



## REVISIÓN

# Biomarcadores moleculares implicados en el proceso de desdiferenciación tumoral del carcinoma de tiroides de origen epitelial: perspectivas

Cintia González Blanco<sup>a,b,\*</sup>, Eugenia Mato Matute<sup>b,c</sup> y Alberto de Leiva Hidalgo<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER-BBN) ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid, España

<sup>c</sup> Universidad Autónoma de Barcelona, España

Recibido el 9 de septiembre de 2011; aceptado el 12 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2012

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma de tiroides;  
Desdiferenciación;  
Marcadores moleculares

### KEYWORDS

Thyroid carcinoma;  
Dedifferentiation;  
Molecular markers

**Resumen** Aunque el carcinoma diferenciado de tiroides, papilar o folicular, tiene habitualmente un buen pronóstico, existe un porcentaje de casos que presentan un comportamiento más agresivo con recurrencias locales y metastatización, ya sea en el momento del diagnóstico (en menos de un 5% de los casos) ya en el seguimiento. A pesar de que existen diferentes sistemas de evaluación del pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides, basados especialmente en datos clínicos y patológicos, no hay en la actualidad un criterio válido que permita definir un tratamiento diferencial entre los pacientes con carcinomas de bajo riesgo y aquellos con carcinomas más agresivos. La identificación de los pacientes de riesgo en el momento del diagnóstico sería clave para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y mejorar el seguimiento, siendo en este sentido los biomarcadores moleculares una herramienta de gran valor.

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

### Molecular biomarkers involved in the tumor dedifferentiation process of thyroid carcinoma of epithelial origin: perspectives

**Abstract** Although papillary or follicular well-differentiated thyroid carcinoma usually has a good prognosis, a proportion of well-differentiated thyroid carcinomas show a more aggressive behavior with local recurrence and metastases, either at diagnosis (in less than 5% of cases) or over time. Although there are several scoring systems to assess prognosis of well-differentiated thyroid carcinoma, mainly based on clinical and pathological data, there is currently no valid criterion to define an adequate, differential treatment for patients with low risk carcinomas as

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cgonzalezb@santpau.cat](mailto:cgonzalezb@santpau.cat) (C. González Blanco).

compared to those with more aggressive tumors. Identification of patients with a high risk at the time of diagnosis would be essential to develop new therapeutic strategies and to improve follow-up, and molecular biomarkers could be a highly useful tool for this purpose.

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

## Introducción

El carcinoma diferenciado de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente con una incidencia creciente en los últimos años<sup>1,2</sup>. Más del 90% se origina en la célula folicular, clasificándose en carcinoma bien diferenciado (CDT) que incluye las variantes papilar (CPT) y folicular (CFT), y carcinoma indiferenciado o anaplásico (CAT), constituyendo este último una de las neoplasias más agresivas, con una supervivencia media de 5 meses desde el diagnóstico, sobreviviendo únicamente un 20% de los pacientes al año del diagnóstico<sup>3</sup>.

La mayoría de los tumores bien diferenciados tienen un curso clínico favorable con supervivencias próximas al 90% a los 10 años del diagnóstico<sup>4-6</sup>. Sin embargo, existe un porcentaje de casos que presentan un comportamiento más agresivo con recurrencias locales y metastatización ya sea en el momento del diagnóstico (en menos de un 5% de los casos) o en el seguimiento, habiéndose estimado que alrededor de un 10-15% de los pacientes con carcinoma diferenciado desarrollará una metástasis local o a distancia<sup>7,8</sup>. La supervivencia descrita a los 10 años de la aparición de una metástasis cervical oscila entre el 49-68%, siendo responsables de un tercio de las muertes relacionadas con la enfermedad. Las metástasis a distancia se localizan en pulmón (50%), hueso (25%) pulmón y hueso (20%) y otras localizaciones (5%). La supervivencia tras el diagnóstico de una metástasis a distancia se reduce al 25-42%<sup>9</sup>.

