

## Marcadores moleculares en el cáncer de tiroides

### Molecular markers for thyroid cancer

Lic. María Teresa Marrero Rodríguez,<sup>I</sup> MSc. Belkys Sinconegui Gómez,<sup>II</sup>  
Dra. Anaisa Cruz Cruz<sup>I</sup>

<sup>I</sup>Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La importancia del estudio del nódulo tiroideo es excluir una lesión maligna, ya que, aunque la mayoría son lesiones benignas, existe un riesgo de malignidad de un 5-10 %. La mayoría de estos son carcinomas bien diferenciados, que se originan del epitelio folicular. A pesar de que la mayoría de las lesiones son benignas, la distinción entre estas y los carcinomas, es crucial para un tratamiento y seguimiento apropiado. La biopsia por punción con aguja fina permite realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos, sin embargo, esta presenta limitaciones, particularmente referidas al diagnóstico de las lesiones foliculares. En un esfuerzo por mejorar la precisión diagnóstica de la biopsia y ofrecer nuevos criterios para el diagnóstico, múltiples marcadores moleculares han sido propuestos, algunos de los cuales presentan gran aprobación, mientras que otros requieren aún validación para su implementación. En este artículo se realiza una revisión actualizada de los marcadores moleculares que presentan mayor número de evidencias, los que son metodológicamente más asequibles y potencialmente utilizables para el diagnóstico quirúrgico del nódulo tiroideo.

**Palabras clave:** cáncer de tiroides, marcadores moleculares, BAF, gen, mutaciones.

---

#### ABSTRACT

The importance of the study of the thyroid nodule lies in excluding the possibility of a malignant lesion because the majority of lesions are benign but there is a

malignancy risk of 5 to 10%. Most of them are well differentiated carcinomas originating in the follicular epithelium. In spite of the fact that the majority are benign lesions, distinguishing them from carcinomas is crucial to treatment and adequate follow-up. Fine-needle biopsy allows making the diagnosis in most of cases. However, this method is restricted, particularly when diagnosing follicular lesions. In an effort to improve the diagnostic accuracy of biopsy and to provide new diagnosing criteria, a number of molecular markers have been put forward, some of which has wide range of approval whereas others still awaits to be validated for further implementation. This article presented an updated review of molecular markers with higher number of evidence, more accessible and potentially usable from a methodological viewpoint for diagnosis of the thyroid nodule before surgery.

**Keywords:** thyroid cancer, molecular markers, fine needle biopsy, gene, mutations.

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la enfermedad endocrinológica maligna más frecuente. Aproximadamente un 10 % de la población desarrollará un nódulo palpable a lo largo de su vida; de ellos, 5-10 % llegará a ser maligno.<sup>1</sup> Su diagnóstico preoperatorio continúa siendo un reto, porque los métodos para definir la benignidad y la malignidad son todavía poco precisos. La biopsia por punción con aguja fina (BAF), ha mejorado el manejo clínico del nódulo tiroideo, ha permitido disminuir a menos de la mitad el número de intervenciones quirúrgicas, y es considerada hoy el procedimiento diagnóstico de primera elección. Sin embargo, aun aceptando su innegable utilidad y el avance que ha supuesto, cada vez es más patente que esta técnica tiene limitaciones importantes relacionadas con la adecuada toma de muestra, y la dificultad para distinguir entre las lesiones foliculares benignas y malignas. Se han realizado numerosos intentos para mejorar el diagnóstico preoperatorio del nódulo, en este sentido, algunos marcadores moleculares están siendo identificados como posibles dianas para el diagnóstico inmunohistopatológico molecular por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), e incluso, algunos de estos marcadores se están ensayando en muestras de BAF para el diagnóstico inmunocitológico preoperatorio. Estos marcadores diagnósticos se utilizan cada vez con mayor frecuencia, con la finalidad de establecer mayor precisión entre lesiones benignas y malignas.

