

Biología molecular del carcinoma de tiroides de estirpe folicular (II). Aplicaciones clínicas

J.C. Galofré¹, A. Calleja¹, A. Panizo², J. Salvador¹

¹Departamento de Endocrinología. ²Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

JC Galofré

Departamento de Endocrinología

Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Avda. Pío XII, 36

31008 Pamplona

(jcgalofre@unav.es)

Resumen

El notable avance que ha experimentado la medicina molecular en los últimos años proporciona una visión tremendamente atractiva sobre las nuevas posibilidades de abordaje diagnóstico y terapéutico del carcinoma de tiroides, a la vez que nos ayuda a comprender su comportamiento biológico.

La aplicación clínica de dichos hallazgos comienza a ser una realidad. Este conocimiento puede proporcionar información para esclarecer un diagnóstico dudoso, distinguir las células malignas de las benignas, predecir la agresividad de un tumor o indicar su origen. Del mismo modo puede resultar útil para conocer las posibilidades de respuesta al tratamiento convencional más adecuado, o las implicaciones que tendrá el emergente campo de la farmacogenética. Del mismo modo las aplicaciones de la medicina molecular deben ser tenidas en cuenta en los estudios de orientación pronóstica tanto en los tumores espontáneos como en las neoplasias de origen familiar. Dicha información puede mejorar de forma importante las limitaciones actuales de los métodos de pronóstico basados en criterios clínico-patológicos.

Palabras clave: Carcinoma de tiroides. Marcadores moleculares. Diagnóstico. Tratamiento

Introducción

En la práctica clínica diaria no es raro encontrarse ante pacientes afectos de carcinoma de tiroides (CT) diagnosticados con el mismo tipo histológico e idéntica extensión tumoral inicial cuya evolución es diferente. En la actualidad carecemos de una explicación para dicha discordancia, y lo que es peor, no somos capaces de predecir con rigor que pacientes van a evolucionar en uno u otro sentido. No obstante todo parece indicar que en un futuro próximo la catalogación de las neoplasias no sólo dependerá del diagnóstico morfológico sino que también será de gran ayuda conocer los trastornos moleculares concurrentes¹. Y esa nueva información es probable que sirva de gran ayuda para catalogar con mayor rigor el pronóstico de estos pacientes.

Summary

The great advance of molecular medicine over the last few years gives us an attractive vision of the new possibilities in diagnosis and therapeutics of thyroid cancer and helps us to understand its biological behaviour.

The clinical application of the growing understanding of gene alterations involved in thyroidal oncogenesis is becoming a reality. Such knowledge might contribute to greater diagnostic accuracy, by helping us characterise malignant or benign cells, predict tumour outcome or state its origin. Likewise it might be useful to know the response to conventional therapies or the future implications of pharmacogenetics.

In addition molecular medicine applications ought to be considered in determining the prognosis of spontaneous and familiar carcinomas. Such information can significantly improve current clinical-pathologic prognostic methods.

Key words: Thyroid Carcinoma. Molecular Markers. Diagnosis. Treatment

En el caso de los CT pueden proporcionar valiosa información para orientar adecuadamente el diagnóstico y el tratamiento de cada paciente. Hoy en día se sabe que algunos de los rasgos que propician el diferente comportamiento biológico entre dos CT, o el cambio brusco en su evolución clínica, puede explicarse por la alteración de un determinado sustrato molecular. No obstante, la información disponible actualmente todavía es limitada y parcial, pero probablemente, en un futuro próximo, la precisa catalogación de alguno de estos rasgos nos será de gran ayuda para conocer la probable evolución de una neoplasia concreta. Adicionalmente, el empleo de marcadores tumorales puede ser útil para determinar la procedencia de metástasis de origen desconocido.

