

Marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides

Molecular markers for the diagnosis of thyroid cancer

- ¹ Luis Jhair Jácome Lara  <https://orcid.org/0000-0003-0154-4678>
MgS. en Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorio. Docente de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
luis.jacome@unach.edu.ec
- ² Silvia Paola Monar Basantes  <https://orcid.org/0000-0002-7869-0692>
MSc. en Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorio. Docente de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
silvia.monar@unach.edu.ec
- ³ Paola Dalgo Aguilar  <https://orcid.org/0000-0003-1125-7592>
MSc. en Biotecnología Molecular. Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador.
pxdalgo@utpl.edu.ec
- ⁴ José Marcelo Ortiz Jiménez  <https://orcid.org/0000-0003-3063-9211>
Magister en Gestión de la Calidad y Productividad. Docente de Laboratorio Clínico, Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador.
jortiz@unach.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 30/10/2023

Revisado: 15/11/2023

Aceptado: 15/12/2023

Publicado: 28/12/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i4.3.2880>

Cítese:

Jácome Lara, L. J., Monar Basantes, S. P., Dalgo Aguilar, P., & Ortiz Jiménez, J. M. (2023). Marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides. *Anatomía Digital*, 6(4.3), 995-1013. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i4.3.2880>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras claves:

Cáncer, tiroides, marcadores moleculares, BRAF, TERT.

Keywords:

Cancer, thyroid, molecular markers, BRAF, TERT.

Resumen

Introducción. En la actualidad, los marcadores moleculares presentan gran importancia como herramienta diagnóstica en distintas patologías de carácter oncológico como el cáncer de tiroides de tipo maligno. **Objetivo.** El presente trabajo pretende describir marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides. **Metodología.** El estudio es documental, descriptivo, transversal, retrospectiva. La población estuvo conformada por 2.893 documentos científicos, de los cuales según los criterios de inclusión y exclusión se extrajo una muestra de 26 documentos. **Resultados.** La enfermedad en mención es reconocida como una de las afecciones tiroideas menos frecuentes ya que tan solo está constituido por el 4 - 6,5%, rango dentro del cual se puede encontrar a diversos tipos como el papilar, folicular y anaplásico. Pese al bajo porcentaje que presenta el cáncer de tiroides durante varios años su diagnóstico ha comprendido diversas intervenciones quirúrgicas innecesarias, por lo que en los principales marcadores moleculares, específicamente al gen *BRAF*^{V600E} considerado el más común con el 40 - 80% de mutaciones en cáncer papilar de tiroides; el gen *RAS* es menos influyente en un cáncer de tiroides con el 6% al 20%, con mayor presencia en un cáncer de tipo folicular y una incidencia del 28% al 50%; y en menor proporción se presenta el gen *RET* y *TER*. **Conclusión.** Finalmente se busca demostrar que la validez de estos marcadores moleculares en el diagnóstico de cáncer de tiroides es amplia, sobre todo en la búsqueda de alternativas menos invasivas y a la vez reconocer los niveles de sensibilidad y especificidad que estos presentan. **Área de estudio general:** Laboratorio Clínico. **Área de estudio específica:** Biología Molecular. **Tipo de estudio:** Artículo Original

Abstract

Introduction. Currently, molecular markers are of great importance as a diagnostic tool in different oncological pathologies such as malignant thyroid cancer. **Aim.** The present work aims to describe molecular markers for the diagnosis of thyroid cancer. **Methodology.** The study is documentary, descriptive, transversal, retrospective. The

population was made up of 2,893 scientific documents, from which a sample of 26 documents was extracted according to the inclusion and exclusion criteria. **Results.** The disease in question is recognized as one of the least common thyroid conditions since it only makes up 4 - 6.5%, a range within which various types can be found such as papillary, follicular and anaplastic. Despite the low percentage of thyroid cancer for several years, its diagnosis has included various unnecessary surgical interventions, so in the main molecular markers, specifically the BRAFV600E gene, considered the most common with 40 - 80% of mutations in papillary cancer . thyroid; The RAS gene is less influential in thyroid cancer with 6% to 20%, with a greater presence in follicular type cancer and an incidence of 28% to 50%; and to a lesser extent the RET and TER gene is present. **Conclusion.** Finally, we seek to demonstrate that the validity of these molecular markers in the diagnosis of thyroid cancer is broad, especially in the search for less invasive alternatives and at the same time recognize the levels of sensitivity and specificity that they present. **General study area:** Clinical Laboratory. **Specific study area:** Molecular Biology. **Type of study:** Original Article

Introducción

El cáncer de tiroides se encuentra actualmente como la neoplasia maligna más común del sistema endocrino además de ser más frecuente y representa el 1% de todos los cánceres. El propósito de esta investigación fue profundizar conocimientos del cáncer de tiroides, prevalencia, manifestaciones clínicas y factores de riesgo en adultos a nivel de Latinoamérica, siendo este cáncer más frecuente en mujeres.

La glándula tiroides es la primera en aparecer en la vida fetal en el piso del intestino anterior. Está situada en la región anterior del cuello y formada por dos lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe, unidos entre sí por el istmo, es inervada por los sistemas adrenérgicos y colinérgicos, con ramas procedentes de los ganglios cervicales y del nervio vago, respectivamente (1). Entre sus relaciones anatómicas se encuentran los nervios recurrentes y las paratiroides. Los nódulos tiroideos constituyen la alteración tiroidea más frecuente, con una incidencia que aumenta con la edad. La evaluación de todos estos trastornos deviene en un verdadero problema para cirujanos y endocrinólogos, quienes deben decidir la conducta a seguir ante la posibilidad de que el

nódulo sea la evidencia de un proceso maligno, pues desde el punto de vista clínico se hace difícil establecer en la mayoría de los casos un diagnóstico diferencial entre una afección benigna o maligna de la glándula.

