

Cáncer Diferenciado de la Glándula Tiroides: Indicios Etiológicos.

AN Dr. Javier Correa Miller

Originalmente había llamado a este trabajo «Ideas sobre Cáncer de Tiroides» pero decidí cambiarlo por el que aparece arriba porque describe mucho mejor el objetivo y la razón del estudio. Conociendo desde hace muchos años que el cáncer de la glándula tiroides es más frecuente en la mujer que en el hombre y que la principal diferencia hormonal entre los dos géneros de la especie humana se encuentra en las gónadas, era lógico buscar indicios en las historias clínicas del INEN para determinar si había alguna base para continuar investigando la hipótesis de que los estrógenos tenían algo que ver en el asunto. Durante algo más de catorce meses revisé más de 2,000 historias clínicas de pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides en el INEN, desde el 1 de enero de 1980 al 31 de diciembre de 1999. El total fue dividido en dos grupos de 10 años cada uno y la distribución aparece en la Tabla I. Los casos que aparecen en esta tabla, son aquellos con diagnóstico histopatológico claramente definido. Para los efectos de este trabajo se han eliminado los siguientes carcinomas: medular, oxifílico (Hürthle) e indiferenciados porque hay varias razones para pensar que ellos no son dependientes de una influencia hormonal. El medular se origina en las células «C» último branquiales y los diversos indiferenciados se presentan en pacientes de edad avanzada en los cuales la edad juega un rol más importante que cualquiera otra causa.

La TABLA II presenta los datos limitados a los carcinomas papilar y folicular. Como primer punto era necesario

Tabla II. Papilar y Folicular Ambos Grupos

Histología	Grupo 1			Grupo 2		
	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
Papilar	360	66	426	1003	178	1181
Folicular	209	26	235	207	29	236

establecer cual era la proporción de mujeres a hombres en esta población de pacientes del INEN y en la Tabla II vemos que para el Grupo 1, de un total de 661 pacientes hay 569 (86.1%) mujeres y 92 (13.9%) hombres, es decir una relación de aproximadamente 6:1. En el Grupo 2 con un número de pacientes de 1417, hay 1210 (85.4%) mujeres y 207 (14.6%) hombres con una relación de 5.8:1 que prácticamente es idéntica a la del Grupo 1. En segundo lugar es también importante observar la distribución por edad de los casos estudiados ya que si consideramos la hipótesis acerca del rol de los estrógenos en la etiología del cáncer de tiroides, la exposición de la mujer a los estrógenos es mayor desde la pubertad hasta la menopausia. (Figura1).

En esta figura se confirma que hay un mayor número de casos de cáncer de tiroides entre los 20 y los 50 años de edad y que la desproporción entre mujeres y hombres es máxima a la edad de 40 años. A los 60 años hay un ligero repunte que no tiene valor estadístico, coincidiendo con lo mismo en los casos en hombres. Un tercer punto a

Tabla I. Clasificación por grupos, diagnósticos y sexos

Tipo histológico	Gr. 1 M	Gr.1H	Total Gr. 1	Gr. 2 M	Gr. 2H	Total Gr. 2	Ambos grupos
Papilar	360 (48.4%)	66 (8.9%)	426 (57.3%)	1003 (64.3%)	178 (11.4%)	1181 (75.8%)	1607 (69.8%)
Folicular	209 (28.1%)	26 (3.5%)	235 (31.6%)	207 (13.3%)	29 (1.9%)	236 (15.1%)	471 (20.5%)
Indiferenciado	30 (4%)	17 (2.3%)	47(6.3%)	49 (3.1%)	18 (1.2%)	67 (4.3%)	114 (5%)
Medular	26 (3.5%)	9 (1.2%)	35 (4.7%)	57 (3.7%)	9 (0.6%)	66 (4.2%)	101 (4.4%)
Hürthle (oxifílico)	1 (0.1%)	0	1	9 (0.6%)	0	9 (0.6%)	10 (0.4%)
TOTAL	626 (84.1%)	118 (15.9%)	744	1325 (85%)	234 (15%)	1559	2303