Aplicaciones diagnósticas en el carcinoma de tiroides de la biología molecular

Benignidad y malignidad en citología

Los datos morfológicos del estudio citológico del material obtenido mediante punción y aspiración con aguja fina (PAAF) no resultan suficientes, en muchos casos, para determinar la benignidad o la malignidad de un nódulo. Esta técnica es ciega para distinguir este aspecto en las neoplasias con patrón folicular. Por ello resulta de especial interés todo intento para mejorar el procedimiento diagnóstico que proporcione mayor información sobre la naturaleza y comportamiento de las células nodulares. Los marcadores moleculares se perfilan como excelentes candidatos para proporcionar la información buscada.

Además, como se ha señalado en la primera parte de este trabajo², el análisis molecular proporciona datos acerca de la probable conducta del tumor, es decir de su posible agresividad. Dicha información puede resultar capital a la hora de adoptar determinadas decisiones terapéuticas.

De forma experimental se está comenzando a emplear *microarrays* para identificar tanto los cambios de expresión de las proteínas en los CT como las diferencias que existen entre los genes expresados entre los tumores primarios, las metástasis y los tejidos normales^{1,3}.

También se ha visto que el estudio, en especímenes citológicos, de la expresión de Galectina-3 y CD44v6 ha resultado de utilidad en la distinción entre adenomas y carcinomas tiroideos, con una sensibilidad de 88%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 91% y una precisión diagnóstica del 97%⁴.

La expresión de Galectina-3 discriminó entre las lesiones benignas y malignas con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 92% y una precisión diagnóstica del 99%⁴. La utilidad del estudio de estos marcadores (Galectina y CD44v6) en muestras de punción y aspiración con aguja fina para el diagnóstico prequirúrgico se ven confirmados por varios trabajos⁵⁻⁸.

Citología papilar

Es conocido que los reagrupamientos del oncogen *ret* (*ret/PTC*), son específicos del carcinoma papilar (CP). Dicha característica se ha empleado para catalogar el origen tumoral de células obtenidas mediante punción y aspiración con aguja fina merced al análisis de RNA mediante el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). En dichos estudios se han utilizado sondas específicas para localizar *ret/PTC-1*, 2 y 3. Los hallazgos fueron coherentes con el resultado histológico final sin la existencia de falsos positivos. Dicha técnica, por tanto se presenta de gran utilidad en los casos de diagnósticos dudosos o en las muestras con material insuficiente. Se concluye que el estudio mediante RT-PCR de *ret/PTC* puede proporcionar un marcador específico de CP. Dicho análisis permite su aplicación en el material citológico, lo que mejoraría el rendimiento diagnóstico de la citología tradicional⁹, si bien raramente se plantean dudas en el diagnóstico citológico del CP. Igualmente, puede resultar de utilidad el estudio, mediante inmunohistoquímica, de la expresión de la proteína Met, que esta sobrepresada en el CP¹⁰. No obstante este marcador no

es específico, ya que también se ha visto un aumento de expresión en los tirocitos procedentes de pacientes afectados de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves.

Citología folicular

La sobreexpresión de HGF (*Hepatocik growth factor*) en muestras de citología tiroidea puede proporcionar una notable ayuda al patólogo en la difícil tarea de distinguir entre el carcinoma folicular (CF) y el adenoma folicular (AF)¹¹, ya que se encuentra sobrepresada en las lesiones benignas, mientras que esta característica no aparece en los CF. Sin embargo este aumento de la expresión no es exclusiva de los adenomas ya que también se observa en el CP. También se ha especulado que el estudio de la fusión entre *PAX8-PPARγ* puede ser útil en la distinción citológica de la proliferación folicular¹², si bien datos recientes permiten descartar que dicho reordenamiento sea exclusivo de lesiones malignas. Por otro lado, los datos sobre la actividad de la telomerasa no son uniformes, por lo que son actualmente de poca ayuda para diferenciar AF de CF¹³.

Metástasis

El estudio molecular también puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de la neoplasia primaria en material de metástasis. Se ha postulado el empleo de RT-PCR para analizar los transcritos específicos del receptor de TSH o de la tiroglobulina en material citológico procedente de adenopatías cuyo origen esté en relación probable con CT, con objeto de alcanzar rendimiento en el diagnóstico preoperatorio¹⁴.