El cáncer representa un desafío para la salud pública mundial, no solo por el incremento continuo de sus tasas de incidencia y mortalidad a lo largo de las últimas décadas, que lo ubican entre las principales causas de morbilidad, sino, sobre todo, porque requiere de un plan integral, transdisciplinario, multisectorial, participativo y sostenible para su control, que busque impactar en todas las etapas del cáncer continuum: promoción, prevención primaria, detección, diagnóstico, tratamiento oportuno y cuidados paliativos; al tiempo que reduzca la brecha de desigualdad social relacionada con esta enfermedad (2). Se estima que, en todo el mundo, se produjeron 19.3 millones de nuevos casos de cáncer (18.1 millones sin incluir el cáncer de piel no melanoma) y casi 10.0 millones de muertes por cáncer (9.9 millones sin incluir el cáncer de piel no melanoma) en el año 2020. Se espera que la carga mundial de cáncer sea de 28.4 millones de casos en 2040, es decir, un aumento del 47% con respecto a 2020. Para abordar esta creciente carga de la enfermedad, la Asamblea Mundial de la Salud recomienda el desarrollo de Planes Nacionales de Control del Cáncer (PNCC) en todos los países, como documentos estratégicos de salud pública que sirvan como hoja de ruta para la prevención y el control del cáncer.

El cáncer de tiroides es el quinto cáncer más común en mujeres en los EE. UU. y se estima que se produjeron más de 62.000 casos nuevos en hombres y mujeres en 2015. La incidencia sigue aumentando en todo el mundo (3). El cáncer de tiroides diferenciado es el subtipo más frecuente de cáncer de tiroides y en la mayoría de los pacientes el tratamiento estándar (cirugía seguida de yodo radiactivo u observación) es eficaz. Los pacientes con otros subtipos más raros de cáncer de tiroides (medular y anaplásico) son tratados idealmente por médicos con experiencia en el manejo de estos tumores malignos. Los tratamientos dirigidos que están aprobados para los cánceres de tiroides diferenciados y medulares tienen una supervivencia libre de progresión prolongada, pero estos medicamentos no son curativos y, por lo tanto, se reservan para pacientes con enfermedad progresiva o sintomática.

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, encontrándose que la mayor parte de casos reportados de esta enfermedad se encuentran en países de ingresos medios y bajos, repercutiendo en la capacidad de respuesta de los gobiernos para la prevención y atención en la población que está en riesgo de desarrollar cáncer (4). Esto implica la necesidad de investigación que genere estrategias para paliar el impacto de esta enfermedad que en el 2015 ocasionó 8,8 millones de muertes en todo el mundo. La literatura a nivel mundial menciona como factores de riesgo para desarrollar cáncer de tiroides el sexo, siendo más frecuente en mujeres; lo cual se asocia a las hormonas

femeninas y su comportamiento a lo largo de la edad reproductiva, sin embargo, una investigación más reciente señala que pudiera estar asociada al seguimiento más puntual que se hace de las mujeres con problemas de infertilidad y que por tanto este tipo de cáncer se diagnostica más precozmente.

El carcinoma de tiroides es un cáncer poco frecuente, pero constituye la neoplasia maligna más común del sistema endocrino. Los tumores diferenciados (papilar o folicular) son sumamente tratables y generalmente curables. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres y suele presentarse entre las personas de 25-65 años como un nódulo frío, con una incidencia global de 12-15 %, pero es más alta en las personas menores de 40 años, en quienes se observan calcificaciones mediante la ecografía preoperatoria (5). La incidencia de este tipo de cáncer ha aumentado en todo el mundo debido a la alta prevalencia de obesidad e insulino resistencia en la población, a la mayor exposición a radiaciones (estudios por imágenes) y a la presencia de otros carcinógenos ambientales, todo esto asociado al mejor acceso a los sistemas de salud que han permitido el diagnóstico por ecografía cervical.

El cáncer de tiroides es una enfermedad neoplásica endocrina cuya incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas debido a mejores herramientas diagnósticas. La edad media de presentación es 51 años y es raro en adolescentes (6). En los últimos años, ha quedado claro que el cáncer de tiroides pediátrico tiene diferencias significativas con el de adultos y estas diferencias involucran características clínicas y patológicas, así como las alteraciones genéticas subyacentes. Estudios recientes han incluido en el proceso diagnóstico a los marcadores moleculares tiroideos que se trata de mutaciones genéticas que tiene su origen en las células malignas de la glándula tiroides y pueden utilizarse para diagnosticar el cáncer de tiroides, predecir la agresividad de la enfermedad y predecir la eficacia de ciertos agentes terapéuticos en el tratamiento de cada caso individual

Dentro de las alteraciones endocrino-metabólicas, las enfermedades tiroideas son en la actualidad una de las más frecuentes, más del 5 % de la población mundial las padece. El número de pacientes que buscan atención en los servicios de salud, debido a la morbilidad y discapacidad producidas por dichos trastornos a nivel mundial, crece de manera significativa, situación que llama la atención del personal médico (7).