El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides de bajo riesgo no ha variado de manera sustancial en las últimas décadas y se basa en el tratamiento quirúrgico, la ablación con <sup>131</sup>I y el tratamiento supresor con levotiroxina<sup>10</sup>, aunque con una tendencia cada vez mayor a basar tanto las recomendaciones de tratamiento como de seguimiento en una evaluación individualizada del riesgo<sup>7,11</sup>. En este sentido la evaluación de pacientes de alto riesgo en el momento del diagnóstico sería clave para establecer el tratamiento más adecuado. La mayoría de los sistemas de evaluación se basan en datos clínicos y patológicos, habiéndose identificado diferentes factores de riesgo como la edad al diagnóstico, el sexo, el tamaño, la presencia de metástasis y el tratamiento inicial aplicado<sup>6,12,13</sup>.

La tasa de respuesta al tratamiento convencional es elevada, con una supervivencia global superior al 75%; sin embargo, los pacientes que sufren procesos de dediferenciación (carcinoma pobremente diferenciado [CPDT]) con enfermedad yodorrrefractaria (presencia de al menos una lesión no captante o con progresión en el año siguiente al tratamiento con <sup>131</sup>I) presentan una supervivencia media tras el diagnóstico de metástasis a distancia de 3 a 6 años, y aunque el crecimiento es lento, la mayoría de las metástasis progresan, por lo que son pacientes candidatos a otras modalidades terapéuticas<sup>14</sup>, siendo uno de los objetivos principales de los clínicos diferenciar este subgrupo del CDT de buen pronóstico.

Por ello resulta fundamental conocer el proceso de dediferenciación o transformación anaplásica de estos tumores. En los últimos años se ha alcanzado un mayor conocimiento acerca de los biomarcadores moleculares relacionados con el este proceso, y por tanto con el pronóstico y la supervivencia, lo que está permitiendo establecer nuevas dianas terapéuticas.

## Biomarcadores: definición

En términos médicos, cuando se habla de biomarcador se está haciendo referencia a aquellos parámetros biológicos que puedan ser medidos o detectados y que a su vez puedan ser correlacionados con un proceso patológico. No obstante, para que estos parámetros puedan ser considerados como un verdaderos biomarcadores deben cumplir una serie de criterios, los cuales fueron descritos por Herberman en 1977, tales como: 1) su medición debe ser simple, reproducible y fácilmente disponible; 2) deben discriminar entre la normalidad y el proceso patológico; 3) deben tener una gran sensibilidad y especificidad; y finalmente, 4) deben ser capaces de monitorizar los procesos recurrentes de la enfermedad<sup>15</sup>.

Durante los últimos años el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas al conocimiento molecular de las enfermedades ha contribuido de manera significativa a la identificación de nuevos biomarcadores, denominados biomarcadores moleculares. Estos nuevos biomarcadores han sido sin duda de una gran relevancia, ya que nos han permitido profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de muchas enfermedades identificando, al menos parcialmente, los mecanismos moleculares implicados, especialmente en los procesos neoplásicos, y han proporcionado una información valiosa tanto a nivel diagnóstico y pronóstico como terapéutico. Sin embargo, la existencia de numerosos factores, no solo genéticos o epigenéticos, sino también ambientales, que de forma directa o indirecta están implicados en el inicio tumoral y en su progresión metastásica, hace que en muchas ocasiones la elección de estos nuevos biomarcadores sea compleja, lo que constituye una de sus limitaciones más importantes en la práctica clínica. Existen diferentes tipos de biomarcadores en enfermedad tumoral tiroidea que se revisan a continuación.

## Marcadores serológicos

En el caso de los tumores tiroideos de estirpe epitelial uno de los primeros biomarcadores tejido-específico utilizado fue la tiroglobulina (TG), glucoproteína producida por las células foliculares del órgano. Sin embargo, a pesar de que este marcador sérico es útil para evaluar la presencia de tumor residual o metastático en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía total, numerosos estudios apuntan a su

nula eficacia en la detección de poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de este tipo de tumor<sup>16</sup>. Por otra parte, los ensayos de TG pueden a su vez no ser fiables en aquellos pacientes que están sometidos a terapias supresoras con levotiroxina, y en pacientes que desarrollan algunos tipos de dolencias benignas: tiroiditis, tirotoxicosis, adenomas tiroideos, o situaciones como la deficiencia en yodo. En estos últimos casos es frecuente poder observar falsos positivos debido a un aumento de la TG sérica<sup>17</sup>.

