

Cáncer diferenciado de tiroides, de la biología molecular a la clínica

Pedro Pineda B., Fernando Osorio G.

Sección Endocrinología, Depto. de Medicina, HCUCH.

SUMMARY Recent advances in molecular research have made possible to identify intracellular pathways involved in cell proliferation and differentiation processes, and to clarify how functional alterations in these pathways could explain development of differentiated thyroid cancer. This information has direct implications in diagnostic and therapeutic strategies. We present a review of this topic with this integrated vision between molecular findings and clinical management.

El cáncer diferenciado de tiroides (que incluye al cáncer papilar y folicular) es la neoplasia endocrina más frecuente⁽¹⁾, cuya incidencia ha aumentado en forma importante en los últimos años en Chile⁽²⁾. En nuestro Hospital ocupa uno de los primeros lugares en el número de neoplasias sometidas a cirugía.

BASES MOLECULARES

En su etiopatogenia se han involucrado numerosos factores genéticos como la presencia de alteraciones en vías metabólicas intracelulares, generadas frecuentemente por mutaciones en genes específicos que regulan dichas vías y además algunos factores ambientales.

Una de las principales alteraciones detectadas en el cáncer diferenciado de tiroides es la activación de la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas). Esta vía depende de la activación de un receptor de membrana con actividad tirosinquinasa (RET), que al unirse a su ligando se fosforila y a su vez activa una cadena de fosforilaciones sucesivas de distintas proteínas citoplasmáticas. Este proceso finalmente genera cambios confor-

macionales en proteínas que se unen al DNA de la célula efectora, modificando la expresión de distintos genes que regulan fenómenos de proliferación y diferenciación celular (Figura 1).

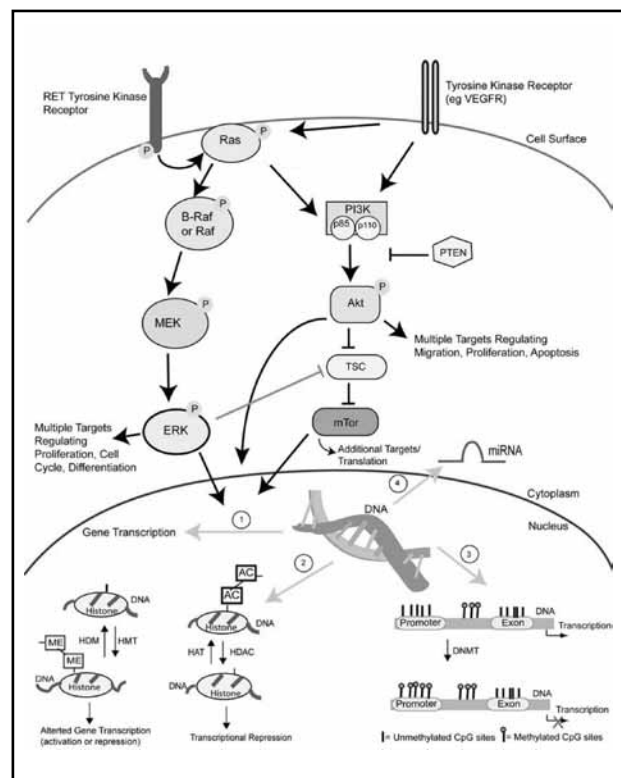


Figura 1. Vías de las quinasas⁽³⁾.

Otra vía involucrada en la génesis del cáncer diferenciado de tiroides es la PI3K/Akt/mTOR que también regula procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis.

Alteraciones en las vías de las MAP kinasas se han detectado en un 30-80% de los casos de cáncer papilar de tiroides. La más frecuente es la mutación en el gen que codifica una proteína denominada Raf, la isoforma B (B-Raf). La mutación ocurre en el cromosoma 7, exón 15, con un cambio de timidina por adenosina en posición 1799 (T1799A) del gen, provocando el reemplazo del aminoácido valina por ácido glutámico en la proteína quinasa sintetizada. Esto se especifica y denomina como BRAF V600E que es la sigla más utilizada en la literatura⁽⁴⁾. La mutación genera una activación constitutiva (independiente de estímulo o unión en receptores de membrana celular) de esta vía de kinasas, y por tanto, de la cadena de señales intracelulares ya descrita, con efectos en proliferación y diferenciación celular (Figura 2).

Además de la activación de estas vías intracelulares, en las células tiroideas tumorales se han detectado variadas alteraciones estructurales y funcionales que provocan una pérdida o una menor actividad de las funciones propias de la célula tiroidea normal.

