

Conceptualizando VII: Papel de la glucosa y la ^{18}F -FDG en tumores malignos, con enfoque en cáncer de tiroides (Parte I)

Luis Felipe Colmener¹, María Bastianello¹, Enrique Estrada¹.

1 - Grupo Conceptualizando, internacional multi-institucional.

Introducción

El cáncer de tiroides es el tumor maligno más común en los pacientes endocrinológicos. En las áreas no relacionadas con antecedentes de lluvia radiactiva, la incidencia anual oscila entre 2,0 a 3,8 casos / 100.000 habitantes en mujeres y 1,2 a 2,6/100.000 en los hombres⁽¹⁾.

Los pacientes que han recibido radiación durante la lactancia y la niñez para tratar afecciones benignas de cabeza y cuello, tales como hipertrofia del timo, acné, hipertrofia amigdalina o adenoidea, corren un riesgo más elevado de sufrir de cáncer y otras anomalías tiroideas. En este grupo de pacientes, las neoplasias malignas tiroideas comienzan a aparecer aproximadamente desde los 5 años después de la radiación hasta 20 años o más después de ésta⁽²⁾. La exposición a la radiación como consecuencia de precipitación radiactiva también se ha relacionado con un riesgo elevado de presentar cáncer de la tiroides, especialmente en los niños^(3,4). Otros factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de la tiroides son los siguientes⁽⁵⁾:

- Antecedentes de bocio.
- Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.
- Género femenino.
- Pertenecer a una etnia asiática.

Las neoplasias tiroideas más comunes derivan de las células foliculares, donde el carcinoma diferenciado de tiroides es la neoplasia más frecuente; de ésta forman parte el carcinoma papilar de tiroides (el cual representa más del 85% de los casos) y el folicular (que abarca un 15%). Por otra parte, pueden derivarse neoplasias de células parafoliculares (células c) dando lugar al carcinoma medular de tiroides .

Los carcinomas de tiroides muestran gran diversidad, desde los tumores bien diferenciados con un curso indolente, a los carcinomas dediferenciados (anaplásicos), asociados a un mal pronóstico.

Los tumores bien diferenciados, representados por el papilar o folicular, incluyendo los carcinomas de células de Hürtle, son considerados una variante folicular. Todos ellos derivan de las células foliculares tiroideas y poseen una conducta biológica muy similar, con un curso clínico por lo general poco agresivo⁽⁶⁾. Los carcinomas de células de Hürtle son más agresivos que los foliculares, no captan el yodo ni responden a la supresión tiroidea, aunque son productores de tiroglobulina (TGB).

El diagnóstico histológico de los carcinomas diferenciados de tiroides se basa en la morfología nuclear en el caso de los papilares y foliculares, así como en el hallazgo de invasión capsular y vascular⁽⁷⁾. Si bien ocho de cada diez neoplasias malignas son carcinomas bien diferenciados asociados a excelente pronóstico, como ya se ha visto también existen variedades que exhiben un comportamiento distinto y que requieren ser reconocidas (tabla 1).