## Marcadores genómicos y transcriptómicos

Es bien conocido que el proceso de la carcinogénesis es el resultado de una acumulación aleatoria de aberraciones genéticas y epigenéticas en los tejidos, habiéndose descrito al menos un 10-20% de cambios de expresión génica en las células tumorales. Estas alteraciones están directamente producidas por alteraciones en el ADN de las células, siendo las que contribuyen de manera significativa al proceso de oncogénesis en prácticamente todos los cánceres humanos<sup>18,19</sup>. Inicialmente los primeros estudios se centraron en la identificación y posterior análisis de tan solo uno o varios genes implicados en el inicio, desarrollo y metástasis de los tumores. Así, en el caso de la glándula tiroidea y ante las discrepancias observadas por diferentes autores en la detección de las determinaciones de la TG sérica en los pacientes, una de las primeras elecciones propuestas fue la detección del transcrito de la TG en la sangre de estos pacientes como alternativa a su detección proteica. Sin embargo los resultados obtenidos demostraron una gran variabilidad, no pudiéndose observar diferencias de expresión entre los individuos controles utilizados en los estudios frente a los individuos afectados de enfermedad<sup>17,20-22</sup>. Otro marcador propuesto fue la detección de la presencia del transcrito del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Este receptor actúa como principal regulador, a través de la TSH, del proceso de diferenciación y división de las células foliculares tiroideas, no así en células foliculares patológicas, que son insensibles o resistentes a dicha estimulación. Sin embargo, a pesar de que diferentes estudios de expresión génica demostraron una modificación parcial o total de la misma en los carcinomas diferenciados de tiroides, los resultados no fueron concluyentes, ya que tanto la TG como la TSH por sí solas no permitían discriminar entre los diferentes grados de malignidad de los tumores ni su progresión a tumores más agresivos<sup>23-25</sup>.

A continuación pasamos a describir los hallazgos más relevantes en cuanto a expresión de marcadores genómicos y transcriptómicos según las características histológicas de los tumores

### Tumores bien diferenciados: carcinoma diferenciado de tiroides variante papilar y variante folicular

Unas de las primeras alteraciones descritas son las mutaciones en los oncogenes de la familia RAS que afectan tanto al GTP en los codones 12, 13 como al dominio GTPasa del codón 61 de la proteína, con una prevalencia similar en tumores benignos y malignos; algunos autores encuentran estas mutaciones en aproximadamente un 50% de los CFT

analizados, lo que puede sugerir su implicación en alteraciones tempranas asociadas en el proceso de transformación de las células foliculares tiroideas<sup>26,27</sup>.

El proto-oncogén RET localizado en el cromosoma 10q112 ha sido descrito en un 50% de los CPT diagnosticados, denominándose RET/PTC. Las formas activas del proto-oncogén RET son consecuencia de reordenamientos y fusiones oncogénicas del dominio tirosina cinasa del gen RET con el 5' de dominio de diferentes genes, observándose distintas variantes (RET/PTC1, -2, -3, -4 y -5)<sup>28</sup>. Sin embargo, a pesar de existir estudios que identifican RET/PTC como un buen marcador genético en los CPT, otros trabajos identifican dichas mutaciones en nódulos benignos<sup>29,30</sup>.

También se ha estudiado la tirosina cinasa, que puede ser activada de forma inadecuada en los CPT. Sin embargo, el mecanismo molecular es desconocido y no existen validaciones en tumores benignos<sup>31</sup>.

Factores angiogénicos como, por ejemplo, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), han sido identificados en los tirocitos del CDT, correlacionándose su expresión con el grado de desdiferenciación tumoral, por lo que se ha propuesto como un marcador de mal pronóstico implicado en procesos de metástasis en el CPT<sup>32,33</sup>. Otro factor de crecimiento implicado en la tumorigénesis es el EGF (*epidermal growth factor*), que además de promocionar la proliferación celular en el tiroides, actúa inhibiendo funciones tiroideas específicas como el transporte de yodo, su organificación, y la síntesis de peroxidasa y TG. Es decir, promueve la proliferación de la célula tiroidea, pero no su diferenciación. Por último, el TGFalfa (*tumor growth factor alpha*), interacciona con el EGF receptor (*EGF-R*), y contribuye junto con el EGF al estímulo proliferativo celular. Sin embargo, la expresión en el núcleo tanto de EGF como de su receptor (*EGF-R*) es detectada no solo en el CFT sino también en la enfermedad de Graves y en adenomas<sup>34</sup>.