Una de ellas es la menor expresión proteica y del mRNA del cotransportador de sodio-yodo (NIS) en la membrana basolateral del tirocito. Estudios con inmunohistoquímica han evidenciado además una translocación del cotransportador desde la membrana al citoplasma, lo que podría explicarse por mecanismos postranscripcionales. El resultado final de este proceso es una menor captación de yodo. Normalmente luego de la entrada del yodo en el tirocito, este elemento es transportado a la membrana apical y al coloide, donde se utiliza en la síntesis de hormonas tiroideas. En la producción de hormonas participan otras proteínas (pendrina, peroxidasa y tiroglobulina) cuya expresión también se encuentra disminuida en tejido neoplásico⁽⁶⁾ (Figura 3).

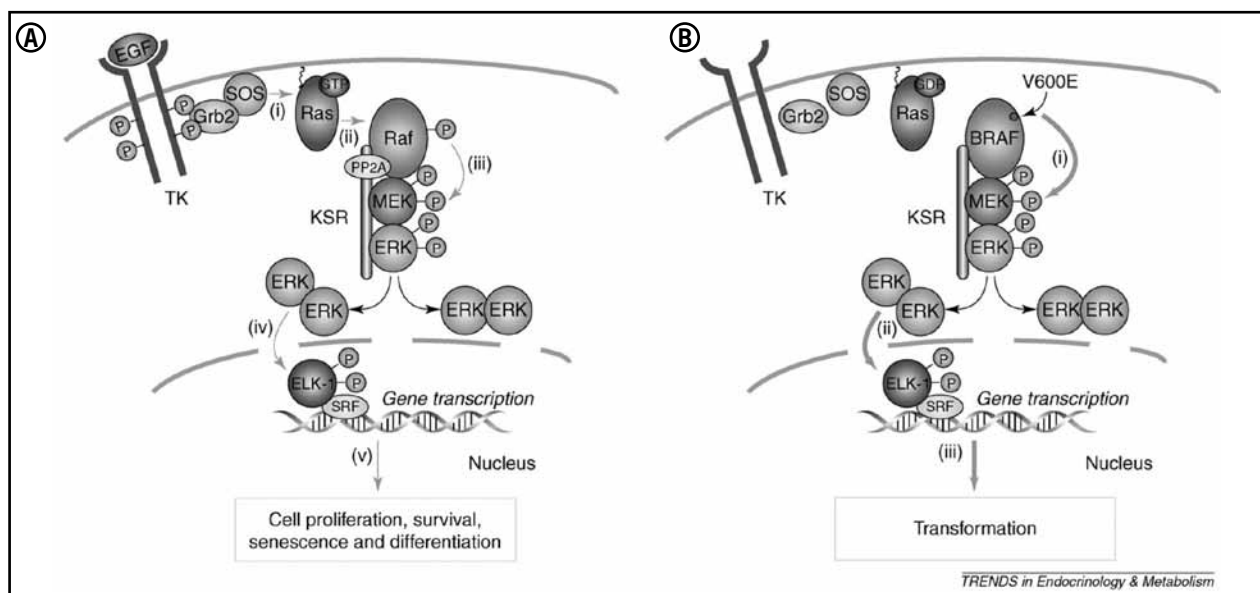


Figura 2. Esquemas⁽⁵⁾.

a) Vía de las map kinasas normal con funciones en proliferación, sobrevivencia, envejecimiento y diferenciación, activada por unión a receptor de membrana de factores de crecimiento.

b) Activación independiente del receptor de membrana por proteína quinasa mutada.

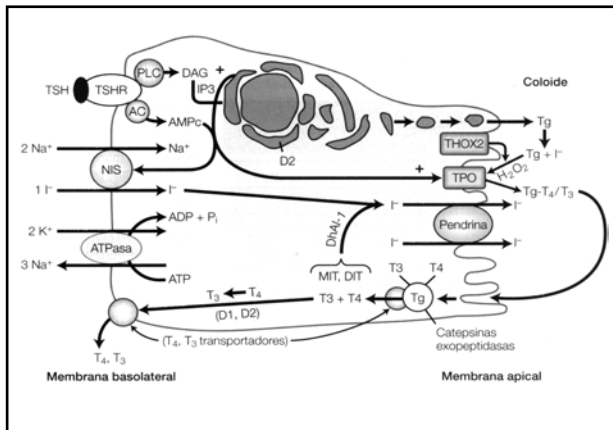


Figura 3. Transporte de yodo y síntesis de hormona tiroidea en célula folicular normal⁽⁷⁾.

