objetivo de comparar la prevalencia de CDT hallado incidentalmente en la pieza quirúrgica de pacientes intervenidos de tiroidectomía total por enfermedad tiroidea benigna en

nuestro centro. Las categorías que nos propusimos estudiar fueron: enfermedad de Graves (EG), bocio multinodular normofuncionante (BMN) o bocio multinodular hiperfuncionante (BMH).

Material y métodos**Población en estudio**

Recogimos información de un total de 372 pacientes que fueron intervenidos de tiroidectomía total en nuestro centro durante un periodo de 11 años (octubre 1998 - septiembre 2008). Los diagnósticos prequirúrgicos fueron EG, BMN o BMH.

La clasificación de sus respectivos diagnósticos prequirúrgicos se basó en el examen clínico, bioquímico, inmunológico, gammagráfico y ecográfico. Los criterios diagnósticos de hipertiroidismo fueron el hallazgo de una concentración sérica baja de TSH con concentraciones normales o elevadas de tiroxina (T4) circulante y, en ocasiones, concentración elevada de triyodotironina (T3). El diagnóstico diferencial de los casos de hipertiroidismo lo proporcionó el resultado de la gammagrafía: hipercaptación difusa para EG y unifocal o multifocal para BMH. En la mayoría de los casos el diagnóstico de la EG se confirmó también por el hallazgo de concentraciones de TSI elevadas. En casos seleccionados se dispuso de información proporcionada por la ecografía-doppler. El tiroides de pacientes con EG presentaba generalmente un flujo *doppler* aumentado. Los pacientes con bocio y nódulos en el estudio ecográfico, acompañado de concentraciones de TSH y hormonas

diferencias significativas. El porcentaje de CDT entre las mujeres fue de 83,67% en los BMN y 14,29% en EG; y entre varones fue de 88,89% en BMN y 11,11% en EG; *odds ratio* varón/mujer: 1,01 (tabla 1).

Las medidas obtenidas del tamaño tumoral (mm) de los CDT fueron: $6,92 \pm 11,26$; $1,97 \pm 1,85$ y 9,0 en BMN, EG y BMH respectivamente; ($p=0,017$). La comparación de estos datos mostró diferencias con significación estadística, y se señalaba un menor tamaño en los CDT incidentales hallados en EG que en BMN. Asimismo estudiamos la presencia de multifocalidad en los CDT extirpados y se constató una mayor prevalencia de multifocalidad en los BMN: 20 (40,82%), mientras que solo 2 (25%) con EG presentaban este rasgo y 0 (0%) para BMH, siendo estadísticamente significativa la diferencia en la prevalencia ($p < 0,001$), sin que se obtuvieran diferencias significativas ($p=0,27$) en la multifocalidad (tabla 1).

Discusión

El CDT incidental tras cirugía por enfermedad tiroidea benigna no es un hallazgo inusual¹⁴, a pesar de que la frecuencia de CDT entre los nódulos tiroideos es menor del 5%. No obstante, por fortuna, en la mayoría de casos, el incidentaloma es un microcarcinoma de muy baja agresividad¹⁵. En nuestro país también se observa la tendencia universal del aumento de la incidencia del CDT en los últimos años. Esto es debido al incremento de carcinomas papilares de pequeño tamaño^{16,17}.

El factor de riesgo mejor conocido para el desarrollo de CDT es la radiación ionizante^{13,18}. Sin embargo la aparición de CDT también se ha relacionado con otros factores como bocio nodular¹³, valores elevados de TSH circulante⁷⁻⁹, presencia de reacción autoinmunitaria^{1,19}, el sexo femenino²⁰ o la obesidad²¹.

Estudios previos han demostrado que existe una mayor prevalencia de CDT en los pacientes con el diagnóstico de bocio nodular y se asocia en mayor medida con los BMN que con los BMH^{13,14}. Se especula que la menor frecuencia en estos últimos pueda estar relacionada con la abolición del efecto trófico de la TSH sobre las células foliculares tiroideas. De hecho, se considera que el hipertiroidismo es un factor protector contra el desarrollo de CDT. Tanto es así que las directrices de las recientes Guías de la ATA sobre el manejo del CDT no aconsejan hacer estudios citológicos sistemáticos en los pacientes hipertiroides con enfermedad nodular²². No obstante, en nuestro medio, esta recomendación hay que tomarla con cautela²³, ya que algunos datos aconsejan llevar a cabo punción y aspiración con aguja fina también en pacientes hipertiroides²⁴.

La información sobre la posible asociación de hipotiroidismo y CDT es más abundante. En un estudio en el que se incluyeron 1.500 pacientes la prevalencia de malignidad aumentó desde 2,8% cuando TSH se encontraba menor de 0,4 mU/L hasta 29,7% cuando TSH era mayor de 5,5 mU/L⁸. Un estudio posterior mostró que los pacientes diagnosticados de CDT en fases más avanzadas tenían concentraciones superiores de TSH⁹.