No ha sido hasta la secuenciación masiva del genoma humano y los avances tecnológicos posteriores aplicados, como por ejemplo las técnicas de *arrays* y/o *microarrays*, cuando se han podido identificar nuevas dianas moleculares implicadas en procesos claves de la regulación celular (vías de señalización, factores de transcripción, alteraciones en las moléculas de adhesión como indicadores de agresividad tumoral) y perfiles moleculares específicos (también llamadas firmas genéticas) asociadas a una variedad de patrones clínicos. Los avances realizados en la búsqueda de estos perfiles genéticos específicos han sido importantes para poder diferenciar en muchos casos el comportamiento biológico entre entidades estrechamente relacionadas entre ellas, que sin tener patrones histológicos diferenciales, clínicamente presentaban importantes diferencias en la evolución de la enfermedad. En el caso del tiroides, los análisis llevados a cabo entre los adenomas foliculares o tumores benignos frente a carcinomas, permitieron identificar una serie de alteraciones genéticas diferenciales tales como la distinta expresión del gen galectina-3, diferencias en la actividad telomérica y la detección de la translocación del gen PAX8/PPAR $\gamma$  entre otras. Sin embargo ninguno de estos marcadores presentaba suficiente fiabilidad para poder diferenciar con seguridad entre tumores benignos y malignos en muestras citológicas<sup>35,36</sup>.

Paralelamente, estas nuevas estrategias diagnósticas se aplicaron en el estudio del CPT<sup>37-40</sup>. Así, en el año 2001, uno

de los primeros estudios en los que se aplicaban las técnicas de *array* en estos tipos de tumores fue el descrito por Huang et al., donde los autores fueron capaces de identificar 220 genes diferencialmente expresados; Sin embargo, algunos ellos no pudieron ser validados posteriormente en una nueva cohorte de CPT, lo que constituye un punto crítico del estudio<sup>41</sup>.

Estudios posteriores realizados por Giordano et al. en 2005 identificaron una firma genética asociada a mutaciones en los genes *BRAF*, *RAS* y *RET/PTC* en CPT; el estudio de la misma permitía diferenciar tumores de estirpe epitelial que presentaban distintos patrones histológicos (patrón clásico papilar y sus diferentes variantes), constituyendo así el primer trabajo que identifica patrones de expresión génica y su correlación mutacional. Esto permite no solo predecir el posible éxito de la terapia aplicada, sino contemplar nuevas dianas celulares que permitan diseñar nuevas estrategias terapéuticas<sup>42</sup>. Así, mutaciones en el gen *RAS* fueron detectadas por Capella et al. en diferentes tipos de lesiones tiroideas, incluyendo CAT, confirmando su papel en la tumorigénesis, aunque no se pudo determinar su relación con el pronóstico<sup>43</sup>. Posteriormente la detección de hipermetilación del promotor de *PTEN*, especialmente en tumores foliculares, fue indicativa de su posible papel durante el inicio o evolución del tumor<sup>44</sup>.

A partir de este momento el número de trabajos dirigidos a la identificación de nuevos marcadores y firmas genéticas que pudieran ser aplicados en la clínica se incrementó, aumentando también el tamaño de las series estudiadas. Estudios recientes con un importante número de pacientes (n = 1.168) confirmaban que mutaciones en gen *BRAF*<sup>V600E</sup> eran relevantes en el CPT y estaba asociado a una mayor aumento en la recurrencia, mortalidad y pérdida de la capacidad de captación de <sup>131</sup>I, pudiéndose utilizar como biomarcador para este tipo de tumores. Sin embargo, tenía poco poder pronóstico en tumores esporádicos que no presentaban la mutación, por lo que su utilidad como prueba diagnóstica y pronóstica no era concluyente<sup>45,46</sup>. Un trabajo reciente analiza la relación de la presencia de la mutación *BRAF*<sup>T1799A</sup> como indicador de recidiva o persistencia del CPT, sin que pueda concluirse que la presencia de la misma confiera un peor pronóstico<sup>47</sup>.