Tabla 1. Variantes del carcinoma papilar y folicular de tiroides

	Variante	Pronóstico	Comportamiento clínico
Papilar	Esclerosante difuso	MA	Mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia; algunos pacientes pueden presentar evidencia clínica de enfermedad autoinmune.
	Folicular difuso	MA	Metástasis a ganglios linfáticos (90%), pulmonares (75%) y hueso (25%), pero responde bien al yodo radioactivo.
	Células altas	MA	Suelen ser tumores grandes (>5 cm) y frecuentemente muestran necrosis, mitosis y extensión extratiroidea.
	Células columnares	MA	Mayor proporción de extensión extratiroidea. Los tumores encapsulados parecen tener menor potencial metastatizante.
	Trabecular	MA	Es considerado un patrón “pobremente diferenciado”.
	Desdiferenciado (carcinoma poco diferenciado / indiferenciado con componente de carcinoma papilar).	MA	El componente menos diferenciado puede presentarse en las recurrencias o metástasis. El pronóstico está determinado por el tumor de alto grado.
	Encapsulado	MP	12 a 38% de los pacientes presentan metástasis a ganglios linfáticos.
	Micro-carcinoma papilar	MP	Esporádicamente se asocia a metástasis ganglionares y a distancia. Se ha sugerido que los microcarcinomas que metastatizan difieren de los microcarcinomas habituales en la expresión de Ciclina D1 y p27.
	Folicular sólido	PS	Algunos autores asocian esta variante con un comportamiento clínico agresivo y mayor frecuencia de metástasis a distancia.
	De células oxifílicas	PS	
	Con estroma similar a fascitis nodular	PS	
	Macro-folicular	PS	
	Folicular sólido	PS	
	Similar a tumor de Warthin	PS	
Folicular	Cribiforme - morular	PS	
	Con estroma lipomatoso	PS	
	Mínimamente invasor		Presentan sobrevida similar a la del carcinoma papilar.
	Ampliamente invasor		Su comportamiento es agresivo.
	Oncocítico		Representa 3 a 4% de los tumores malignos de tiroides, Se asocia con metástasis a ganglios regionales (30%) y ocasionalmente a distancia (pulmón y hueso).

Pronóstico comparado con el carcinoma papilar y folicular habitual. MA= más agresivo; MP= mejor pronóstico; PS= pronóstico similar. Tomado de ref. 7.

El manejo de los pacientes con sospecha de cáncer de tiroides se basa en el análisis de muestras de tejido por biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) y estudios por citología (Bethesda); este procedimiento puede confirmar la presencia de la enfermedad y así adoptar las conductas necesarias para su estadificación y tratamiento.

El tratamiento inicial del cáncer tiroideo consiste en la tiroidectomía total más vaciamiento central; posteriormente, dependiendo de su estadificación por TNM y otros factores como la existencia o no de compromiso vascular, capsular, ganglionar, multilobar, metástasis a distancia se define si es de riesgo bajo o alto para recaídas y si se deben consolidar con ¹³¹I. La indicación de la ablación con ¹³¹I dependerá del riesgo de recaída pero actualmente existe consenso internacional relativamente extendido en considerar esta como rutina luego de la tiroidectomía.

En cuanto al seguimiento, dependiendo del caso existen diferentes estrategias como valor sérico de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), TGB, anticuerpos antitiroglobulina, ecografía de cuello y rastreo corporal con ¹³¹I. En la mayoría de los pacientes, este seguimiento permite identificar la recurrencia para el tratamiento posterior, ya sea quirúrgico y/o con yodo radiactivo. Un 50% de los pacientes con recurrencia la presentan dentro de los primeros 2 años, pero puede haber recurrencias tardías; se calcula que el 15-20% de los pacientes con cáncer de tiroides desarrollan metástasis⁽⁶⁾.

Dado que la mayoría de los pacientes se presentan en una etapa temprana de la enfermedad, después de la tiroidectomía y tratamiento ablativo con ¹³¹I es posible lograr una supervivencia de más de 10 años en un 80% de los casos^(8,9). Sin embargo, aproximadamente un 20% presenta recidiva tumoral, la cual en un 10% de los casos es en la zona cervical (lecho tiroideo o ganglios cervicales) y en otro 10%, por metástasis a distancia. El carcinoma diferenciado de tiroides metastatiza fundamentalmente a ganglios, pulmón, hueso y con menos frecuencia involucra cerebro, hígado y piel. La incidencia de metástasis ganglionares es mayor en la variedad papilar, pero en la variedad de células de Hürtle la frecuencia de localizaciones a distancia alcanza una tercera parte de los casos⁽¹⁰⁾. Por tanto, el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares regionales o a distancia varía considerablemente con el tipo histológico.