Figura 1. Distribución por grupos de edad y sexo

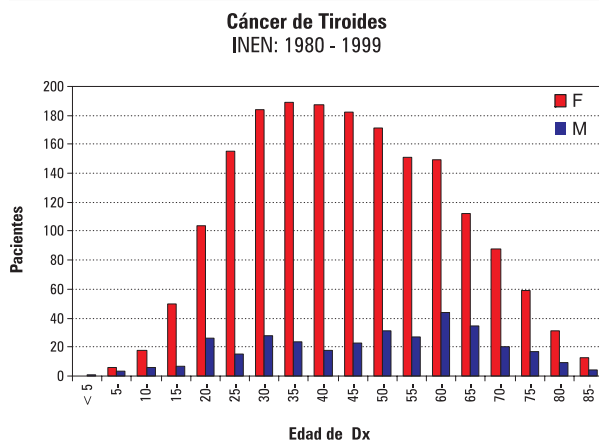
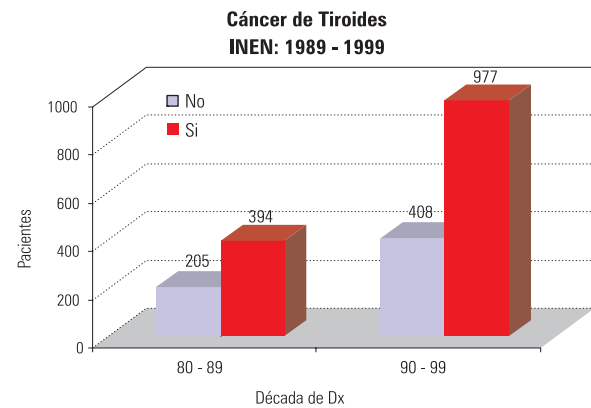


Figura 2. Distribución por grupo y gestación

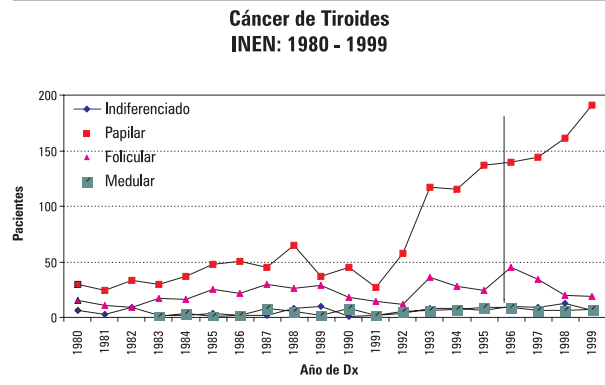


observar es en relación a los embarazos, época en la que los estrógenos están aumentados. (Figura 2)

En la figura 2 puede observarse que el número de pacientes que han tenido embarazos supera ampliamente a las que no han tenido con un valor de $p=0.035$. Llama también la atención, aunque no se pueda presentar gráficamente el gran número de pacientes que han tenido múltiples embarazos. El número de pacientes que han tenido más de 5 embarazos, supera al de las nuligrávidas. Además me ha llamado la atención un numeroso grupo de pacientes con 10 o más embarazos.

Otro aspecto, probablemente no relacionado con los estrógenos sino con la corrección de la deficiencia de yodo, es el aumento mayor del cáncer papilar en el Grupo 2. (Figura 3). En esta figura se observa claramente el agudo aumento del cáncer papilar a partir de 1991, es decir en el Grupo 2, lo que coincide cronológicamente y aproximadamente con los años en los que se logró la implementación del programa de suministro de sal yodada en casi todas las regiones con deficiencia de yodo.