El cáncer de tiroides constituye un buen ejemplo de cómo ha cambiado nuestra visión de la enfermedad y nuestras actitudes en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los estudios epidemiológicos coinciden en mostrar una incidencia creciente de este tumor en últimos años, sin cambios notables en la mortalidad. Ello se debe, al menos en parte, a un sobrediagnóstico de tumores de bajo riesgo. La creciente frecuencia de presentación de tumores de bajo riesgo nos ha obligado a replantearnos las actitudes tradicionales en estos pacientes, ya que sólo un 1% de los micro carcinomas papilares de tiroides desarrollarán metástasis locales o a distancia y muy pocos de ellos fallecerán por la enfermedad (8).

El cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más común y aunque por lo general tiene un buen pronóstico, no existe una terapia efectiva para aquellos tumores refractarios al tratamiento con radio yodo. Por ello, la búsqueda de nuevos fármacos y dianas moleculares contra las que dirigir las terapias es sumamente necesaria (9). La ruta de señalización RAS-ERK desempeña un papel fundamental en la regulación de la mayoría de los procesos celulares y adquiere vital importancia en el cáncer de tiroides, ya que alrededor de un 70% de los tumores presentan mutaciones activadoras en esta vía. Numerosos fármacos dirigidos contra el dominio quinasa de varios componentes de la ruta, han sido analizados en diferentes estudios, pero ninguno de ellos ha ofrecido resultados definitivos a largo plazo. Basándonos en estos datos, evaluamos el efecto antineoplásico del compuesto DEL-22397, un inhibidor de la dimerización de ERK, como nueva estrategia terapéutica

Algunos tipos de cáncer tiroideo crecen mucho más rápido que otros, por esto, la probabilidad de recuperarse (pronóstico) depende del tipo de cáncer tiroideo y si se encuentra en la tiroides o si se ha diseminado a otras partes del cuerpo (estadio), de la edad del paciente y de su estado general de salud (10). El pronóstico es mejor para aquellos pacientes menores de 40 años que tienen cáncer que no se ha diseminado más allá de la tiroides. Una desventaja que presenta el cáncer frente a otras enfermedades que también suponen un riesgo elevado, es el estigma social para los pacientes. Por lo cual, no sólo la presencia del cáncer puede afectar la calidad de vida del paciente y la de sus allegados, sino, además, puede afectar la percepción sobre las limitaciones y consecuencias negativas que representan algunos de sus tratamientos (quimioterapia, cirugía, etc.), hasta el punto de que en algunas ocasiones se llega al aislamiento del enfermo y a una pérdida de apoyo en el proceso de la enfermedad

El cáncer de tiroides sigue siendo un problema de salud pública, considerado como una neoplasia de tipo maligna que no es tan común. De esta forma, ACSO hace referencia a estudios realizados en el año 2019 en los Estados Unidos, en mujeres en edad comprendida entre 20 a 34 años se presenta con mayor frecuencia, considerando que es el sexto con más incidencia en personas del sexo femenino, con una relación de 8 a 1 entre mujeres y varones; mientras que Huang indica que en investigaciones más recientes mencionan que para el 2030 el TC se convertirá en tercera vía más común de cáncer en mujeres (11). La enfermedad en mención es reconocida como una de las afecciones tiroideas menos frecuentes ya que tan solo está constituido por el 4% - 6,5%, rango dentro del cual se puede encontrar a diversos tipos como el papilar, folicular y anaplásico (12).

El cáncer de tiroides (TC) es la enfermedad de tipo endocrinológica maligna presente con mayor frecuencia, siendo predominante en la población adulta, donde un 10% de esta producirá un nódulo palpable a lo largo de la vida; por otro lado, el TC de tipo benigno es más común y solo un porcentaje entre el 4.0% al 6.5% son malignos.

El TC maligno se puede determinar de tipo papilar (PTC) o folicular (FTC), el cual conforma alrededor del 95% de todos los cánceres de tiroides y comprende a los carcinomas papilares representando el 80%, los carcinomas foliculares con el 15% y a otros tipos menos comunes.

El TC se encuentran asociado con metástasis a nivel de los ganglios linfáticos o a otros pacientes que no reaccionan de modo óptimo al yodo radiactivo (RAI por sus siglas en inglés), uno de los principales métodos de diagnóstico por varios años ha sido y sigue siendo hasta la actualidad la Aspiración con Aguja Fina (FNA por sus siglas en inglés), considerada el procedimiento de primera elección, ya que ha permitido un análisis inicial para pacientes con presencia de nódulos tiroideos y su respectiva diferenciación entre benignos o malignos (13).

El cáncer de tiroides ha aumentado en incidencia, sin embargo, la mortalidad se mantiene estable. Muchas de estas lesiones son a expensas de un microcarcinoma papilar de tiroides definido por la OMS como aquel carcinoma papilar de tiroides que en su diámetro máximo no sobrepasa los 10 mm. El avance de la imagenología sobre todo la ecografía de alta resolución y el hallazgo en pieza de anatomía patológica por lesiones benignas son las principales causas del aumento en el diagnóstico de esta entidad. La vigilancia activa surge entonces como alternativa de manejo para pacientes portadores de microcarcinoma papilar con bajo riesgo de progresión, obteniendo resultados oncológicos comparables (14). Independiente de su tratamiento el pronóstico de estos pacientes es excelente con sobrevida cercana al 100% en 10 años. A pesar de lo dicho la morbilidad de las distintas opciones terapéuticas es muy distinta. Será fundamental buscar elementos clínicos y paraclínicos que permitan tomar una decisión práctica, con el fin de determinar qué pacientes con microcarcinomas papilares que podrán entrar en un protocolo de vigilancia activa.