Metanálisis realizados por Griffith et al., basados en 21 trabajos publicados, los cuales utilizaban la misma tecnología de Affimetrix, identificaron, que de los 1.785 genes diferencialmente expresados, solo 39 fueron los más significativos, destacando 12 genes candidatos, 6 de los cuales ya habían sido descritos anteriormente (*MET*, *TFF*, *SERPINA1*, *TIMP1*, *FN1* y *TPO*) y 6 de ellos eran genes candidatos (*TGFA*, *QPCT*, *CRABP1*, *FCGBP*, *EPS8* y *PROS1*), identificados por primera vez en tiroides que podían representar junto con los anteriores una herramienta diagnóstica válida en el entorno clínico<sup>48</sup>.

### Tumores desdiferenciados y anaplásicos (carcinoma indiferenciado o anaplásico y carcinoma pobremente diferenciado)

#### Carcinoma indiferenciado o anaplásico

Existen pocos estudios de expresión génica en tumores más agresivos cuya etiología sigue siendo muy discutida, no

habiéndose identificado todavía ningún agente específico clave para el desarrollo de los mismos (se ha sugerido, por ejemplo, un papel de la TSH y/o la irradiación externa en la promoción del desarrollo de estos tumores)<sup>49</sup>.

Existe correlación entre la frecuencia de la pérdida de heterocigosidad y el pronóstico del carcinoma del tiroides. Se ha observado que es superior en el CAT respecto a CPT y CFT, donde encontramos una pérdida de heterocigosidad en 19p hasta en el 36% de los casos<sup>26</sup>. También se ha observado que con frecuencia existen pérdidas localizadas en el brazo corto del cromosoma 16, lo que indicaría la probable ausencia de un gen supresor en esta localización. Esta observación se ve avalada por el hecho de que se ha visto que líneas celulares de CAT presentan frecuentemente pérdidas de 16p con respecto a líneas celulares de carcinoma diferenciado, lo que sugiere la existencia de algún gen en esta localización que puede asociarse a la transformación desde carcinoma bien diferenciado a indiferenciado<sup>50</sup>.

Por otro lado, estudios de *microarrays* en estos tumores han identificado grupos de genes relacionados con diferentes vías de señalización entre los que cabe destacar factores de transcripción, mitosis, proliferación y diferenciación celular, apoptosis, moléculas de adhesión celular, citoesqueleto etc.<sup>45,46,51-53</sup>, sin haber encontrado ninguna firma genética consistente. Se han identificado, al igual que en tumores diferenciados, mutaciones en el gen *RAS* y en *BRAF*, lo que hace hipotetizar que podrían ser los primeros pasos en el proceso de desdiferenciación y que a su vez permitan la adquisición de nuevas mutaciones (mutaciones tardías) entre las que se incluyen las identificadas en los genes: *TP53*, catenina (cadherina proteína asociada), beta 1, y *PIK3CA*; sugiriéndose que todas estas mutaciones acumuladas en este tipo de tumores contribuyeran a la conducta extremadamente agresiva de los mismos. Por el contrario, reordenamientos del gen *RET/PTC* identificados en la infancia y en CPT posradiación o la proteína de fusión *PAX8/PPARG* detectada en el CFT no se identifican en los carcinomas mal diferenciados o en los tumores anaplásicos<sup>54</sup>. De esta transformación posmaligna asociada a mutaciones genéticas surge el concepto de «transformación anaplásica», concepto interesante pero controvertido<sup>55</sup>.

#### Carcinoma pobremente diferenciado

Los CPDT, reconocidos en el año 2004 por la Organización Mundial de la Salud como entidad patológica propia, presentan desde un punto de vista molecular una expresión diferencial respecto al resto de los tumores descritos. Así, en el año 2008 nuestro grupo<sup>56</sup> estudió este tipo de tumores (n=6) y comparó la expresión diferencial de los mismos respecto a los tumores CAT (n=6) y un grupo de tumores bien diferenciados (n=31). Este trabajo identificó 1.031 genes diferenciales, implicados en distintas vías de señalización celular: MAPKinasas, genes implicados en la regulación del ciclo celular, adhesión celular, citoesqueleto y las vías de TGFβ. De entre todos estos genes, 23 de ellos conformaban una firma genética que confiere mal pronóstico (tabla 1), firma que está siendo validada en una nueva cohorte de pacientes. En la actualidad se han analizado 22 de los 23 genes identificados mediante tecnología de *arrays* de baja densidad en un total de 19 tumores bien diferenciados en el momento del diagnóstico, 7 de los cuales