Diferenciación

Se ha estudiado la expresión de los factores de transcripción TTF-1 (*Thyroid transcription factor-1*) y Pax-8 tanto en muestras citológicas como en pieza quirúrgica de neoplasias de tiroides¹⁵. Los resultados mostraron una buena correlación entre la expresión de ambos factores y la diferenciación de la neoplasia, sin que apenas se detecte expresión en el carcinoma indiferenciado (CI).

Multifocalidad

El CP es multicéntrico entre el 20-80% y en el 30-44% la lesión se asienta en ambos lóbulos tiroideos¹⁶. La biología molecular nos proporciona gran ayuda para distinguir qué tumores tienen un origen común y en qué casos se ha producido un origen múltiple.

El hecho de haberse encontrado que algunos tumores de origen multifocal no comparten la misma mutación de RET/PTC habla a favor de la posibilidad del origen policlonal de los tumores papilares¹⁷, sin que ello suponga una explicación para todos los casos. Se ha visto, mediante estudios *in vitro*, que el factor de crecimiento HGF incrementa la movilidad y la invasividad de las células tumorales e induce la síntesis y liberación de quimioquinas activas que condicionan el reclutamiento de células dendríticas y este factor, está sobrepresado en los CP¹⁰. Esta condición de los CP proporciona una base para entender tres rasgos distintivos de CP: las metástasis tempranas a ganglios regionales típicas de este tumor, la importante reacción inflamatoria peritumoral que suelen presentar y también su

característica multifocalidad, que en este caso iría a favor de la existencia de un mismo origen clonal.

Pérdida de la capacidad de captar yodo radiactivo

Dentro de las actuales estrategias para el tratamiento del CT de estirpe folicular, la ablación mediante yodo radiactivo del remanente de células tiroideas que quedan tras la cirugía desempeña un papel fundamental¹⁸. Dicha terapéutica presenta la ventaja de ser también eficaz frente a las metástasis. No obstante, en algunos casos, la célula folicular neoplásica pierde la capacidad para captar y concentrar yodo y con ello la posibilidad de ser tratada mediante este procedimiento¹⁹.

La expresión del transportador de yodo (NIS) es necesaria para su transporte al interior de la célula tiroidea y por tanto para la captación de yodo radioactivo durante el tratamiento de las células tumorales, por lo que su indemnidad cobra especial relieve^{20,21}. Se ha observado que algunas líneas celulares de CP presentan modificaciones (cambios epigenéticos: ya sean metilaciones o acetilación de histonas) en el promotor del NIS, condicionando la disminución de su expresión²². Dicha observación se ve refrendada por el hecho de que el tratamiento de líneas celulares de CI de tiroides con un nuevo desacetilador de histonas, el depsipéptido, (FR 901228), logra restablecer la función del NIS²³. Además dicho tratamiento aumenta la expresión de otras proteínas específicas del tiroides. Dichos fármacos, al promover la desacetilación de las histonas, logran que pueda iniciarse la transcripción de los genes que estaban relacionados con los nucleosomas afectados, lo que lleva a la diferenciación celular²³. Todo ello apunta la posibilidad de que en el proceso de indiferenciación del CT también intervengan factores epigenéticos relacionados con la acetilación de dichas proteínas.

Otros autores han observado que la regulación del NIS puede estar tanto aumentada como disminuida en el CT^{19,24}. Se ha observado también que un mismo sujeto puede presentar expresión disminuida del transportador en el tejido tumoral con respecto al tejido tiroideo normal adyacente²¹. A pesar de estos cambios en la expresión del NIS, aún no se han encontrado mutaciones que justifiquen el cambio de actividad del transportador²⁵. Se ha sugerido que la expresión del NIS en los tumores primarios de CP y CF podría predecir la capacidad futura del tumor recurrente y de las metástasis de éstos carcinomas para captar yodo radiactivo y por ello la eficacia del eventual tratamiento^{19,26}.