Ha habido avances importantes en las técnicas de patología molecular en los últimos años, en particular con la introducción de la secuenciación de nueva generación (NGS) para el ADN y el ARN. También, ha evolucionado el conocimiento de la patología de los tumores tiroideos. El diagnóstico molecular se puede utilizar para el diagnóstico diferencial, el pronóstico del paciente y como marcador para la terapia dirigida (15).

La patología molecular de los tumores de tiroides se conoce comparativamente bien. Se cree que estos tumores surgen como resultado de múltiples eventos mutacionales. El cáncer de tiroides es una enfermedad genéticamente simple con un número relativamente bajo de mutaciones en cada tumor. Las mutaciones conductoras (drivers) y las fusiones de genes se identifican en más del 90% de los cánceres de tiroides lo que la convierte en una de las neoplasias malignas mejor caracterizadas molecularmente en humanos.

El cáncer de tiroides es uno de los más comunes en adolescentes y adultos jóvenes. La tasa de supervivencia en pacientes pediátricos es superior al 95%, pero la recurrencia es más probable en menores de 10 años y en aquellos con ganglios linfáticos regionales afectados al momento del diagnóstico (16). Se presenta típicamente como una masa tiroidea asintomática y se clasifica como: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides o carcinoma de células de Hurthle. Las manifestaciones clínicas incluyen nódulos tiroideos solitarios, ronquera, disfagia o tos, y en algunos casos, metástasis en los ganglios linfáticos cervicales.

Sin embargo, en varias ocasiones las muestras de FNA tiroideas han sido consideradas como indeterminadas, donde para muchos profesionales este método de diagnóstico puede estar sujeto a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Por tal motivo, las pruebas moleculares proporcionarían una guía más exacta en el enfoque y toma de decisiones por parte de los médicos tratantes.

Por otro lado, la aplicación del análisis molecular en el diagnóstico de cáncer de tiroides prevalece, mediante la ejecución de diversas técnicas de laboratorio que permiten conocer el nivel de sensibilidad de cada marcador molecular específico para este cáncer.

Los marcadores moleculares tiroideos se relacionan directamente con los trastornos o alteraciones genéticas que se desarrollan en las células malignas, siendo así que las alteraciones genéticas más comunes presentes en el PTC son las mutaciones en los genes de la familia de quinasas tipo serina-treonina (BRAF), en la proteína G monomérica, una pequeña GTPasa, con actividad reguladora GTP-hidrolasa (RAS), y los reordenamientos del gen RET con genes del PTC denominado RET/CPT. Mientras que, en el FTC, tienen mayor predominio las mutaciones en el gen RAS, así como las fusiones genéticas del factor de transcripción tiroideo (PAX8) con el activado por el proliferado de peroxisoma receptor gamma.

Debido a la elevada frecuencia del Ca de tiroides en la población femenina a nivel mundial que se refleja en nuestra localidad, y por no tener suficiente información se presenta como una necesidad hacer una revisión del Ca de tiroides para poner al día los nuevos enfoques y actualización médico quirúrgica de esta patología endocrinológica que sirva como fundamento teórico para el abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico de los pacientes que presentan esta enfermedad neoplásica maligna de la glándula tiroidea (17). Si bien es cierto que, las enfermedades de la glándula tiroides requieren de la atención de especialistas en endocrinología, la evaluación inicial queda en manos de los médicos generales o de especialistas en Atención Primaria de Salud, los que en base al cuadro clínico elaboran un diagnóstico presuncional y refieren a los pacientes al 2do o 3er nivel de atención. Hay que señalar que en el caso de las neoplasias de la glándula tiroides la presunción diagnóstica no es difícil porque habitualmente su presentación inicial es de una tumoración observable o palpable en el territorio de la glándula, referida en la

literatura médica como nódulo tiroideo. Con este diagnóstico presuntivo la referencia debe ser inmediata para que el paciente sea sometido oportunamente a una punción biopsia (PAFF) cuyo estudio determina si se trata de neoplasia benigna o maligna.

El cáncer de tiroides (CT), es el tumor endocrino más frecuente. Su incidencia aumentó en el último tiempo debido a una mayor detección de tumores en un estadio más temprano o silente (18). En Argentina, un estudio realizado durante el período 2003-2011, estimó la incidencia del carcinoma tiroideo en la población de Capital Federal y Gran Buenos Aires, siendo la misma de 2,65/100.000 habitantes/año en hombres y 11,76/100.000 habitantes/año en mujeres. Aproximadamente el 90% de todos los cánceres de tiroides son diferenciados, siendo el carcinoma papilar de tiroides (CPT) el tipo histológico más común, seguido por el carcinoma folicular de tiroides (CFT). En nuestra población, en un estudio realizado entre el 2004 y el 2013 en la provincia de Río Negro, la frecuencia por tipo histológico fue de 98,7% para el CPT; 0,63% para el carcinoma medular (CM); 0,63% para el carcinoma anaplásico, no encontrándose ningún caso de CFT dentro de los 157 pacientes diagnosticados con CT.

Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por tener secreción autónoma, con escasa respuesta a las vías normales de inhibición. No siempre existe correlación entre la producción hormonal y el tamaño del tumor (19). Con frecuencia, adenomas pequeños con una activa secreción hormonal pueden producir alteraciones clínicas importantes, mientras que otros adenomas de mayor tamaño, pero con menor producción hormonal pueden ser clínicamente silenciosos y pasar inadvertidos, salvo que produzcan efectos compresivos centrales. De hecho, alrededor de la tercera parte de todos los adenomas son de este último tipo y se conocen como no funcionantes al no producir un síndrome clínico hipersecretor. Por su parte, los carcinomas hipofisarios, con metástasis extracraneales confirmadas, son extraordinariamente raros.