**Tabla 1** Firma genética identificada por Montero et al., que está siendo analizada en una nueva cohorte de pacientes

Alias	Nombre del gen	Función biológica
ANLN	<i>Actin binding protein (ANLN)</i>	Necesario para la citoquinesis
APLP2	<i>Amyloid beta (A4) precursor-like protein 2</i>	Regulación de la hemostasis
ASPM	<i>Abnormal spindle-like microcephaly-associated protein</i>	Regulación del huso mitótico, coordinación del proceso mitótico
BIRC5	<i>Survivin</i>	Miembro de la familia de genes inhibidores de la apoptosis (IAP)
CCNB2	<i>G2/mitotic-specific cyclin-B2</i>	Control del ciclo celular en la transición G2/M
CDH1	<i>E-cadherin</i>	Regulación célula-célula de la adhesión, motilidad y proliferación de las células epiteliales
CENPA	<i>Centromere protein A</i>	Progresión mitótica y segregación cromosómica
CEP55	<i>Centrosomal protein 55 kDa</i>	Muerte mitótica y citoquinesis
DIAPH3	<i>Diaphanous homolog 3 (Drosophila)</i>	Promueve polimerización actina, citoquinesis, formación de fibras de estrés
IL1RN	<i>Interleukin 1 receptor antagonist</i>	Relacionado con respuestas inmunes e inflamatorias
NUSAP1	<i>Nucleolar and spindle associated protein 1</i>	Promueve la organización de los microtúbulos del huso mitótico
ORMDL3	<i>ORM1-like 3 (S. cerevisiae)</i>	Regulación de la señalización mediada por Ca en el retículo endoplásmico
PDK2	<i>Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 2</i>	Regulación del metabolismo de la glucosa
PPAP2B	<i>Phosphatidic acid phosphatase type 2B</i>	Podría estar implicado en adhesión celular e interacción célula-célula
PRC1	<i>Protein regulator of cytokinesis 1</i>	Citoquinesis
PTPRN2	<i>Protein tyrosine phosphatase, receptor type, N polypeptide 2</i>	Desarrollo del sistema nervioso y células pancreáticas endocrinas
RRM2	<i>Ribonucleotide reductase M2</i>	Precursor necesario para la síntesis de ADN. Inhibe la señal Wnt
SDK2	<i>Sidekick homolog 2 (chicken)</i>	Proteína de adhesión celular
SH3BGR2	<i>SH3 domain binding glutamic acid-rich protein like 2</i>	Apoptosis, supresión tumoral, ciclo celular, Señalización TNF- $\alpha$
SIAH1	<i>Seven in absentia homolog 1 (Drosophila)</i>	Degradación proteosomal de proteínas diana
TWIST1	<i>Twist homolog 1 (Drosophila)</i>	Regulador transcripcional
UBE2C	<i>Ubiquitin-conjugating enzyme E2C</i>	Regulación ciclo celular por la progresión de ubiquitina ligasa a través de la mitosis

Fuente: Montero-Conde et al.<sup>56</sup>.

son CFT y 12 CPT. Los datos analizados identifican grupos de genes diferenciales entre los 2 tipos de tumores, de manera que en CPT se identifican: *PTPRN2*, *TWIST1*, *ANLN*, *PRC1*, *RRM2* y en CFT encontramos a *APLP2*, *PPAP2B*, *SIAH1* y *CEP55*<sup>48</sup>. El siguiente paso consistirá en analizar de forma prospectiva la diferente expresión de estos grupos de genes entre tumores que sufren un proceso de desdiferenciación durante la evolución y los que no<sup>57</sup>.