En la etiología del cáncer de tiroides se han involucrado numerosos factores genéticos, como la presencia de alteraciones en las vías metabólicas intracelulares, generadas frecuentemente por mutaciones en genes específicos que regulan esas vías, alteración en su expresión, cambios epigenéticos como la metilación de genes específicos del tiroides, 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 proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Esta vía depende de la activación de un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa (RET), que al unirse a su ligando se fosforila, a su vez activa una cadena de fosforilaciones sucesivas de distintas proteínas

citoplasmáticas. Este proceso finalmente genera cambios conformacionales en proteínas que se unen al ácido desoxirribonucleico (DNA) de la célula efectora, y modifican la expresión de distintos genes que regulan fenómenos de proliferación y diferenciación celular.<sup>2</sup>

Los marcadores moleculares tiroideos corresponden a mutaciones genéticas que se originan en las células tiroideas malignas, reconocibles por técnicas de biología molecular.<sup>3</sup> Se han descrito varias alteraciones (mutaciones genéticas) en neoplasias tiroideas, y se ha visto que diferentes genes y señales están implicados en el desarrollo de este tipo de tumor.<sup>3,4</sup>

Las alteraciones genéticas más comunes presentes en el carcinoma papilar de tiroides (CPT), 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), las mutaciones del gen que codifica un factor de transcripción nuclear de 43,7 kilo Dalton (KDa) (P53), y los reordenamientos del gen RET con genes del CPT denominado RET/CPT; mientras que en el carcinoma folicular de tiroides (CFT) se encuentran predominantemente la pérdida de heterocigocis de los loci 3p y 7q, mutaciones en el gen RAS, así como las fusiones genéticas del factor de transcripción tiroideo (PAX8) con el *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARG).<sup>5,6</sup>

El objetivo de esta revisión es la actualización de los principales marcadores moleculares estudiados en el cáncer de tiroides, los que son metodológicamente más asequibles para su determinación y su utilización como herramienta adicional al estudio citológico del nódulo tiroideo, y como nuevas opciones terapéuticas, principalmente, para los pacientes que no responden a las terapias convencionales.

## DESARROLLO

### BRAF

El gen BRAF forma parte de la familia de quinasas tipo serina-treonina, que median la transducción de señales de la ruta de las proteínas quinasas activadas por mitógenos y las quinasas reguladas por señales extracelulares (MAPQ/ERQ), una vía importante para la regulación celular, el crecimiento, la diferenciación y la promoción de la apoptosis.<sup>7</sup> La mutación ocurre en el cromosoma 7, exón 15, con un cambio de timidina por adenosina en posición 1799 (T1799A) del gen, que provoca 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.<sup>8</sup> La mutación genera una activación constitutiva (independiente de estímulo o unión en receptores de membrana celular), de esta vía de quinasas, y por tanto, de la cadena de señales intracelulares ya descrita, con efectos en proliferación y diferenciación celular.

Las mutaciones del gen BRAF representan la alteración genética más común en el CPT, y se encuentran muy relacionadas con este tipo de cáncer, ya que no se halla presente en otros tipos histológicos. Las mutaciones de este gen en la posición 600 (BRAF V600E), y menos frecuentemente en la 599 y 601, resultan en una activación constitutiva de la quinasa, que se detectó en 26-69 % de los CPT esporádicos. Generalmente estas mutaciones se relacionan con la variedad clásica del CPT, con los cambios nucleares característicos y la arquitectura en papilas, aunque también se encontraron en otras variedades. Es la mutación más frecuente

en los carcinomas papilar y anaplásicos que se originan a partir de la desdiferenciación de un CPT. Hasta la fecha, la mutación BRAF no ocurre en los carcinomas foliculares o el medular, o en lesiones tumorales benignas de la glándula.<sup>9</sup>

En muchos estudios se encontró asociación entre la presencia de BRAF, mayor edad al diagnóstico, estadio más avanzado de la enfermedad al diagnóstico, y mayor frecuencia de recurrencia y/o metástasis. También se encontró asociación con tumores indiferenciados.<sup>10,11</sup>

Hay publicaciones de centros que ya incorporan la determinación de BRAF V600E y otras mutaciones en su estudio preoperatorio de nódulos tiroideos. En Estados Unidos, 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.<sup>5,12</sup>

En el paciente con una citología positiva, y por tanto, con criterio quirúrgico, algunos grupos sugieren la determinación de BRAF V600E en material de punción para la planificación del tipo de intervención. Los casos positivos para la mutación, requerirán de una conducta quirúrgica más agresiva, con disección ganglionar, independiente de que la ecografía previa no evidencie adenopatías sospechosas de diseminación. Esta postura es motivo de controversia entre distintas publicaciones hasta la fecha.<sup>13</sup>