En la actualidad, los marcadores moleculares presentan gran importancia como herramienta diagnóstica en distintas patologías de carácter oncológico como el cáncer de tiroides de tipo maligno. En el presente estudio se pretende realizar una descripción de los marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides.

Los marcadores moleculares en el diagnóstico de cáncer de tiroides, que ha sido demostrada en los últimos años gracias a la búsqueda de alternativas menos invasivas, se pretenden en la presente investigación, describir los principales marcadores moleculares para el diagnóstico de TC y a la vez reconocer los niveles de sensibilidad y especificidad que estos presentan.

Metodología

La metodología aplicada en esta investigación fue de tipo documental ya que permitió recabar información a través de la lectura de libros, revistas y páginas de consulta científica, es así como se realizó una amplia revisión bibliográfica de actualización en revistas indexadas, tomando como bases de datos a *PUBMED*, una fuente especializada en información científica de salud, esto permitió la actualización del conocimiento obtenido hasta la fecha, con relación a los marcadores moleculares para la detección de cáncer de tiroides.

Se utilizaron páginas de investigación como National Center for Biotechnology Information (NCBI), ClinicalKey y ISIwebKnowledge. Finalmente, es preciso mencionar que durante todo el proceso de búsqueda se utilizó una plataforma que actúa como gestor de referencias bibliográficas.

Resultados

La glándula tiroides es considerada un órgano endocrino encargada de la producción de hormonas conocidas como T3 (tri-iodotironina) y T4 (tiroxina) que son importantes para la regulación de todo el metabolismo basal (20).

Las enfermedades tiroideas como el hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis crónica autoinmune, nódulos tiroideos o incluso el cáncer de tiroides pueden suscitarse por diferentes factores de riesgo como la edad avanzada, sexo femenino, raza blanca, fumar, stress, baja o alta ingesta de yodo, antecedentes familiares de problemas tiroideos, intervención quirúrgica de tiroides, periodo postparto, ingesta de medicamentos, déficit de hierro, entre otros (21).

El cáncer de tiroides sigue siendo un problema de salud pública (14), considerado como una neoplasia de tipo maligna que no es tan común (11). Según estudios realizados en el 2019 en los Estados Unidos, en mujeres en edad comprendida entre 20 a 34 años se presenta con mayor frecuencia, considerando que es el sexto con más incidencia en personas del sexo femenino (12), con una relación de 8 a 1 entre mujeres y varones; en investigaciones más recientes mencionan que para el 2030 el TC se convertirá en tercera vía más común de cáncer en mujeres.

La prevalencia del TC en Latinoamérica y el Caribe cuenta con una representación del 4,3% del total de la población de la región y, por otro lado, los registros de cáncer a nivel mundial generan grandes desigualdades entre los países de altos ingresos y países de nivel medio y bajo. En términos porcentuales la población incluida en los registros de cáncer de “*CI5C*” (*Cancer Incidence in Five Continents*), es del 83% en América del Norte y un 32% en Europa, mientras que Latinoamérica en un 6%, Asia con el 4% y finalmente África el 1% (12).

Se considera que exista una posibilidad de presentarse en niños y adolescentes con una tasa del 2% de incidencia, adicionalmente se debe tomar en cuenta que los pacientes con TC exhiben una tasa de supervivencia muy alta, comprendida por el 98% entre 5 y 10 años, igualmente el diagnóstico del subtipo de cáncer está altamente correlacionado con la edad del paciente.

El carcinoma folicular de tiroides (FTC), se da con mayor recurrencia en personas de 40 a 60 años y es más agresivo que el PT, este tipo de cáncer se da por la deficiencia de yodo (22), ya que según el antecedente suscrito por Knobel en el 2007, se reportó que la ingesta de yodo era considerado un factor mandatorio para un FTC y se determinó que el análisis de las mutaciones generadas ayuda en la diferenciación de estos tumores, mediante la investigación de las vías moleculares mutuamente excluyentes.

El carcinoma tiroideo medular (MTC), es una neoplasia neuroendocrina que se inicia en las células parafoliculares conocidas como células C (23), poco frecuente y representa solo el 5 % de todos los TC, afectando en distintas edades, desde el más pequeño hasta el anciano. Puede ser de distintos tipos, familiar o hereditario, que representa el 20% de todos los casos, a menudo son múltiples y bilaterales con un alto riesgo equivalente al 50% de que los demás familiares directos puedan desarrollar esta enfermedad, es importante conocer que para el análisis y determinación de este tipo de cáncer, se deben evaluar pruebas genéticas a nivel molecular, donde se analice el protooncogén *RET*, considerándolo como una prueba que forma parte del proceso asistencial y de ayuda, y no como un análisis experimental (23).

En datos de investigaciones realizadas durante los últimos años se sugiere que los cánceres de tiroides localmente avanzados, incluidas las variantes de PTC, siguen un curso biológico de mayor agresividad por lo que deben manejarse de manera más asertiva, desde su diagnóstico hasta el tratamiento que se le administre al paciente (24).

Las probabilidades de detección y diagnóstico de TC han tenido transformaciones positivas, con mayor uso de técnicas como el ultrasonido de cuello y tiroides de alta resolución, biopsia por aspiración con aguja fina (FNA por sus siglas en inglés), valores de tiroglobulina, además de otras pruebas de diagnóstico molecular que trabajan de la mano de la histopatología y la citopatología. Todos estos métodos de detección son utilizados para la determinación y diferenciación de los diversos tipos de TC (25).