También se ha estudiado la expresión de pendrina (proteína implicada en el transporte de yodo y cloro que se expresa abundantemente en el tejido tiroideo normal), que está disminuida en líneas celulares de CT, lo que puede contribuir a la menor captación de yodo radioactivo por parte de estas neoplasias²⁷.

La negatividad de la expresión de la tiroglobulina

El fenotipo celular está determinado por el conjunto de proteínas que se expresan. La posibilidad de que la célula exprese determinadas proteínas está condicionada, entre otros factores, por el mantenimiento de la integridad de sus correspondientes factores de transcripción. Se conoce que Pax-8 y TTF-1 son factores de transcripción que desempeñan un papel

decisivo en la determinación y mantenimiento de la expresión de tiroglobulina, peroxidasa, NIS y del receptor de tirotrópina¹⁵. La observación de la frecuente pérdida de la capacidad para expresar tiroglobulina por parte de los carcinomas indiferenciados se ha explicado por la disminución de factores de transcripción como TTF-1, TTF-2 o Pax-8, que interaccionan con el promotor de la tiroglobulina^{15,28} (Tabla 1).

Se ha analizado, de forma simultánea, la expresión de tiroglobulina y *ras*. Se ha observado que la mayoría de los carcinomas diferenciados expresaban un nivel alto de tiroglobulina, mientras que la expresión de la proteína estaba ausente o era muy débil en los carcinomas pobremente diferenciados. Se ha propuesto que las mutaciones en *N-ras* parecen restringirse al grupo de tumores con baja o nula expresión de tiroglobulina, sugiriendo que dicho cambio genético es prevalente en los tumores menos diferenciados²⁹.

Síndromes familiares

Se calcula que entre el 7-10 % de los carcinomas diferenciados (no medulares) hay agrupación familiar³⁰. Estos presentan como rasgos característicos un inicio temprano y un comportamiento agresivo. Hasta la fecha no se ha podido identificar ningún marcador genético que identifique estas familias y su herencia parece heterogénea^{30,31}. No obstante, existen otros síndromes de claro origen genético, que presentan entre sus rasgos la presencia de enfermedades neoplásicas del tiroides. Los más característicos son la enfermedad de Cowden y el síndrome de Gardner.

El CP se ha asociado a síndromes de carcinoma colorrectal hereditario. Se ha identificado al gen *APC* (5q21) como responsable del síndrome de Gardner (subtipo de la poliposis familiar hereditaria)³². Se ha descrito la asociación de CT con poliposis familiar pero, de modo sorprendente, las mutaciones halladas en *APC* en el tejido tumoral tiroideo y en el tejido tumoral del colon son diferentes³³. Se calcula que el CP afecta al 1-2% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Se observa que es más frecuente en mujeres y la edad media del diagnóstico suele rondar los 25 años. Por ello, en estos pacientes, se recomienda un despistaje sistemático de patología tiroidea a partir de los 15 años³⁴. Las mutaciones de *APC* suelen ser de la línea germinal y se ha estudiado la asociación de estas mutaciones con la presencia del gen quimérico *ret/PTC1* en los pacientes afectados de poliposis familiar que desarrollan CP. Los hallazgos muestran que tienen, en un alto porcentaje de pacientes, ambas alteraciones. Este dato sugiere que podría existir algún tipo de cooperación entre la función alterada de *APC* y la función impuesta por *ret*³⁵.

Del mismo modo en el síndrome hamartomatoso hereditario (Enfermedad de Cowden) se ha identificado mutaciones en el gen supresor *PTEN* (10q23.3)^{36,37}. No se ha establecido que dichas alteraciones se asocien a un aumento en la frecuencia de carcinoma en estos enfermos, sino más bien parece que puede estar asociado a la presencia de adenomas tiroideos³⁸.