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 posoperatorio, y podría incluirse en la práctica clínica habitual, para así determinar un seguimiento más estricto en los pacientes si la mutación está presente.<sup>14</sup>

## RAS

Otro tipo de alteración genética encontrada en el carcinoma tiroideo, son las mutaciones que involucran regiones específicas (codones 12, 13 y 61) de los 3 oncogenes RAS, llamados H-RAS, K-RAS y N-RAS. Las mutaciones en RAS se encontraron en el CPT, carcinoma anaplásico tiroideo (CAT) y CFT, y fue su relación más cercana con este último. Tiene una incidencia de presentación variable entre 0 y 60 %. La mayor prevalencia la tiene la variante folicular (CFT). Asimismo, aparece en lesiones benignas, por lo que podría sugerirse su presencia como un evento temprano en la progresión hacia lesiones malignas, sin encontrarse aún utilidad en la diferenciación entre adenomas y carcinomas foliculares.<sup>15,16</sup> La presencia de mutaciones del protooncogen RAS se ha implicado en las fases iniciales de desarrollo de diversos tipos tumorales, y tiene lugar aproximadamente en el 10-15 % de todos los carcinomas humanos.

Experimentalmente se ha observado que esa alteración desestabiliza el genoma de la línea celular tiroidea PCCL3, lo que es coherente con el inicio del proceso neoplásico, ya que funcionalmente este protooncogen promueve la progresión fenotípica.<sup>17-20</sup> Un fallo en su función propicia la predisposición de anomalías genómicas a gran escala. Se ha visto que existe cierta correlación entre la presencia de la mutación del RAS y las edades avanzadas de la vida.

### **Mutaciones del gen supresor P53, un evento tardío**

La acción de la proteína P53 no solo es determinante en el proceso de proliferación celular, sino que se le atribuyen otras propiedades fundamentales, como la organización de la reparación de los errores en la replicación del ADN. Se comprende que el fallo de este mecanismo puede condicionar de forma decisiva el desarrollo de la neoplasia.<sup>20,21</sup>

Se ha comprobado que en los carcinomas tiroideos el gen supresor P53 es inestable.<sup>22</sup> El porcentaje de las diferentes mutaciones halladas orienta a pensar que tienen lugar al azar. Esas mutaciones parecen ser un evento tardío en la patogénesis de la neoplasia, por lo que constituye un rasgo indicativo de tumores pobremente indiferenciados. La expresión de P53 está aumentada en el 11 % de los CPT, en el 14 % de los CFT, en el 25-41 % de los carcinomas pobremente diferenciados y entre 64 y 71 % de los carcinomas indiferenciados. Este aumento de la expresión acontece sin que ello signifique la existencia de mutaciones en el correspondiente gen.<sup>23-25</sup>

Existe una clara correlación entre la presencia de mutaciones o cambios en este gen y la agresividad del tumor, lo cual es coherente con la pérdida de la función biológica del gen supresor P53. Al carecer del mecanismo de control adecuado que regula la corrección de errores en el proceso de síntesis y reparación del ADN, se abre la probabilidad de que se produzcan nuevas mutaciones tras cada división celular.

Esa probabilidad se ve aumentada si, como ocurre en las neoplasias, existe un incremento en la proliferación celular. También es de reseñar que se ha encontrado pérdida de heterocigosidad de P53 en muestras de la variante de células altas de CPT, pero no en las muestras de CPT clásico, lo que se relaciona con el peor pronóstico de aquel subtipo tumoral.<sup>26</sup> Igualmente, se han encontrado mutaciones de P53 hasta en el 38 % de los CPT con componente insular, que, como es conocido, se asocian a un pronóstico más sombrío. De forma inquietante se comprueba que en más del 75 % de los carcinomas indiferenciados se encuentran mutaciones del P53,<sup>15</sup> por lo que esa alteración juega un papel importante en el comportamiento clínico-patológico del carcinoma tiroideo.<sup>23,24</sup>