Otra característica observada en la célula tiroidea tumoral es el cambio en el metabolismo intracelular de la glucosa, debido a un incremento en la expresión de enzimas glucolíticas y a un aumento del transporte de glucosa al interior de la célula mediado por transportadores de membrana. Uno de los transportadores más estudiados en cáncer de tiroides es GLUT-1, cuya expresión de mRNA y proteína se encuentran aumentadas en los tumores con mayor agresividad histológica⁽⁸⁾.

Estas alteraciones funcionales son más marcadas cuando la mutación BRAF V600E se encuentra presente, con una asociación estadísticamente significativa, diferenciando entre tumores negativos o positivos para la mutación^(9,10). Agregado a lo anterior, estudios más recientes relacionan a BRAF V600E con la activación de factores estimulantes de la angiogénesis, paso crucial en la progresión tumoral⁽¹¹⁾.

APLICACIONES CLÍNICAS

El esfuerzo de los investigadores se ha centrado en la búsqueda de evidencia que relacione la presencia y nivel de expresión de marcadores moleculares y la mutación BRAF V600E, con la evolución clínica del cáncer tiroideo y además en su

utilidad en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los nódulos tiroideos, como parte de su evaluación preoperatoria.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y DECISIONES QUIRÚRGICAS

Respecto a nódulos tiroideos, existe interés en desarrollar métodos que aumenten la sensibilidad y especificidad del diagnóstico preoperatorio de cáncer de tiroides. Se ha demostrado que en muestras de punción tiroidea, la presencia de BRAF V600E es altamente específica de carcinoma papilar, con valor predictivo positivo >90%, por lo que frente a casos de citología sospechosa o no diagnóstica, que pueden constituir el 10-20% de las citologías, su detección puede ser de utilidad para tomar decisiones terapéuticas, por ejemplo, optar entre cirugía o control y seguimiento. Hay publicaciones de centros que ya incorporan la determinación de BRAF V600E y otras mutaciones en sus flujogramas de estudio preoperatorio de nódulos tiroideos. En EEUU incluso se ofrece en forma de *kit* comercial un conjunto de determinaciones de marcadores moleculares, que incluyen al BRAF V600E, para análisis del material de punción tiroidea, como complemento a la citología⁽¹²⁻¹⁴⁾.

En el paciente con nódulos y con decisión quirúrgica ya tomada por una citología positiva u otros factores de riesgo, algunos grupos plantean que la determinación de BRAF V600E en material de punción tiroidea, puede ser útil en la planificación del tipo de intervención. Esto se refiere a que en los casos positivos para la mutación, podría implicar una conducta quirúrgica más agresiva, con disección ganglionar, por ejemplo, independiente de que la ecografía previa no evidenciara adenopatías sospechosas de diseminación. Esta postura es motivo de controversia entre distintas publicaciones a la fecha⁽¹⁵⁾.

En el escenario del caso con cáncer de tiroides ya operado, los estudios de sobrevida (la mayoría retrospectivos) se inclinan a demostrar que la presencia de BRAF V600E en el tumor primario se asocia con peor resultado a largo plazo, con mayor tasa de recidiva, metástasis a distancia, ausencia de captación de radioyodo y mortalidad. En consideración a estos resultados, se ha propuesto que la determinación de esta mutación puede ser un elemento más en la estratificación de riesgo postoperatoria y podría incluirse en la práctica clínica habitual, determinando un seguimiento más estricto en los pacientes si la mutación está presente^(16,17).

TERAPIAS ESPECÍFICAS

Finalmente, existen evidencias que avalan el uso de fármacos que puedan modificar la vía de las MAP kinasas. El uso de inhibidores de kinasas (sorafenib, vandetanib, sunitinib, pazopanib y otros) ha abierto una nueva perspectiva en el tratamiento del cáncer tiroideo avanzado progresivo con respuestas parciales y estabilización de enfermedad en un número relevante de pacientes⁽¹⁸⁾.

En la misma línea, es importante tener presente la experiencia en melanoma, cáncer que también presenta la mutación BRAF V600E. En este caso se están utilizando inhibidores directos de la proteína quinasa activada. Por ejemplo, en un estudio clínico de fase I, publicado recientemente en NEJM con el fármaco PLX4032, se reportaron resultados alentadores en pacientes con enfermedad avanzada, logrando remisión parcial e incluso total con aumento de sobrevida de 7 meses promedio. Este estudio incluyó un número reducido de pacientes portadores de cáncer de tiroides mal diferenciado avanzado, igualmente con respuesta favorable⁽¹⁹⁾.