En otro orden, también se ha visto cierta asociación entre el CF y enfermedad de mama. Igualmente también se ha identificado un gen relacionado con el bocio multinodular no tóxico familiar en la región 14q, pero hasta la fecha no se han identi-

ficado asociación alguna etiológica o genética de esta región con carcinoma diferenciado de tiroides³⁹. Recientemente se ha identificado en la región 19p13.2 un rasgo que condiciona cierta predisposición familiar para padecer CT no medular y un aumento en la presencia de células oxifílicas, aunque no se ha podido identificar ningún gen responsable concreto⁴⁰.

Pronóstico

Son múltiples las circunstancias con valor pronóstico que parecen incidir en el curso del CT (Tabla 1). Si bien no hay marcadores moleculares claros, la evolución se ha relacionado con factores como la presencia de aneuploidías, número de

Tabla 1. Indicadores moleculares de pronóstico en el carcinoma diferenciado de tiroides de estirpe folicular

Gen	Alteración	Significado y utilidad clínica
<i>VEGF</i>	Sobreexpresión	Indica agresividad e indiferenciación: mayor capacidad de invasión y de producir metástasis. Util para predecir el comportamiento de los CP.
<i>EGF</i>	Sobreexpresión	Estimula la proliferación e indiferenciación. Existe correlación con invasión tumoral. Predicción del comportamiento en los CF, de menor utilidad en los CP.
<i>HGF</i>	Sobreexpresión	Incrementa la invasividad. Indica posibilidad de metástasis ganglionares tempranas y mayor frecuencia de multifocalidad en el CP. Puede ser de ayuda para discriminar entre adenoma y carcinoma folicular. Posible utilidad en especímenes citológicos de neoplasias foliculares.
<i>NIS</i>	Infraexpresión	Dificultad la captación de yodo.
	Cambios epigenéticos	Imposibilidad para el diagnóstico y/o tratamiento con yodo radiactivo.
<i>Tiroglobulina</i>	Infraexpresión	Indica indiferenciación. Dificultad para el seguimiento evolutivo por carecer de marcador de la actividad tumoral.
<i>Galectina</i>	Sobreexpresión	Discrimina entre adenoma y carcinoma. Su expresión indica malignidad y está directamente relacionada con metástasis en el CP. Posible utilidad en especímenes citológicos.
<i>CD44v6</i>	Infraexpresión	Discrimina entre adenoma y carcinoma. Indica posible peor evolución. Posible utilidad en especímenes citológicos.
<i>met</i>	Sobreexpresión	Indicativo de CP. Posible utilidad en especímenes citológicos.
<i>PAX8-PPARγ</i>	Fusión	Posible utilidad en especímenes citológicos de neoplasias foliculares.
<i>BAX</i>	Sobreexpresión	Incremento de estímulo apoptótico, en relación inversa con mutaciones de p53. Indica buen pronóstico.
<i>nm23-H1</i>	Infraexpresión	Indica potencial metastático. Predictor del comportamiento de CF.
<i>CD 97</i>	Sobreexpresión	Indica malignidad. Posible utilidad en especímenes citológicos.
<i>ras</i>	Mutaciones	Ayuda a discriminar entre AF y CF. Puede orientar hacia la presencia de metástasis. Si aumenta su expresión indica indiferenciación.
<i>ret/PTC1</i>	Reagrupamientos	Posible curso más agresivo del CP.
<i>p53</i>	Mutaciones	Agresividad e indiferenciación. Indica mal pronóstico. Se recomienda administrar grandes dosis del ¹³¹ I con cautela.
<i>PTEN</i>	cambios de expresión	En los adenomas se encuentra sobreexpresado y en los carcinomas infraexpresado. Posible utilidad en especímenes citológicos foliculares.
<i>RB</i>	Mutaciones	Indica agresividad.
<i>ICAM-1</i>	Sobreexpresión	Indica mayor agresividad y aumento de la capacidad para eludir la respuesta inmune antitumoral.
<i>E Cadherina</i>	Infraexpresión	Indica agresividad y capacidad aumentada para producir metástasis.
<i>Catenina α</i>	Infraexpresión y Mutaciones	Mayor capacidad para producir metástasis ganglionares locales. Mayor capacidad para producir recurrencias.
<i>Catenina β</i>	Infraexpresión y Mutaciones	Mayor capacidad para producir metástasis ganglionares a distancia. La expresión intranuclear indica indiferenciación.
<i>Catenina γ</i>	Infraexpresión y Mutaciones	Mayor capacidad para producir metástasis ganglionares a distancia.
<i>Pax-8</i>	Infraexpresión	Indica indiferenciación.
<i>TTF-1</i>	Infraexpresión	Indica indiferenciación.