Diez años después del accidente de Chernobyl se estudió la presencia de mutaciones de P53 en las muestras de cáncer de tiroides de los sujetos que estuvieron sometidos a la radiación. Los resultados sugirieron que las mutaciones en los codones 167 y 183 podían desempeñar un papel importante en la patogénesis de este subtipo de CPT secundario a radiación;<sup>25</sup> sin embargo, otros autores son reacios a admitir que la radiación desempeñe un papel en el aumento de la tasa de mutaciones de P53.<sup>15</sup> No obstante, se ha especulado que el tratamiento con yodo 131 (I131) en los enfermos que presentan mutaciones en P53, puede causar cambios evolutivos en los tumores diferenciados y favorecer su transformación en carcinomas indiferenciados.<sup>26</sup>

### **Detección de reordenamientos**

Las mutaciones o reordenamientos del gen RET denominadas RET/CPT1, RET/CPT3 y el PAX8/PPARG se pueden analizar mediante el método de PCR, seguida por la secuenciación de los productos obtenidos. Como controles positivos para cada tipo de reordenamiento se utiliza ácido ribonucleico (ARN) obtenido de uno más tumores, o líneas celulares que contienen esa alteración genética en particular.

El RET, un protooncogen emblemático del tiroides, es un protooncogen localizado en el cromosoma 10q11.2, que codifica un receptor transmembrana de tirosina quinasa. Los reordenamientos conocidos de este gen llevan a una activación constitutiva del receptor RET, que conducen una cascada de señales que terminan promoviendo el crecimiento y la transformación celular. Los más comunes, RET/CPT1 y RET/CPT3, resultan de una inversión intranuclear del brazo largo del cromosoma 10, llevando a una fusión de RET con el gen H4/D10S170 o el RFG/ELE1. Estas alteraciones son más comunes en pacientes jóvenes y expuestos a radiaciones externas.<sup>27</sup>

Los reordenamientos están restringidos al CPT, y representan un marcador de este tipo de tumores, por lo que se propone su estudio en el material de las BAF como información adicional a la citología de los nódulos tiroideos.

Se han utilizado sondas específicas para localizar RET/CPT1, 2 y 3. Los hallazgos fueron coherentes con el resultado histológico final sin la existencia de falsos positivos. Esa técnica, por tanto, se presenta como de gran utilidad en los casos de diagnósticos dudosos, o en las muestras con material insuficiente. Se concluye que el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa reverso transcriptasa (RT-PCR) del gen RET/PCT puede proporcionar un marcador específico de CPT. Ese análisis permite su aplicación en el material citológico, lo que mejoraría el rendimiento diagnóstico de la citología tradicional, si bien raramente se plantean dudas en el diagnóstico citológico del CPT.

La activación del protooncogen RET se ha relacionado tanto con el desarrollo del CPT (estirpe folicular), como del carcinoma medular (célula parafolicular), pero su contribución al desarrollo de ambas neoplasias tiene lugar de manera diferente. En el CPT existen reagrupamientos somáticos del RET, con variedad de genes activados que contribuyen a la expresión de las oncoproteínas quiméricas RET/CPT, mientras que en los tumores de estirpe medular existen mutaciones en la línea germinal, frecuentemente puntuales, que conducen a la activación constitucional de la función de la proteína RET, responsable fundamental en el desarrollo de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2).<sup>28,29</sup>

Las mutaciones en los exones 10 y 11 están relacionadas con MEN-2A, y las mutaciones del exón 16 con el MEN-2B.<sup>28,30</sup> Estas alteraciones se investigan por amplificación mediante PCR de distintos exones del gen RET, seguido por secuenciación y búsqueda de las mutaciones.