Por otro lado, está igualmente descrito que la infiltración linfocitaria, característica de los procesos autoinmunitarios del tiroides, es un factor protector frente al desarrollo

de CDT, o cuando menos se asocia a buen pronóstico de la enfermedad^{19,25-27}. En este sentido también es interesante señalar que se ha descrito que el microquimerismo, fenómeno asociado a un alto porcentaje de las enfermedades autoinmunitarias del tiroides^{28,29}; se relaciona con una menor presencia de células malignas, jugando un papel relevante como factor protector en el CDT³⁰. No obstante otras investigaciones han sugerido que, además de las concentraciones séricas de TSH, la presencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos eran un predictor independiente de malignidad en pacientes con nódulos tiroideos, a pesar de la presencia simultánea de enfermedad tiroidea autoinmunitaria^{4,7}. El análisis de estos trabajos con resultados divergentes resulta difícil porque, si bien la tiroiditis de Hashimoto y la EG comparten el posible efecto asociado al papel modulador del trastorno autoinmunitario sobre la oncogénesis, su presentación funcional es contrapuesta. Mientras que EG cursa con hipertiroidismo, los pacientes con tiroiditis de Hashimoto acaban desarrollando hipofunción tiroidea. Así, los trabajos que muestran un aumento de la prevalencia de CDT en EG señalan que su hallazgo puede estar en relación con la acción *TSH-like* de los anticuerpos TSI y se atribuye a estos la capacidad de estimular la proliferación de las células foliculares neoplásicas³¹.

Nuestros resultados están en sintonía con otros hallazgos anteriores^{13,14}. Sin embargo, existe cierta discrepancia con otros estudios³² cuyos resultados concluyen con una mayor incidencia del cáncer de tiroides en EG que en el BMN. No obstante, en nuestra muestra se halló CDT incidental en un solo paciente con BMH, lo que no nos ha permitido hacer comparaciones entre la prevalencia en EG y BMH. Se puede asumir que la existencia de multicentricidad aparece como consecuencia de la influencia de factores estimuladores o de riesgo para desarrollar CDT. En nuestra serie el CDT incidental fue multicéntrico en solo 2 de los 8 pacientes con EG y CDT. Este dato no resultó suficiente para llevar a cabo el análisis estadístico adecuado y compararlo con la presencia de este rasgo entre los CDT incidentales hallados entre los casos de BMN. No obstante, se observa que existe una mayor tendencia a la multifocalidad en BMN, lo que está en sintonía con el hallazgo del mayor tamaño y prevalencia de CDT en estos casos (tabla 1).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la prevalencia del CDT incidental es menor en EG que en BMN y este resultado es independiente de la edad. Este hallazgo puede indicar dos tendencias: la existencia de cierta predisposición hacia CDT en pacientes con enfermedad nodular y/o que la reacción autoinmunitaria puede resultar un factor protector contra el desarrollo de enfermedad neoplásica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, Matsumoto M, Sato S, Yasuda S, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2011;21:37-41.

2. Huang BY, Hseuh C, Chao TC, Lin KJ, Lin JD. Well-Differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol.* 2011;22:144-9.
3. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones.* 2010;9:109-17.
4. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.* 2010;20:885-91.
5. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery.* 2009;146:1099-104.
6. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:719-25.
7. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:429-37.
8. 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.
9. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:809-14.
10. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* 1992;93:363-9.
11. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-6.
12. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:696-700.
13. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed.* 2004;75:114-7.
14. Sakorafas GH, Stafyla V, Kolettis T, Tolumis G, Kassaras G, Peros G. Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign thyroid disease. *J Postgrad Med.* 2007;53:23-6.
15. Gough J, Scott-Coombes D, Fausto Palazzo F. Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy. *World J Surg.* 2008;32:1264-8.
16. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19:333-40.
17. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295:2164-7.
18. Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, Funamoto S, Preston DL, Koyama K, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. *Cancer.* 2010;116:1646-55.
19. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:458-63.
20. Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Fedorowicz A, Pach D. Factors connected with the female sex seem to play an important role in differentiated thyroid cancer. *Gynecol Endocrinol.* 2011 [Epub ahead of print].
21. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78.
22. Cooper DS, Doherty GM, 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.
23. Galofré JC. Management of thyroid cancer in Spain. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:347-9.
24. Reverter JL, Colomé E, Halperin I, Julián T, Díaz G, Mora M, et al. Comparative study of historical series of differentiated thyroid carcinoma in two tertiary hospitals in Spain versus North American series. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:364-9.
25. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg.* 2001;25:632-7.
26. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3421-4.
27. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, et al. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1346-54.
28. Renné C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5810-4.
29. Galofre JC and Davies TF. Microchimerism and thyroid disease. [consultado 30/1/2012]. Disponible en: http://www.hotthyroidology.com/editorial_174.html
30. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, Vicentini L, et al. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Res.* 2008;68:8482-8.
31. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1236-48.
32. Sahin M, Guvener ND, Ozer F, Sengul A, Ertugrul D, Tutuncu NB. Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:815-8.