Para el diagnóstico molecular propiamente dicho, es importante reconocer que las alteraciones de tipo genético están relacionadas con la función que desempeña los oncogenes y los genes supresores de tumores, los cuales no se pueden subestimar en el cáncer de tiroides, al igual que la transformación de un protooncogén a la generación de un oncogén, pudiendo resultar en la anulación del gen supresor de tumores, lo que causaría una alteración inicial de tipo maligna (25).

Un cáncer de tiroides de tipo papilar (PTC) se encuentra asociado con el alrededor del 40% con el gen *BRAF*, que en ciertos casos se altera de igual forma en procesos de cáncer de tiroides de tipo anaplásico; también existe otro protooncogén conocido como *RET*, el mismo que se manifestó en el 60 – 70% de las alteraciones, producto de las irradiaciones que causan este tipo de cáncer, de igual forma otro de los genes supresores conocido como *p53* se presenta comúnmente en pacientes que padecen un carcinoma anaplásico tiroideo (25).

Por su parte, en estudios realizados por Luzón se menciona que un cáncer folicular de tiroides y otras mutaciones en RAS presentes para el cáncer papilar y folicular, de acuerdo a estudios basados en análisis de variantes genómicas, metilación aberrante, perfiles proteómicos y expresión de genes, se señala que las mutaciones de *BRAF* y *RAS*, al igual que las fusiones o reordenamientos de *RET-PTC* son consideradas alteraciones genéticas de mayor frecuencia, por lo que marcan una base importante en los estudios del campo molecular como marcadores para el diagnóstico de TC.

Como parte de la investigación desarrollada, se evidenciaron los principales genes que se encuentran mayormente afectados en los diferentes tipos de cáncer de tiroides y por ende se ha reconocido que son los más repetitivos en generar alteraciones, siendo la mutación de estos de origen somático como la del gen *BRAF* y *RAT* o de origen germinal como lo que sucede con el gen *RET*.

Tabla 1. Genes más relevantes en el cáncer de tiroides

TIPO DE CÁNCER	GEN	CROMOSOMA	TIPO DE ALTERACIÓN	ORIGEN DE LA MUTACIÓN	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
PTC	<i>BRAF</i>	Cromosoma 7	Mutación V600E	Somático	(Luzón-Toro et al., 2019)
PTC	<i>RAS</i>	<i>N-RAS</i> – Cr. 1 <i>K-RAS</i> – Cr. 12 <i>H-RAS</i> – Cr. 11	Mutaciones puntuales	Somático	(Andrade, y otros, 2013)
PTC	<i>RET</i>	Cromosoma 10	Reordenamientos <i>RET/PTC</i>	Somático	(Andrade et al., 2013; Luzón-Toro et al., 2019)
FTC	<i>RAS (N-K-H)</i>	<i>N-RAS</i> – Cr. 1 <i>K-RAS</i> – Cr. 12 <i>H-RAS</i> – Cr. 11	Mutación puntual	Somático	(Luzón-Toro et al., 2019)
MTC esporádico	<i>RET</i>	Cromosoma 10	Mutación puntual	Somático	(Luzón-Toro et al., 2019)
MTC-MEN2A MTC-MEN2B	<i>RET</i>	Cromosoma 10	Mutación puntual	Línea germinal	(Luzón-Toro et al., 2019)
ATC	Promotor de <i>TERT</i>	Cromosoma 5	Mutación con coocurrencia con mutaciones de <i>BRAF</i> o <i>RAS</i>	Somático	(Luzón-Toro et al., 2019)

En los últimos años, la identificación de alteraciones genéticas en la carcinogénesis tiroidea ha cambiado el enfoque de la exploración en terapias dirigidas al TC, por lo que además de las mutaciones en las vías de señalización intracelular que involucran al gen RAS, BRAF o TERT, se ha determinado un nuevo gen de importancia diagnóstica, el PAX8/PPAR γ , que presenta una traslocación con efecto de inactivación sobre el gen supresor de tumores por lo que juega un papel clave en crecimiento y supervivencia de células tumorales tiroideas.

La aplicación de los marcadores tumorales para TC se puede llevar a cabo también con el reconocimiento de datos genómicos de alta densidad para la clasificación molecular, ejecutados a partir de los clasificadores de secuenciación genómica y clasificadores de micro-ARN (miARN). De este modo, se generará una identificación asertiva del cáncer medular de tiroides, lesiones paratiroides y para detectar presencia de oncogenes, especialmente a partir de las mutaciones de genes como el BRAF^{V600E} (26).

Nylén et al., afirman que las distintas mutaciones que han atravesado genes como el BRAF^{V600E} a pesar de poseer una alta especificidad y un valor predictivo positivo en PTC, puede presentar un limitante cuando se origina una ausencia de alteraciones de BRAF^{V600E} por sí solas, lo que genera un valor predictivo negativo, que se puede identificar gracias a la baja participación de otras mutaciones para CT. El gen BRAF^{V600E} solo con la combinación con el promotor TERT, está considerado con alta influencia en la detección de un PTC agresivo, por lo que su mutación se ha asociado durante mucho tiempo con el aumento de la agresividad del TC y ganglios con metástasis.

Mientras que, otras de las mutaciones como es el caso del gen RAS (H-RAS; N-RAS; K-RAS) que se da como resultado la pérdida de esta actividad de GTPasa que lleva a su activación constitutiva, se reconoce como una mutación temprana por lo que tiene un papel menos influyente en un cáncer de tiroides con solo el 6% al 20%, sin embargo, este gen en mención (RAS) se presenta con mayor presencia en los FTC con una incidencia del 28 al 50%.