## Conclusión

El carcinoma de tiroides es la neoplasia más común del sistema endocrino, suponiendo un 2% del total de cánceres en la especie humana con incidencia creciente en las últimas 3 décadas (a razón de un 3% anual) sobre todo a expensas de microcarcinomas papilares<sup>1</sup>. El 90% se originan en la célula folicular y la mayoría se consideran bien diferenciados con un excelente pronóstico. El CDT tiene habitualmente un curso indolente con una supervivencia media a 10 años cercana al 90%. Sin embargo, el CAT provoca el 50% de las muertes relacionadas con el cáncer de tiroides, con una

supervivencia media de 6 meses<sup>3,58</sup> y algunos pacientes con CDT tienen un pronóstico desfavorable fundamentalmente en relación con procesos de desdiferenciación. El conocimiento de distintos procesos implicados en la carcinogénesis y en los procesos de desdiferenciación permitiría una mejor comprensión de la enfermedad y la posibilidad de aplicar terapias dirigidas. Además, la posibilidad de reconocer firmas genéticas de mal pronóstico entre todos los biomarcadores identificados constituiría una herramienta de gran valor diagnóstico y pronóstico, que nos ayudaría a una mejor estratificación del riesgo, lo que sería de gran utilidad para aplicar estrategias terapéuticas adecuadas así como para desarrollar nuevas alternativas farmacológicas. En este sentido, la posibilidad de disponer de un modelo animal de carcinoma indiferenciado/anaplásico sería de gran utilidad a la hora de investigar *in vivo* el mecanismo biológico de estos tumores. A su vez permitiría probar nuevas alternativas terapéuticas, como la aplicación de nanopartículas dirigidas contra la célula tumoral, capaces de liberar fármacos, así como el uso de terapias génicas mediante la utilización de células portadoras de genes suicida. Este trabajo está siendo llevado a cabo en la actualidad por nuestro grupo

en colaboración con otras instituciones, enmarcadas dentro del proyecto intramural del CIBER-BBN (*Cell-Nano-Thyroid* [webside caber-bbn.es]).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-202. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
- Riego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, García-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.
- Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radio)*. 2010;22:486-97.
- Randolph GW, Daniela GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2002;12:989-96.
- Toniato A, Boschin I, Casara D, Mazzarotto R, Rubello D, Pelizzo M. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing recurrence and survival. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1518-22.
- Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutics strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrine J*. 2009;56:177-92.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al., American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralld H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, The European Thyroid cancer Taskforce 2006. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:787-803.
- Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid*. 2009;19:1393-400.
- Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3:407-14.
- Mazzaferrri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2007;13:498-512.
- Pelizzo M, Boschin IM, Toniato A, Piotta A, Pagetta C, Gross MD, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35 year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med*. 2007;32:440-4.
- Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma. A review and comparison. *Ann Surg*. 2007;245:366-78.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulloux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2892-9.
- Herberman RB. Immunologic tests in diagnosis of cancer. *Am J Clin Pathol*. 1977;68(5 Suppl):688-98.
- Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest*. 1973;52:1320-7.
- Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA*. 1983;250:2352-7.
- Cahill DP, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C genetic instability and Darwinian selection in tumours. *Trends Cell Bio*. 1999;9:M57-60.
- Pollack JR, Sorlie T, Perou CM, Rees CA, Jeffrey SS, Lonning PE, et al. Microarray analysis reveals a major direct role of DNA copy number alteration in the transcriptional program of human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:12963-8.
- Gupta M, Chia SY. Circulating thyroid cancer markers. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:383-8.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3877-85.
- Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3705-9.
- Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Morisi R, Moretti S, Bruno R, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2840-3.
- Potter E, Horn R, Scheumann GF, Dralle H, Costagliola S, Ludgate M, et al. Western blot analysis of thyrotropin receptor expression in human thyroid tumours and correlation with TSH-binding. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205:361-7.
- Bruno R, Ferretti E, Tosi E, Arturi F, Giannasio P, Mattei T, et al. Modulation of thyroid-specific gene expression in normal and nodular human thyroid tissues from adults: an in vivo effect of thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5692-7.
- Russo D, Arturi F, Pontecorvi A, Filetti S. Genetic analysis in fine-needle aspiration of the thyroid: a new tool for the clinic. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10:280-5.
- Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:529-35.
- Suarez HG. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:531-46.
- Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3211-6.
- Santoro M, Papotti M, Chiappetta G, Garcia-Rostan G, Volante M, Johnson C, et al. RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:370-9.
- Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q, Parker-Thornburg J, Capen CC, Cho JY, et al. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology*. 1996;137:375-8.
- Viglietto G, Maglione D, Rambaldi M, Cerutti J, Romano A, Trapasso F, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PlGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines. *Oncogene*. 1995;11:1569-79.
- Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, Young DM, Epstein HD, Wong MG, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3741-7.
- Marti U, Ruchti C, Kämpf J, Thomas GA, Williams ED, Peter HJ, et al. Nuclear localization of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptors in human thyroid tissues. *Thyroid*. 2001;11:137-45.
- Barden CB, Shister KW, Zhu B, Guitter G, Greenblatt DY, Zeiger MA, et al. Classification of follicular thyroid tumors by