Los reordenamientos del protooncogen RET (10q11.2) son probablemente uno de los cambios genéticos más frecuentemente hallados en los CPT, con una mayor frecuencia en edades pediátricas.<sup>31</sup>

Hasta la fecha se han descrito 8 tipos de reagrupamientos (inversiones y translocaciones) de RET, identificadas como RET/CPT1 a RET/CPT8.<sup>30</sup> A su vez, se han tratado de asociar determinadas mutaciones del RET/CPT con diversos factores, como exposición a radiaciones, edad, e incluso, a las variantes histológicas del CPT, sin lograr establecer conclusiones firmes. No hay consenso sobre la presencia de la mutación, y su relación con el comportamiento biológico de la neoplasia o su respuesta al tratamiento, y por el momento esas supuestas relaciones carecen de implicaciones prácticas.<sup>31</sup>

En este sentido, también cabe señalar que algunos autores han observado que el reagrupamiento RET/CPT3 se asocia con un curso clínico más agresivo en los adultos.<sup>27,28,32,33</sup> Esa reagrupación es más frecuente en pacientes que son sometidos a radiación externa,<sup>28</sup> y parece que la exposición prolongada a radiaciones se asocia con un cambio de RET/CPT1 a RET/CPT3.<sup>28</sup>

### **Fusión del factor de transcripción tiroideo (PAX8) con el *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARG)**

Hay estudios recientes que demuestran la importancia que puede tener la translocación genética entre las regiones 3p25 y 2q13, que supone la fusión del factor de transcripción tiroideo PAX8 con el PPARG.<sup>34</sup>

La fusión de estos 2 genes y la pérdida de heterocigosis de los loci 3p y 7q representan potenciales biomarcadores moleculares de utilidad en el CFT. Se comporta como un oncogen que acelera el crecimiento celular, reduce la apoptosis, y permite la unión de las líneas celulares al lecho tisular que lo rodea.<sup>6</sup>

El gen PAX8, localizado en el cromosoma 2q13 y el gen PPARG, localizado en el 3p25, codifican factores específicos de transcripción tiroideos. El gen PAX8 es esencial en el desarrollo de células foliculares, y se encuentra mutado en casos de hipotiroidismo congénito por disgenesia tiroidea. El gen PPARG pertenece a una familia de translocación de cromosomas, que lleva a la fusión de los exones 7, 8 y 9 de PAX8 con el exón 1 de PPARG, lo que ocasiona alteración en la función transcripcional normal.

Este tipo de mutación se encuentra frecuentemente en el CFT, pero no es un marcador específico del cáncer de tiroides,<sup>15</sup> parece estar involucrada en la progresión de adenoma a carcinoma. Aún no se dispone de estudios clínicos que avalen su utilidad como biomarcador diferenciador en este tipo de lesiones.<sup>35</sup>

La pérdida de heterocigosis en regiones de los cromosomas 3p y 7q, frecuentemente se encuentra en los primeros pasos de la transformación tumoral folicular. La mayoría de las alteraciones se han reportado en el locus 7q21.2, y su hallazgo podría ser una ayuda para los citopatólogos en el diagnóstico del CFT.<sup>36</sup> Estas alteraciones se pueden investigar mediante la aplicación de PCR, basada en la detección de secuencias microsatélites polimórficas.

### **Utilidad de los marcadores moleculares como nuevo blanco terapéutico**

Dado que las opciones terapéuticas para los pacientes con cánceres de tiroides agresivos, que no responden a las terapias estándar, son limitadas, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es un objetivo importante de investigación.<sup>37</sup>

Las quinasas RET y BRAF, y su cascada de efectos, representan posibles blancos para nuevas terapias para el cáncer. La quinasa RET representa un blanco potencial para nuevas drogas que ayuden al tratamiento de ambos tipos de tumores de tiroides, papilar y medular, en los cuales las mutaciones activas en el protooncogen se han descrito como iniciadoras del proceso oncogénico. Asimismo, las activaciones de la quinasa BRAF también constituyen un evento inicial en la tumorigénesis papilar tiroidea, y su presencia se relaciona con mayor agresividad

de los tumores, por lo que su utilidad terapéutica está siendo estudiada en múltiples ensayos. Otros tipos de mecanismos de transducción de señales potencialmente involucrados también están siendo investigados como posibles blancos terapéuticos.<sup>38</sup>

El cuadro resume los genes o regiones cromosómicas más comúnmente alteradas en los cánceres de la glándula tiroides.

