

CANCER DE TIROIDES: EPIDEMIOLOGIA Y MECANISMOS DE PREDISPOSICION
POR RADIACION IONIZANTE

J.A. FAGIN

Division of Endocrinology and Metabolism, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA.

El factor de riesgo mejor fundamentado en el cáncer de tiroides diferenciado es una historia de exposición a radiación (Nikiforov y Fagin, 1997). Las fuentes de exposición más significativas son la irradiación terapéutica y la contaminación ambiental por accidentes industriales o por detonaciones nucleares. La asociación entre la exposición de la glándula tiroidea a la radiación y el desarrollo subsiguiente de cáncer tiroideo fue descrita por primera vez en 1950, en niños que habían recibido terapia con rayos X para tratar agrandamientos del timo (Duffy y Fitzgerald, 1950). Desde entonces, numerosos informes han documentado un aumento en la incidencia de neoplasias en pacientes con historia previa de irradiación debida a enfermedades benignas de la cabeza, cuello y tórax. Un metaanálisis de 878 casos de cáncer de tiroides en niños mostró que el 76% de los pacientes habían tenido una historia de radioterapia en la cabeza y el cuello, debido generalmente a un timo agrandado, amígdalas o adenoides; otros habían sido tratados por hemangiomas, acné, eczema, tinea capitis u otras enfermedades benignas (Winship y Rosvoll, 1970). La mayoría de estos tumores se diagnosticaron entre 1946 y 1959. Después de 1965, no se recomendó más el uso de radioterapia como tratamiento de las enfermedades benignas mencionadas, y la incidencia de tumores tiroideos malignos en la infancia disminuyó drásticamente. El seguimiento a largo plazo de pacientes sometidos a radiación en la infancia demuestra que los carcinomas tiroideos comienzan a desarrollarse entre 5-10 años después de la exposición, alcanzan un máximo a los 25-29 años, y la incidencia continúa siendo alta 40-50 años después del evento (Schneider et al. 1993, Shore et al. 1993). En un análisis combinado de siete estudios independientes, se determinó que el riesgo relativo (RR) de cáncer de tiroides era dosis-dependiente en niños menores de 15 años. El aumento de incidencia ya es detectable con dosis de 0.1 Gy (Ron et al., 1995). Cuanto más joven era el niño en el momento de la exposición, más elevado era el RR. El tumor más común asociado con exposición a radiación es el carcinoma papilífero de tiroides. La con-

ducta biológica y el pronóstico general del carcinoma papilífero tiroideo inducido por radiación es comparable al de pacientes sin historia de exposición a radiación ionizante. Afortunadamente, se ha abandonado la práctica de irradiar por condiciones benignas tales como agrandamiento del timo o acné cístico. Radioterapia continúa siendo un recurso importante para el tratamiento de una variedad de enfermedades malignas. Estos pacientes, especialmente aquellos tratados cuando son muy jóvenes, también están a riesgo de desarrollar carcinoma de tiroides. El RR de cáncer de tiroides es de 132 después de radioterapia en casos de tumores de Wilms (dosis tiroidea promedio estimada de 3.1 Gy), y para neuroblastomas (dosis tiroidea de 6.6 Gy), el RR es 350 (Tucker et al., 1991). Con dosis mucho más altas usadas en el tratamiento de cánceres hematológicos (24-31 Gy), el RR era algo menor.

Varios investigadores han examinado la posible acción carcinogénica del yodo radioactivo utilizado para diagnóstico o tratamiento de enfermedades tiroideas. Hay evidencia de un pequeño incremento en el RR de cáncer de tiroides en pacientes recibiendo ¹³¹I en dosis diagnósticas, aunque el significado de este aumento es cuestionable. En las últimas décadas, debido a la práctica generalizada de utilización de isótopos para estudios de captación que exponen a la tiroides a menores dosis de radiación (¹²³I en lugar de ¹³¹I), no se ha demostrado ningún efecto sobre la incidencia de cáncer de tiroides. Con respecto a dosis de ¹³¹I utilizadas para el tratamiento del hipertiroidismo, los resultados son algo conflictivos, aunque en general se puede concluir que el riesgo de cáncer tiroideo después de la terapia con ¹³¹I es muy bajo (Holm et al. 1991). Es posible que dicho exceso se deba en parte a la condición tiroidea subyacente y no a la exposición a radiación (Hall et al. 1996, Ron et al. 1998).

El seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes expuestos a radiación gamma y por neutrones como consecuencia de las detonaciones nucleares en Japón en 1945 reveló un aumento en el RR de cáncer de tiroides, que fue más alto en individuos expuestos a los 30 años

de edad o menos (Prentice et al. 1982), y particularmente elevado en mujeres expuestas antes de los 19 años (Ezaki et al. 1991). Se encontró una relación lineal entre la incidencia de cáncer tiroideo y los niveles de radiación gamma recibidos por la tiroides (Prentice et al. 1982). La incidencia de cáncer tiroideo también aumento entre los residentes de las Islas Marshall expuestos a precipitación radioactiva después de la detonación de un dispositivo termonuclear en el atolón de Bikini en 1954 (Conard 1984). En este caso, la tiroides fue expuesta particularmente a irradiación interna por isótopos de yodo de vida corta (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), y en cierta medida a la acción de radiación externa por rayos gamma. Un aumento de incidencia de cánceres de tiroides se observó a partir de 10 años después de la exposición (Cronkite et al. 1995).

Como resultado del accidente en la planta nuclear de Chernobyl el 26 de abril de 1986, millones de Curies de radioisótopos fueron descargados en la atmósfera, resultando en precipitación radioactiva en las regiones contaminadas de Bielorusia, Ucrania y Rusia. La absorción de radioisótopos de yodo se debió en gran parte a la ingesta de comida y agua contaminadas, y a través de su inhalación, resultando en niveles altos de radiación interna en la tiroides, la cual fue 3-10 veces más alta en niños que en adultos, con dosis de entre 0 y >1.000 cGy. Se observó un aumento en la incidencia del cáncer de tiroides en niños de las regiones más contaminadas de Belarus (la región de Gomel) cuando sólo habían pasado 4 años después del accidente (Kazakov et al. 1992). Entre 1991 y 1992 la incidencia de cáncer tiroideo en niños en Belarus fue 60 veces mayor que antes del desastre (Nikiforov y Gnepp 1994). Se encontró una correlación inversa entre el riesgo de carcinoma tiroideo y la distancia entre el lugar de residencia y la fuente de contaminación radioactiva. La edad en el momento de la exposición fue un factor modulador importante: la mayor cantidad de niños que posteriormente desarrollaron cáncer de tiroides tenían menos de 4 años de edad en el momento del accidente (Nikiforov et al. 1996a). Casi el 100% de estos tumores son carcinomas tiroideos papilíferos. Ha habido un interés considerable en la identificación de los eventos genéticos asociados con estos cánceres tiroideos infantiles, ya que representan un paradigma sin precedentes de cáncer inducido por radiación. Se sabe que la radiación induce rupturas en los filamentos del ADN, aunque los objetivos genéticos precisos del daño por radiación que pueden dar lugar a la iniciación de un clon tumoral no se conocían antes del incidente de Chernobyl.

El gen RET codifica un receptor de membrana, que interactúa con una familia de ligandos, incluyendo el GDNF (factor neurotrófico derivado de células gliales). Este receptor normalmente no está presente en células

del folículo tiroideo. Hace aproximadamente una década, mutaciones de RET características de cánceres papilíferos fueron descubiertas (RET/PTC1, 2 y 3), que consisten de una familia de genes quiméricos generados por recombinaciones cromosómicas, que dan lugar a la expresión ectópica de un fragmento truncado del receptor, capaz de generar señales intracelulares de una manera descontrolada. Las mutaciones RET/PTC se encuentran en un porcentaje relativamente bajo de carcinomas papilíferos del adulto. Por lo contrario, el oncogen RET/PTC está presente en la mayoría de los tumores de los niños de Chernobyl (~ 70%). Entre los cánceres extirpados quirúrgicamente 5 a 7 años después del accidente, la mutación que predomina es la de ret/PTC3 (Fugazzola et al, 1985; Klugbauer et al, 1995; Nikiforov et al, 1997). Un rasgo característico de estos carcinomas papilíferos es el predominio de cánceres con un patrón de crecimiento sólido, que se halló en casi la mitad de todos los cánceres de Chernobyl. Por el contrario, esta variante histológica es rara en los carcinomas papilíferos espontáneos en adultos y pediátricos. Los carcinomas papilíferos de variante sólida se asocian fundamentalmente con ret/PTC3, en tanto que los tumores con reorganizaciones de tipo ret/PTC1 tienden a tener una morfología papilífera típica. Esto sugiere que las dos formas del oncogen RET/PTC podrían tener distintas propiedades funcionales. Esto fue confirmado por la observación de que ratones transgénicos expresando el gen ret/PTC1 en células tiroideas desarrollan carcinomas papilíferos típicos, mientras que aquellos que expresan ret/PTC3 desarrollan tumores papilíferos de variante sólida. Hay evidencia preliminar de que los cánceres papilíferos asociados al oncogen RET/PTC3 pueden tener propiedades más agresivas.