Conclusiones

- La diferenciación entre el cáncer papilar de tiroides, de un tipo folicular o anaplásico a partir de la aplicación de marcadores moleculares es lo que ha orientado esta investigación, esto a partir del reconocimiento de que no todos los genes actúan por igual en cada lesión tiroidea y generando así la respectiva clasificación a partir de la identificación de la mutación, reordenamiento o traslocación de los genes que pueda presentarse en un caso de malignidad.
- Es el caso del gen BRAF^{V600E} cuya participación más importante se da en pacientes que padecen de un cáncer papilar de tiroides pese a que en la mayoría de las veces sufre alteración en neoplasias no tan agresivas, cuando se relaciona con el gen

TERT tiene una amplia participación en la alteración de cáncer mayormente agresivo.

- Otro de los genes representativos mencionados durante este análisis, como el *RAS* con sus variantes (*H-RAS*; *N-RAS*; *K-RAS*) presenta mayor participación en el cáncer folicular de tiroides. Por otro lado, se encuentra al protooncogén *RET* cuya mutación se presenta en el PTC de tipo esporádico, sobre todo en los reordenamientos *RET/PTC* que se encuentran directamente relacionados con la exposición a las radiaciones.
- Con el pasar de los años se ha considerado que los marcadores moleculares cada vez van tomando mayor impacto e importancia como ayuda diagnóstica, para vigilancia y tratamiento en personas con cáncer de tiroides, motivo por el cual en esta investigación se pudo medir el potencial de acción que tiene un marcador en un cáncer diferenciado de tiroides, lo que ha permitido llevar a cabo un proceso que parte desde diagnosticar o identificar el tipo de cáncer tiroideo al que estaba relacionado e inclusive en varios casos impedir tratamientos quirúrgicos innecesarios.
- A través del conocimiento y el papel que juega cada gen, se determinó la sensibilidad y especificidad de los marcadores moleculares, los cuales tienen coherencia y relación con la comprensión de los valores predictivos tanto positivos como negativos, los mismos que permitió comprender que un valor predicativo positivo mientras más grande sea, el VPP mayormente se considera que existe malignidad, mientras tanto que si se torna en mayor cantidad los valores predictivos negativos, menor será la agresividad de la malignidad.
- Sin embargo y pese a que los marcadores moleculares ofrecen nuevos conocimientos y mejor establecidos que los obtenidos por pruebas clínicas o ecográficas, aún no está clara su uso y todavía faltan aplicaciones que permitan aprovechar toda la información que las pruebas moleculares pueden generar, siendo que el mayor desafío con todas las pruebas de marcadores moleculares es el rendimiento que representa la prevalencia del TC en cada paciente.
- Por otro lado, uno de los conflictos que se presenta en la utilización de este tipo de análisis son los altos costos que se genera en la aplicación de los marcadores moleculares, por lo que se ha recomendado que antes de utilizar este tipo de pruebas, los profesionales de la salud deben considerar también las características ecográficas y otras pruebas clínicas, así como el estado de los pacientes con sospecha de TC, la disponibilidad económica y la opción de ingreso del paciente para cirugía de ser necesario.

Conflicto de intereses

Luis Jhair Jácome Lara, en calidad de investigador y en apego a la Constitución de la República y normativa vigente, declaro No tener conflicto de intereses en relación con la

investigación titulada, **Marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides**, por lo que garantizo la transparencia en el manejo de procedimientos y resultados de esta.

Silvia Paola Monar Basantes, en calidad de investigador y en apego a la Constitución de la República y normativa vigente, declaro No tener conflicto de intereses en relación con la investigación titulada, **Marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides**, por lo que garantizo la transparencia en el manejo de procedimientos y resultados de esta.

Paola Dalgo Aguilar, en calidad de investigador y en apego a la Constitución de la República y normativa vigente, declaro No tener conflicto de intereses en relación con la investigación titulada, **Marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides**, por lo que garantizo la transparencia en el manejo de procedimientos y resultados de esta.

José Marcelo Ortiz Jiménez, en calidad de investigador y en apego a la Constitución de la República y normativa vigente, declaro No tener conflicto de intereses en relación con la investigación titulada, **Marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides**, por lo que garantizo la transparencia en el manejo de procedimientos y resultados de esta.

Declaración de contribución de los autores

El presente artículo fue realizado por Luis Jácome Lara, Silvia Paola Monar Basantes, Paola Dalgo Aguilar, y José Marcelo Ortiz quienes se desempeñaron en el desarrollo de este, en calidad de autores de la investigación.

Referencias Bibliográficas

1. Lorenzo, JA, Puerto, L, Torres A, Cabanes Rojas E. Cáncer de tiroides: comportamiento en Cienfuegos. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay* 8.2 (2018): 94-102. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81104>.
2. Cueva, P, Wilmer T, Caballero H. Incidencia y mortalidad por cáncer en Quito: información para monitorear las políticas de control del cáncer. *Colombia Médica* 53.1 (2022): e2024929-e2024929. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/283/28371551001/28371551001_1.pdf
3. Vera Ochoa, JF, Suárez Lescano, HB, Pilamunga Valla, ER, Ortiz Álvarez, MD, Montúfar Benítez, OI. (2023). Cáncer de tiroides: perfil clínico-epidemiológico. *Journal of American Health*, 6(1). <https://doi.org/10.37958/jah.v6i1.158>.