Otro estudio actual en líneas celulares confirma el efecto inhibitor de este fármaco en las líneas de cáncer de tiroides BRAF V600E positivas⁽²⁰⁾.

Al analizar las alteraciones estructurales y funcionales de las células tumorales desde el punto de vista clínico, la pérdida de la expresión de NIS se ha correlacionado con la disminución en la capacidad de captar yodo, lo que trae como consecuencia una menor utilidad diagnóstica y terapéutica del yodo radiactivo, herramienta fundamental complementaria a la cirugía. Este fenómeno se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad y obliga a considerar otras opciones en vez del uso de radioyodo.

A su vez, el mayor transporte de glucosa al intracelular objetivado en tumores menos diferenciados podría explicar la mayor sensibilidad de técnicas diagnósticas como la tomografía de emisión de positrones (PET) que utiliza 18 fluorodeoxiglucosa (FDG) en la localización de estos tumores, al compararla con aquellas que utilizan yodo radiactivo, que en cáncer mal diferenciado, por su menor o nula captación de radioyodo, ya no es una herramienta de gran utilidad. Lamentablemente, el PET 18 fDG puede ser una alternativa al radioyodo en el diagnóstico de localización tumoral, pero no tiene acción terapéutica.

En suma, en los últimos años se han dilucidado diversos mecanismos asociados a la génesis y progresión del cáncer diferenciado de tiroides, los que han derivado en la aplicación de técnicas de diagnóstico y tratamiento específicamente dirigidas a ellos, lo que ha permitido optimizar el manejo de muchos pacientes con esta patología.

REFERENCIAS

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295:2164–7.
2. Mosso L. Cáncer papilar de tiroides a la luz de las evidencias actuales. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes* 2008;3:182-9.
3. Kim CS. Genetic markers for thyroid cancer in the context of current and future therapeutic applications. *Hot Thyroidol* Junio 2009. Consultado en www.hotthyroidology.com/list_editorials.php?TYPE=author&ID=192
4. Puxeddu E, Durante C, Avenia N, Filetti S, Russo D. Clinical implications of BRAF mutation in thyroid carcinoma. *Trends Endocrin Met* 2008;19:138-45.
5. Russoa D, Arturib F, Pontecorvic A, Filettib S. Genetic analysis in fine-needle aspiration of the thyroid: a new tool for the clinic. *Trends Endocrin Met* 2008,19:138-45.
6. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Ruge M, Pelizzo MR *et al.* Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clin Endocrinol* 2007;68:108-16.
7. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR. Williams, tratado de endocrinología. 11 edición. Elsevier: España, 2009:307.
8. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, Marienhagen J, Rümmele P, Meyringer R *et al.* Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002;12:747-54.
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 Endocr Metab* 2007;92:2840-3.
10. Romei C, Ciampi R, Pinuccia F, Agate L, Molinaro E, Bottici V *et al.* BRAF V600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodine symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2008;15:511-20.
11. Pasquali D, Santoro A, Bufo P, Conzo G, Deery W, Renzullo A *et al.* Upregulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor in papillary thyroid cancers displaying infiltrative patterns, lymph node metastases, and BRAF mutation. *Thyroid* 2011;21:391-9.
12. Nam S, Han B, Ko E, Kang S, Hann S, Hwang J *et al.* BRAF V600E mutation analysis of thyroid nodules needle aspirates in relation to their ultrasonographic classification: a potential guide for selection of samples for molecular analysis. *Thyroid* 2010;20:273-9.
13. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH *et al.* Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAFV600E mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:658–64.
14. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL *et al.* Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3390.
15. O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson BG *et al.* BRAFV600E mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patient with papillary thyroid cancer. *Surgery* 2010;1139-46.

16. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R *et al.* BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3943–9.
17. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E *et al.* Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4197-205.
18. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernandez M *et al.* Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2588–95.
19. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA *et al.* Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
20. Xing J, Liu R, Xing M, Trink B. The BRAF T1799A mutation confers sensitivity of thyroid cancer cells to the BRAFV600E inhibitor PLX4032 (RG7204) *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011;404:958–62.

CORRESPONDENCIA

Dr. Pedro Pineda Bravo
Sección Endocrinología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8430
E-mail: ppineda@redclinicauchile.cl