CP: carcinoma papilar; CF: carcinoma folicular; CI: carcinoma indiferenciado; AF: adenoma folicular.

microvasos, expresión de CD97 o E-cadherina, la actividad de telomerasa, etc. No obstante, hoy en día para orientar el pronóstico de las neoplasias tiroideas siguen estando en vigor los esquemas clásicos (AGES, MACIS, AMES, TNM, EORTC, etc.) que se obtienen de datos clínicos y son independientes de los marcadores moleculares¹⁸. El mismo hecho de contar con una elevada profusión de éstos sistemas de evaluación pronóstica indica que presentan limitaciones y que hay factores que se escapan a su consideración. Quizá el añadir información molecular a éstas clasificaciones pueda lograr el ajuste deseado entre la clasificación propuesta y la verdadera evolución pronóstica.

Indicadores de buen pronóstico

De modo paradójico se ha observado que existe un aumento de la expresión de la molécula proapoptótica BAX en pacientes con CT, en contraste con lo observado en carcinomas de otro origen donde BAX suele estar inactivada⁴¹. Los autores de dicho hallazgo no encontraron mutaciones en *p53* en el grupo de pacientes estudiados, aunque observaron un aumento de la expresión (predominantemente citoplasmática) de esta proteína, por lo que especulan que ambos datos pueden estar en relación con el buen pronóstico de esta neoplasia.

Metástasis

Ultimamente cobra auge la teoría de *homing* sobre la teoría *soil and seed* para explicar la ubicación característica de las metástasis según el tipo de tumor. Dicha teoría postula que para lograr que la célula cancerosa se implante en un tejido a distancia no sólo se requieren unas condiciones específicas en la propia célula maligna (que obedece a un determinado tipo de mutaciones), sino que también es preciso que el tejido *receptor* de la célula tumoral cumpla unas aptitudes de acogida concretas. Estas condiciones probablemente están relacionadas con la presencia de factores quimiotácticos. El atractivo de esta teoría estriba, entre otras cosas, en que el hallazgo de estos factores abriría una nueva ventana terapéutica mediante el bloqueo dichos factores^{42,43}. En este sentido también constituye un valor emergente el empleo de la tecnología mediante análisis con *microarrays*.

Como se ha referido en la primera parte de este trabajo, existen ya los primeros intentos con este propósito. Se ha analizado mediante *microarrays* la expresión de 588 genes de un paciente con CF tanto del tumor primario como de sus metástasis³. El resultado muestra diferente expresión genética en ambos tejidos. En este trabajo se ha visto que tanto la expresión de los genes relacionados con la regulación del ciclo celular como la de los proto-oncogenes que inducen la diferenciación, proliferación celular y desarrollo celular, estaban significativamente aumentados en el tejido metastático. Por contra, se constató una disminución en la expresión de la molécula de adhesión celular FN (fibronectina) en el tejido metastático.