- molecular signature: results of gene profiling. *Clin Cancer Res.* 2003;9:1792–800.
36. Mora J, Lerma E, Thyroid Neoplasia Study Group. Telomerase activity in thyroid fine needle aspirates. *Acta Cytol.* 2004;48:818–24.
  37. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. New insights in thyroid follicular cell biology and its impact in thyroid cancer therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:957–77.
  38. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S, 1985-1995. *Cancer.* 1998;83:2638–48.
  39. LiVolsi VA. Well differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1996;8:281–8.
  40. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2000;11:1083–9.
  41. Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, et al. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:15044–9.
  42. Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene.* 2005;24:6646–56.
  43. Capella G, Matias-Guiu X, Ampudia X, de Leiva A, Perucho M, Prat J. Oncogene Mutations in thyroid tumors. *Diagn Mol Pathol.* 1996;5:45–52.
  44. Alvarez-Núñez F, Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma E, the Thyroid Neoplasia Study Group. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. *Thyroid.* 2006;16:17–23.
  45. Chevillard S, Ugolin N, Vielh P, Ory K, Levalois C, Elliott D, et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6586–97.
  46. Aldred MA, Huang Y, Liyanarachchi S, Pellegata NS, Gimm O, Jhiang S, et al. Papillary and follicular thyroid carcinomas show distinctly different microarray expression profiles and can be distinguished by a minimum of five genes. *J Clin Oncol.* 2004;22:3531–9.
  47. Cañadas Garre M, López de la Torre Casares M, Becerra Massare P, López Nevot MÁ, Villar Del Moral J, Muñoz Pérez N, et al. BRAF(T1799A) mutation in the primary tumor as a marker of risk, recurrence, or persistence of papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:175–84.
  48. Griffith OL, Melck A, Jones SJ, Wiseman SM. Meta-analysis and meta-review of thyroid cancer gene expression profiling studies identifies important diagnostic biomarkers. *J Clin Oncol.* 2006;24:5043–51.
  49. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill Jr CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1978;41:2267–75.
  50. Komoike Y, Tamaki Y, Sakita I, Tomita N, Ohue M, Sekimoto, et al. Comparative genomic hybridization defines frequent loss on 16p in human anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Oncol.* 1999;14:1157–62.
  51. Onda M, Emi M, Yoshida A, Miyamoto S, Akaishi J, Asaka S, et al. Comprehensive gene expression profiling of anaplastic thyroid cancer with cDNA microarray of 25344 genes. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:843–54.
  52. Salvatore G, Nappi TC, Salerno P, Jiang Y, Garbi C, Ugolini C, et al. A cell proliferation and chromosomal instability signature in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2007;67:10148–58.
  53. Pallante P, Federico A, Berlingieri MT, Bianco M, Ferraro A, Forzati F, et al. Loss of the CBX7 gene expression correlates with a highly malignant phenotype in thyroid cancer. *Cancer Res.* 2008;68:6770–8.
  54. Nikiforov Y. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol.* 2004;15:319–27.
  55. Wiseman SM, Loree TR, Rigual NR, Hicks WL, Douglas WG, Anderson GR, et al. Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical pathologic and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck.* 2003;25:662–70.
  56. Montero-Conde C, Martín-Campos JM, Lerma E, Giménez G, Martínez-Guitarte JL, Combalía N, et al. Molecular profiling related to poor prognosis in thyroid carcinoma. Combining gene expression data and biological information. *Oncogene.* 2008;27:1554–61.
  57. González C, Mato E, Bell O, Lerma E, Moral A, Perez JI, et al. Predictive value of molecular markers that involved in a genetic signature in thyroid tissue and their involvement in the tumour dedifferentiation process. P 151 ETA 2011.
  58. Kosary CL. Cancer of the thyroid. En: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ, editores. SEER survival monograph: cancer survival among adults. U. S. Seer program, 1988-2001, patient and tumor characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER, Program, NIH; 2007.