Finalmente, hay varias líneas de evidencia que indican que las reorganizaciones cromosómicas que dan lugar al oncogen RET/PTC ocurren como consecuencia directa del efecto de la radiación sobre el genoma de la célula tiroidea. Esta conclusión se basa en gran medida en las características específicas de las rupturas del ADN en los genes afectados (Nikiforov et al, 1999). Nuestros estudios más recientes indican que la arquitectura tridimensional del cromosoma 10 durante la interfase celular da lugar a la juxtaposición espacial de los genes que participan en la recombinación RET/PTC, que de esta manera predisponen a la generación de esta mutación como consecuencia de los efectos de la radiación ionizante (Nikiforova et al, 2000). Finalmente, la expresión ectópica de RET determinada por inmunohistoquímica se observa en microcarcinomas papilíferos en una etapa muy temprana de su evolución. En base a esto, podemos concluir que la activación de este oncogen representa el primer evento en la generación de ciertas formas de cáncer papilífero.

Bibliografía

- Conard RA. 1984. Late Radiation Effects in Marshall Islanders Exposed to Fallout 28 Years Ago. *In* Boice JD, Jr. and Fraumeni JF, Jr. eds. *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. New York, Raven Press, p 57.
- Cronkite EP, Bond VP, Conard RA. 1995. Medical Effects of Exposure of Human Beings to Fallout Radiation from a Thermonuclear Explosion. *Stem Cells* 13: 49-57.
- Duffy BJ, Fitzgerald PJ. 1950. Cancer of the Thyroid in Children: A Report of 28 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 10: 1296-1308.
- Ezaki H, Takeichi N, Yoshimoto Y. 1991. Thyroid Cancer: Epidemiological Study of Thyroid Cancer in A-bomb Survivors from Extended Life Span Study Cohort in Hiroshima. *J Radiat Res* 32: 193-200.
- Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, et al. 1995. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res* 55: 5617-5620.
- Hall P, Mattsson A, Boyce JD, Jr. 1996. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat. Res.* 145:86-92.
- Holm L-E, Hall P, Wiklund K., et al. 1991. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83: 1072-1077.
- Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. 1992. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 359: 21.
- Klugbauer S, Lengfelder E, Demidchik EP, Rabes HM. 1995. High Prevalence of RET Rearrangement in Thyroid Tumors of Children from Belarus After the Chernobyl Reactor Accident. *Oncogene* 11: 2459-2461.
- Nikiforov Y, Gnepp DR. 1994. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. *Cancer* 74: 748-766.
- Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. 1996a. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: Implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 81: 9-14.
- Nikiforov YE, Fagin JA. 1997. Risk factors for thyroid cancer. *Trends in Endocrinol Metabol* 8: 20-25.
- Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. 1997. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphologic variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Research*, 57: 1690-1694.
- Nikiforov YE, Koshoffer A, Nikiforova M, Wang J, Stringer J, Fagin JA. 1999. Characterization of breakpoints in the ret/PTC3 chimeric gene provides evidence for illegitimate recombination in radiation-induced papillary thyroid carcinomas. *Oncogene.* 18: 6330-6334.
- Nikiforova M, Stringer JR, Blough R, Medvedovic M, Fagin JA, Nikiforov YE. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced translocations in human cells. 2000. *Science.* 290: 138-141.
- Prentice RL, Kato H, Yoshimoto K, Mason M. 1982. Radiation Exposure and Thyroid Cancer Incidence Among Hiroshima and Nagasaki Residents. *Natl Cancer Inst Monogr* 62: 207-212.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. 1995. Thyroid cancer after exposure to external irradiation. *Radiat Res* 141: 259-277.
- Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. 1998. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 280(4): 347-55.
- Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. 1993. Dose-Response Relationships for Radiation-Induced Thyroid Cancer and Thyroid Nodules: Evidence for the Prolonged Effects of Radiation on the Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 362-369.
- Shore RE, Hildreth N, Dvoretzky P, Andresen E, Moseson M, Pasternack B. 1993. Thyroid Cancer Among Persons Given X-ray Treatment in Infancy for an Enlarged Thymus Gland. *Am J Epidemiol.* 137: 1068-1080.
- Tucker MA, Jones PHM, Boice JD, JR., et al. 1991. Therapeutic Radiation at a Young Age is Linked to Secondary Thyroid Cancer. *Cancer Res.* 51: 2885-2888.
- Winship T, Rosvoll RV. 1970. Thyroid Carcinoma in Childhood: Final Report on a 20 Year Study. *Clinical Proceedings* 26: 327-349.