Figura 3. Frecuencia por tipo de diagnóstico



DISCUSIÓN

La hipótesis de este trabajo es que el continuo estímulo de la hormona tirotrópica (TSH) sobre una glándula tiroides con función deficiente por razones variadas puede inducir cambios en los genes que pueden llevar eventualmente a la aparición del cáncer. Numerosos autores han estudiado algunos aspectos de la relación entre estrógenos y cáncer de la glándula tiroides. Imai et al ¹ encontraron receptores de estrógenos en cáncer de tiroides, Greenman et al ² lograron inducir la formación de adenomas foliculares en ratones C57BL/6 y Inoue et al ^{3,4} estudiaron los receptores de estrógenos y el estradiol en pacientes jóvenes con carcinoma papilar y la respuesta del mismo cáncer a los estrógenos. Hay pues suficiente evidencia tanto experimental como clínica de alguna relación entre el cáncer de tiroides y los estrógenos. Sin embargo también hay estudios en grupos grandes de mujeres que toman estrógenos y que no muestran un aumento de la frecuencia del cáncer de tiroides. ^{5,6} En 2001 Arafah ⁷ publicó en el NEJM un artículo muy interesante acerca del efecto de los estrógenos en un grupo de pacientes hipotiroideas perfectamente compensadas a quienes la administración de estrógenos descompensó el control tiroideo y que sólo pudo compensarse nuevamente con un reajuste de la dosis de tiroxina que ellas recibían. Este artículo me hizo completar la hipótesis de trabajo en el siguiente sentido: no sólo los estrógenos son responsables sino que es necesario que también exista una deficiencia en la función tiroidea, para que se mantenga el constante estímulo de la hormona tirotrópica (TSH). Como la glándula deficiente no puede responder funcionalmente al TSH, el único efecto que se manifiesta es el trófico, aquel que causa hiperplasia de la glándula y quizás la activación de genes comprometidos en los cambios hacia el carcinoma o la inactivación de otros genes supresores. Los estudios de Seattle y Los Angeles ^{5,6} no midieron la función tiroidea. En este estudio hemos

encontrado «indicios» importantes que pueden inducir a pensar que los estrógenos sí tienen un rol en nuestros casos, tales como la distribución por edad y la frecuencia de los embarazos en las mujeres estudiadas. Tenemos en marcha un estudio prospectivo en el que mediremos tiroxina libre, TSH y estradiol en las pacientes mujeres y reemplazando este último por testosterona en los hombres. La testosterona tiene el efecto contrario sobre la globulina ligante de la tiroxina, es decir que puede tratarse de un factor protector contra el cáncer de tiroides.

CONCLUSIONES

1. Se han encontrado indicios suficientes para justificar estudios prospectivos dirigidos a comprobar cada punto de referencia de la hipótesis de trabajo.
2. Los cambios en la frecuencia de cáncer papilar en el Grupo 2, están posiblemente relacionados a la corrección de la deficiencia de yodo, tal como se ha observado en otros países.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imai Y, Yamakawa M, Kasajima T. Endogenous sex hormona and estrogen binding activity in thyroid cancer. *Histol Histopathol* 1989 Jan, 4 (1): 39-45
2. Greenman, DL, Highman B, Chen J, Sheldon W, Gass G. Estrogen-induced thyroid follicular cell adenomas in C57BL/6 mice. *J Toxicol Environ Health* 1990;29 (3): 269-78
3. Inoue H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Komaki K, Monden Y, Morimoto T, Tsuyuguchi M. Immunohistochemical study of estrogen receptor and estradiol on papillary thyroid carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1993 Aug; 53 (4): 226-30.
4. Inoue H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Monden Y. Immunohistochemical study of estrogen receptors and the responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993 Aug 15; 72 (4): 1364-8
5. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors, *Am J Epidemiol* 1984 Sep; 120 (3): 423-35.
6. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D, Xiang M. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Nov; 8 (11): 991-7.
7. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Eng J Med* 2001 Jun 7; 344 (23): 1743-1749