4. Cubero Alpizar, C, González Monge, A. Factores de riesgo para cáncer de tiroides. Estudio de casos y controles. *Horiz. Sanitario [revista en la Internet]*. 2019 [citado 2023 Nov 17]; 18(2):167-175. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592019000200167&lng=es.
5. Tate, M, Grant, M et al. Caracterización clínica, patológica y epidemiológica de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. *Medisan* 23.04 (2019): 692-701. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90349>:
6. Cruz Zare, JE. Mutaciones genéticas y la sobrevida global en el carcinoma de tiroides en adolescentes tratados en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas norte del Perú 2022-2025. (2023). Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/10130>
7. Ortega Peñate, JA, Díaz Alonso, O, Cora Abraham J, Méndez Fleitas, L, Ortega Rodríguez, Y. Clinical epidemiological behavior of the thyroid cancer. *Rev.Med.Electrón. [Internet]*. 2020 Dic [citado 2023 Nov 17] ; 42(6): 2598-2608. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000602598&lng=es. Epub 31-Dic-2020.
8. Díez, J. El cáncer de tiroides: una nueva visión en el diagnóstico y seguimiento del cáncer. *Rev Anales de la Real Academia de Doctores de España* 6.2 (2021): 205-43. Disponible en: <https://www.rade.es/doc/V6N2-03%20-%20DIEZ%20GOMEZ%20-%20C%3%a1ncer.pdf>
9. Acuña Ruiz, A. La dimerización y fosforilación de ERK y la expresión de SIX1 como dianas moleculares para el tratamiento del cáncer anaplásico de tiroides. (2020). Disponible en: <http://hdl.handle.net/10486/694299>.
10. Gómez, M, Novoa, M, et al. Evaluación de la calidad de vida y bienestar psicológico en pacientes postquirúrgicos con cáncer de tiroides. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy* 10.2 (2010): 315-329. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/560/56017095008.pdf>.
11. Arrangoiz, R, Cordera, F, Caba, D, Moreno, E, Luque, E, Muñoz, M. Thyroid Cancer. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 8, (2019): 217–270. doi:<https://doi.org/10.4236/ijohns.2019.86024>

12. ASCO (2019). *A. S. of C. O. Cáncer de tiroides: Estadísticas*. Disponible en: Cancer.net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-tiroides/estadísticas>.
13. Parada, U, et al. Microcarcinoma papilar de tiroides: Vigilancia activa. Revisión de la bibliografía." *Endocrinología y Diabetes* 16.4 (2023): 124-129. Disponible en: https://revistasoched.cl/4_2023/3.pdf.
14. Huang, G, Chen, J, Zhou, J, Xiao, S, Zeng, W, Xia, J, Zeng, X. Epigenetic modification and BRAF gene mutation in thyroid carcinoma. *Cancer Cell International*, 21(687), (2021): 1-14. doi:<https://doi.org/10.1186/s12935-021-02405-w>.
15. Rey Nodar, S, Torrero De Pedro, I. Patología molecular del cáncer de tiroides. Revisión de algunos aspectos. ArchPat [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 18 de noviembre de 2023];1(5):24-32. Disponible en: <https://archivosdepatologia.com/index.php/ArchPat/article/view/41>.
16. Lavayen-Alava, AP, Quizhpi-Paredes, DE. Tratamiento Actual del Cáncer Tiroideo en Pacientes Pediátricos. MQRInvestigar [Internet]. 17 de agosto de 2023 [citado 18 de noviembre de 2023];7(3):2505-28. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/577>.
17. Muthre, DE. Vera, N, et al. Actualización sobre el cáncer de tiroides. *Recimundo: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento* 2.3 (2018): 16-42. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/280>.
18. Ricci V, Repetto EM. Utilidad de los marcadores moleculares en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *Rev. argent. endocrinol. metab.* [Internet]. 2019 Dic [citado 2023 Nov 18]; 56(4): 51-60. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342019000400051&lng=es.
19. Alhambra Expósito, MR. Implicación de las características clínico-patológicas, radiológicas y marcadores moleculares en el tratamiento de la acromegalia. (2021). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=301272>
20. Nilsson, M, Fagman, H. Development of the thyroid gland. *Development (Cambridge)*, 144(12), (2017): 2123–2140. Disponible en: doi:<https://doi.org/10.1242/dev.145615>.
21. Rodríguez, J, Boffill, A, Rodríguez, A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. *Revista de Ciencias Médicas de*

- Pinar Del Río*, 20(5), (2016): 113–128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942016000500014&script=sci_arttext&tlng=pt.
22. Ashorobi, D, Lopez, P. (2020). Follicular Thyroid Cancer. *StatPearls Publishing*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969597>.
23. Tejera, A, Gutiérrez, M, Rocca, J, Rodríguez, F, Hernández, J. Persistent Disease and Recurrence in Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Series. *Cirugía Española (English Edition)*, 97(4), (2019): 234–237. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cireng.2019.03.007>.
24. Dell'Aquila, M, Tralongo, P, Ruggieri, G, Curatolo, M, Revelli, L, Lombardi, C, Rossi, E. Does Locally Advanced Thyroid Cancer Have Different Features? Results from a Single Academic Center. *Journal of personalized medicine*, 12(2). (2022). doi:10.3390/JPM12020221.
25. Lee, K, Cassaro, S. Thyroid Cancer. *StatPearls Publishing*. (2020). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083690>.
26. Kannan, S. Molecular Markers in the Diagnosis of Thyroid Cancer in Indeterminate Thyroid Nodules. *Indian journal of surgical oncology*, 13(1), (2020): 11-16. doi:<https://doi.org/10.1007/s13193-020-01112-8>.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