**Cuadro.** Genes o regiones cromosómicas más comúnmente alteradas en los cánceres de la glándula tiroides

Carcinoma folicular	Gen o región cromosómica alterada	Función transcripto	Referencias bibliográficas
Carcinoma folicular	N-RAS k-RAS	Proteínas segundos mensajeros	30,39-42
Carcinoma folicular	PAX8/PPAR	Genes fusionados por translocación (2q:3p) (13:25)	30,39,42,43
Carcinoma folicular	Hosphoinositide 3-kinase phosphatase and tensin homologue (PI3K/AKT y PTEN)	Fosfo-inositol quinasa/proteinquinasa B PTEN: inhibidor de PI3K	43
Carcinoma papilar	Pérdida de heterocigosis en cromosomas 3p y 7q	-	42
Carcinoma papilar	BRAF	Serina treonina quinasa tipo B	30,39-44
Carcinoma papilar	RET/PTC (RET/PTC1, RET/PTC3)	Fusión gen RET con genes del carcinoma tiroideo papilar	30,43
Carcinoma papilar	RAS	Proteína G de membrana	40
Carcinoma papilar	Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1 (NTRK1)	Receptor tirosina quinasa	41,43

Chiganer G, Ghersevich S, Sánchez A, Novelli JL. Biología Molecular en el cáncer de tiroides. Rev Med Rosario. 2011;77:147-56.<sup>45</sup>

## CONCLUSIONES

En los últimos años, el descubrimiento de las bases moleculares del cáncer de tiroides ha generado la posibilidad de contar con nuevos marcadores genéticos, no

solo para el diagnóstico, sino para el tratamiento del cáncer de tiroides, sobre todo, en las lesiones en que la citología no pueda realizar un diagnóstico certero.

La vía de señalización de las quinasas constituye uno de los objetivos de mayor probabilidad. La mayoría de estos marcadores se encuentran aún en fase experimental, con resultados alentadores, pero no del todo uniformes, pero que probablemente pasarán a formar parte de nuevos protocolos para el diagnóstico, con fines terapéuticos y hasta para la estratificación de los riesgos posoperatorios. En un futuro no lejano podrán incluirse en la práctica de la clínica habitual, para así mejorar el diagnóstico del nódulo tiroideo y lograr un seguimiento más estricto en los pacientes que presenten alguna mutación genética.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González AR, Restrepo GL, Alzate MC, Vélez A, Gutiérrez RJ. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. *Latreia*. 2013;26:197-206.
2. Pineda P, Osorio F. Cáncer diferenciado de tiroides, de la biología molecular a la clínica. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2011;22:205-10.
3. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111:508-16.
4. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:216-22.
5. 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;96:3390-7.
6. Xinying Li, Zhiming W, Jianming L, Cane T, Chaojun Duan and CL. Proteomic analysis of differentially expressed proteins in normal human thyroid cells transfected with PFP. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19:681-94.
7. Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802:396-405.
8. Lovly CM, Dahlman KB, Fohn LE, Su Z, Dias-Santagata D, Hicks DJ, et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS One*. 2012;7:353-9.
9. Zafon C, Obliols G. Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:176-86.
10. Fernandez J, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, Repaci A, Vicennati V, et al. Clinical Significance of BRAF Mutation in Thyroid Papillary Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:919-25.

11. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, et al. The BRAFV600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4390-8.
12. 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 Braf V600E mutation status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:658-64.
13. O'Neill CJ, Bullock M, Chou A, Sidhu SB, Delbridge LW, Robinson BG, et al. BRAF V600E mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring reoperative surgery in patient with papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2010;148:1139-45.
14. 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.
15. Romitti M, Ceolin L, Siqueira DR, Ferreira CV, Wajner SM, Maia AL. Signaling pathways in follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Int J Oncol.* 2013;42:19-20.
16. Schulten HJ, Salama S, Al-Ahmadi A, Al-Mansouri Z, Mirza Z, Al-Ghamdi K, et al. Comprehensive survey of HRAS, KRAS, and NRAS mutations in proliferative thyroid lesions from an ethnically diverse population. *Anticancer Res.* 2013;33:4779-84.
17. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS Mutations in Thyroid Cancer. *Oncologist.* 2013;18:926-32.
18. Hershman JM. Mutations of the RAS Oncogene are Found in Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma. *Clin Thyroidol.* 2013;25:170-1.
19. Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, Yoshihara M, Matsukuma S, Sakuma Y, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid.* 2012;22:683-9.
20. McFadden DG, Vernon A, Santiago PM, Martinez-McFaline R, Bhutkar A, Crowley DM, et al. P53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a Braf-mutant mouse model of papillary thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;109:61-70.
21. Hasbek Z, Turgut B, Erselcan T. P53 antibody: is it an indicator of differentiated thyroid cancer? *Ann Nucl Med.* 2014;281:42-6.
22. Shahedian B, Shi Y, Zou M, Farid NR. Thyroid carcinoma is characterized by genomic instability: evidence from p53 mutations. *Mol Genet Metab.* 2001;72:155-63.
23. Debolina Ray, Matthew T. Balmer and Susannah Gal. The Functionality of p53 in Thyroid Cancer. *Medical Oncology.* 2011;29(2):734-41.
24. Rogounovitch I, Saenko A, Ashizawa K, Sedliarou A, Namba H, Abrosimov Y, et al. TP53 codon 72 polymorphism in radiation-associated human papillary thyroid cancer. *Oncology Reports.* 2006;15:949-56.

25. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T. Over expression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:375-81.
26. Messina L, Sanfilippo M, Vella V, Pandini G, Vigneri P, Nicolosi L, et al. Reactivation of p53 mutants by prima-1 [corrected] in thyroid cancer cells. *Int J Cancer.* 2012;15;130:2259-70.
27. Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, Hatch M, Zurnadzy LY, et al. RET/PTC and PAX8/PPARG chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer.* 2013;119:1792-9.
28. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4725-9.
29. Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2014;120(13):1920-31.
30. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;87:1941-6.
31. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:245-62.
32. Melillo R, Santoro M, Vecchio G. Differential diagnosis of thyroid nodules using fine-needle aspiration cytology and oncogene mutation screening: are we ready? *Medicine Reports.* 2010;2(62):1-4.
33. Falchetti A, Franceschelli F, Marini F, Tanini A, Brandi M. Thyroid Cancer: current molecular perspectives. *J Oncol.* 2010;35:167-9.
34. Koenig RJ. Detection of the PAX8-PPARG Fusion Protein in Thyroid Tumors. *Clinical Chemistry.* 2010;56(3):331-3.
35. Norman Eberhardt L, Stefan Grebe KG, McIver B, Honey Reddi V. The Role of the PAX8/PPARG Fusion Oncogene in the Pathogenesis of Follicular Thyroid Cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321:50-6.
36. Au AY, McBride C, Wilhelm KG Jr., Koenig RJ, Speller B, Cheung L, et al. PAX8-peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) disrupts normal PAX8 or PPARG transcriptional function and stimulates follicular thyroid cell growth. *Endocrinology.* 2006;147:367-76.
37. Yip L, Kebebew E, Milas M, Carty E, Fahey J, Parangi S, et al. Summary statement: Utility of molecular marker testing in thyroid cancer. *Surgery.* 2010;148:1313-5.
38. Xing J, Liu R, Xing M, Trink B. The Braf T1799 a mutation confers sensitivity of thyroid cancer cells to the BrafV600E inhibitor PLX4032 (rG7204) *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2011;404:958-62.

39. McLeod D. Current concepts and future directions in differentiated thyroid cancer. Clin Biochem Rev. 2010;31:9-19.
40. Williams M. Integration of biomarkers including molecular targeted therapies in head and neck cancer. Head Neck Pathol. 2010;4:62-9.
41. Moses W, Weng J, Sansano I. Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. World J Surg. 2010;34:2589-94.
42. Ruggeri R, Campennì A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is new on thyroid cancer biomarkers. Biom Insights. 2008;3:237-52.
43. Giusti F, Falchetti A, Franceschelli F, Marini F, Tanini A, Brandi M. Thyroid Cancer: current molecular perspectives. J Oncol. 2010;35:167-9.
44. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark H, Duh Y, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. Ann Surg. 2007;246:466-71.
45. Chiganer G, Ghersevich S, Sánchez A, Novelli JL. Biología Molecular en el cáncer de tiroides. Rev Med Rosario. 2011;77:147-56.

Recibido: 1º de marzo de 2014.

Aprobado: 29 de junio de 2014.

*María Teresa Marrero Rodríguez.* Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [mariat.marrero@infomed.sld.cu](mailto:mariat.marrero@infomed.sld.cu)