Son notables los esfuerzos encaminados a la detección de mutaciones genéticas específicas que pueden condicionar el desarrollo de metástasis. Se ha visto anteriormente² como este aspecto está inversamente relacionado con la expresión de las moléculas de adhesión. Igualmente se ha descrito que la re-

ducción de la expresión de *nm23-H1* (un gen supresor de metástasis) se ha correlacionado inversamente con el potencial metastático del CF pero no con el CP de tiroides⁴⁴.

También es necesario considerar el papel que desempeñan tanto los factores de crecimiento, los promotores de la angiogénesis y la expresión de las moléculas de adhesión en el establecimiento de las metástasis, que han sido comentados en la primera parte de este trabajo².

Conclusión

Los métodos actuales de diagnóstico de las neoplasias de tiroides han avanzado notablemente en los últimos años, si bien no pueden predecir, en muchos casos, la evolución clínica precisa, indicar la terapéutica más adecuada para cada neoplasia o revelar la capacidad del tumor para desarrollar metástasis locales o a distancia. El estudio citológico tampoco puede discriminar con un consistente grado de certeza entre la benignidad o malignidad de algunas neoplasias.

Cabe esperar que la aplicación clínica de los avances en biología molecular proporcionen, en un futuro no muy lejano, conocimientos y herramientas que permitan dar un salto cualitativo en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias de tiroides y con ello superar las limitaciones actuales, tanto en el ámbito del diagnóstico como del tratamiento.

Existe todavía un largo trecho por recorrer, sabiendo que todo nuevo avance responde a una pregunta, pero formula otras muchas nuevas. No obstante, se vislumbran modernas tecnologías que ofrecen nuevas perspectivas en el manejo clásico de las neoplasias de tiroides lo que supondrá, indudablemente, un notable beneficio para el manejo clínico de los pacientes afectados.

Bibliografía

1. He YD, Friend SH. Microarrays-the 21st century divining rod? *Nature Med* 2001;6:658-659.
2. Galofré JC, Calleja A, Panizo A, Salvador J. Biología molecular del carcinoma de tiroides de estirpe folicular (I) Bases moleculares en la oncogenesis tiroidea. *Rev Med Univ Navarra* 2002;46:18-28
3. Chen KT, Lin JD, Chao TC *et al.* Identifying differentially expressed genes associated with metastasis of follicular thyroid cancer by cDNA expression array. *Thyroid* 2001;11:41-46.
4. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357:1644-50.
5. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999;17:3494-502.
6. Saggiorato E, Cappia S, de Giulì P, *et al.* Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5152-58.
7. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T. Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign

- from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 1999;85:2475-484.
8. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G *et al.* Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:3015-20.
 9. Cheung CC, Carydis B, Ezzat S, Bedard YC, Asa SL. Analysis of ret/PTC gene rearrangements refines the fine needle aspiration diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2187-90.
 10. Ruco LP, Stoppacciaro A, Ballarini F, Prat M, Scarpino S. Met protein and hepatocyte growth factor (HGF) in papillary carcinoma of the thyroid: evidence for a pathogenetic role in tumorigenesis. *J Pathol* 2001;194:4-8.
 11. Trovato M, Fraggetta F, Villari D, *et al.* Loss of heterozygosity of the long arm of chromosome 7 in follicular and anaplastic thyroid cancer, but not in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3235-40.
 12. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000;289:1474.
 13. Aogi K, Kitahara K, Urquidi V, Tarin D, Goodison S. Comparison of telomerase and CD44 expression as diagnostic tumor markers in lesions of the thyroid. *Clin Cancer Res* 1999;5:2790-7
 14. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-41.
 15. Ros P, Rossi D, Acebrón A, Santisteban P. Thyroid-specific gene expression in the multi-step process of thyroid carcinogenesis. *Biochimie* 1999;81:389-96.
 16. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. París: Editions Nucléon, 1999.
 17. Chua EL, Wu WM, Tran KT, *et al.* Prevalence and distribution of ret/ptc 1, 2, and 3 in papillary thyroid carcinoma in New Caledonia and Australia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2733-9.
 18. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
 19. Carrasco N. The thyroid sodium-iodide symporter (NIS): cloning and potential clinical applications. *Thyroid today* 1999 XXII:1-11.
 20. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
 21. Ringel MD, Anderson J, Souza SL, *et al.* Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol* 2001;14:289-96.
 22. Kogai T, Hershman JM, Motomura K, Endo T, Onaya T, Brent GA. Differential regulation of the human sodium/iodide symporter gene promoter in papillary thyroid carcinoma cell lines and normal thyroid cells. *Endocrinology* 2001;142:3369-79.
 23. Kitazono M, Robey R, Zhan Z, *et al.* Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression on the Na⁺/I⁻ symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3430-5.
 24. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, *et al.* Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1998;101:1296-300.
 25. Russo D, Manole D, Arturi F, *et al.* Absence of sodium/iodide symporter gene mutations in differentiated human thyroid carcinomas. *Thyroid* 2001;11:37-9.
 26. Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5627-32.
 27. Arturi F, Russo D, Bidart JM, Scarpelli D, Schlumberger M, Filetti S. Expression pattern of the pendrin and sodium/iodide symporter genes in human thyroid cell lines and human thyroid tumors. *Eur J Endocrinol* 2001;145:129-35.
 28. Shimura H, Suzuki H, Miyazaki A, *et al.* Transcriptional activation of the thyroglobulin promoter directing suicide gene expression by thyroid transcription factor-1 in thyroid cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:3640-46.
 29. Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, *et al.* N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid* 2000;10:19-23i.
 30. Links TP, van Tol KM, te Meerman GJ, de Vries GE. Differentiated thyroid carcinoma: a polygenic disease. *Thyroid* 2001;11: 11351140.
 31. Bevan S, Pal T, Greenberg CR *et al.* A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCO1. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3701-4.
 32. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991;253:665-9.
 33. Miyaki M, Iijima T, Ishii R, *et al.* Molecular evidence for multicentric development of thyroid carcinomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 2000;157:1825-7.
 34. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from an European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:286-92.
 35. Cetta F, Curia MC, Montalto G, *et al.* Thyroid carcinoma usually occurs in patients with familial adenomatous polyposis in the absence of biallelic inactivation of the adenomatous polyposis coli gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:427-32.
 36. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
 37. Sawada T, Hamano N, Satoh H, Okada T, Takeda Y, Mabuchi H. Mutation analysis of the PTEN/MMAC1 gene in Japanese patients with Cowden disease. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:700-5.
 38. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, *et al.* Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001;38:159-64.
 39. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997;61:1123-30.
 40. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998;63:1743-48.

41. Hermann S, Sturm I, Mrozek A, *et al.* Bax expression in benign and malignant thyroid tumours: Dysregulation of wild-type P53 is associated with a high Bax and P21 expression in thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001;92:805-11.
42. Murphy PM. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med* 2001;345:833-5.
43. Muller A, Homey B, Soto H, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001;410:50-6.
44. Zafon C, Obiols G, Castellvi J, *et al.* nm23-H1 immunoreactivity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3975-80.



REVISTA DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE NAVARRA

**Facultad de Medicina
Universidad de Navarra**
Apartado 177 - 31080 Pamplona
Tel.: 948 425 646 - Fax: 948 425 649
Correo electrónico: revistamedicina@unav.es
www.unav.es/revistamedicina/

Deseo recibir gratuitamente los cuatro números anuales de la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra. Para ello, indico mis datos a continuación:

Nombre:

Dos apellidos:

Especialidad médica:

Lugar de trabajo:

Calle/Avenida/Plaza: Nº: Escalera: Piso: Letra:

Código postal: Ciudad: Provincia:

Correo electrónico:

Enviar por correo postal, electrónico o fax a:

ESMON Publicidad S.A. C/ Mallorca 272-276, 2º 3ª - 08037 Barcelona
Tel.: 93 215 90 34 - Fax: 93 487 40 64 - Correo electrónico: esmon@autovia.com