Sabemos que el incremento de la TGB en sangre representa generalmente recurrencia de la enfermedad, con una sensibilidad de 91% y una especificidad 99% cuando la dosificación es precedida por liberación de la TSH por cualquier método^(11,12). Efectivamente, es importante que, dentro del esquema de seguimiento, la primera dosificación de TGB se realice suspendiendo la terapia de reemplazo tiroideo o con administración de TSH recombinante; se recomienda la primera dosificación en estas

condiciones al primer año de la consolidación terapéutica inicial con ^{131}I . Si dentro de los primeros 6 meses de seguimiento luego de la dosis ablativa se detecta una TGB suprimida positiva, o sea mayor de 2 ng / mL, debe pesquisar recurrence tumoral.

Un tercio de los pacientes que recidiva lo hace a los 10 años del tratamiento inicial, por lo que el seguimiento debe ser de por vida; es un seguimiento interdisciplinario en estrecha colaboración entre endocrinólogos, especialistas en medicina nuclear y cirujanos, entre otros⁽¹²⁾. Esto implica que la prevalencia de los pacientes bajo vigilancia para cáncer recurrente es alta, con una población de 200.000 estimada en Europa⁽¹³⁾.

La gammagrafía con ^{131}I no consigue detectar las recidivas tumorales en 50-80% de los pacientes con carcinoma papilar y en 64-67% de los pacientes con carcinoma folicular^(14,15), ya sea por la escasa captación de ^{131}I o por el pequeño volumen tumoral. Por otra parte, el cáncer de tiroides compromete fundamentalmente los ganglios cervicales, los que representan asiento del 85% de las recidivas y no presentan gran avidéz por el yodo radioactivo. En el 10-15% de los pacientes que recidiva, una gammagrafía de rastreo corporal con ^{131}I de cuerpo entero es negativa⁽¹¹⁾. Se sabe que la terapia con ^{131}I posee eficacia variable y se asocia con efectos secundarios como el hipotiroidismo (constante) y los derivados de la radiación (en general aleatorios)⁽¹⁶⁾. Además, el aumento de los niveles de TSH endógena necesario para la terapia con ^{131}I puede estimular el crecimiento tumoral^(17,18); esta es una indicación para utilizar TSH recombinante (TSH.rh).

Importancia de la diferenciación y dediferenciación en el cáncer de tiroides

El poder determinar el grado de diferenciación celular está asociado con su capacidad de proliferación. Las células mal diferenciadas son altamente proliferativas, mientras que las células bien diferenciadas suelen proliferar a una tasa muy lenta. Los cánceres agresivos con frecuencia se caracterizan por células mal diferenciadas, mientras que los menos agresivos tienden a contener células moderadamente o bien diferenciadas⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Entendemos por diferenciación celular el proceso mediante el cual, durante el desarrollo de un organismo pluricelular, como el de los seres humanos, una célula embrionaria no especializada desarrolla modificaciones citológicas hasta adquirir las características estructurales y funcionales de una célula especializada^(22,23). La morfología de las células cambia dramáticamente durante la diferenciación, pero el material genético (o genoma) permanece inalterable, con algunas excepciones. Este proceso es controlado a través de la interacción entre los genes de la célula y su medio ambiente, químico y físico.

La no diferenciación, dediferenciación o anaplasia, se define como la escasa o nula diferenciación de las células que componen un tumor. Podría decirse que es la sustitución de una célula adulta madura por una inmadura pero de la misma línea embrionaria. Un tumor anaplásico es aquel cuyas células están poco diferenciadas o se han dediferenciado, lo cual indica en general que ha perdido sus características genéticas de comportamiento, cobrando la capacidad de proliferar excesivamente y extenderse localmente a los tejidos vecinos y diseminarse a distancia a otros órganos⁽¹⁾. Se considera que mientras más voluminoso y menos diferenciado sea un tumor, más probabilidades tiene de producir metástasis⁽¹⁹⁻²¹⁾; se prefiere utilizar el término dediferenciado o no diferenciado al de anaplásico.

El proceso normal consiste en que una célula madre en el proceso de diferenciación da origen a dos células hijas, mientras que las células que están dejando de ser diferenciadas, comienzan a cambiar el patrón de reproducción. En efecto, una célula madre puede dar origen a tres o más células hijas, cuando lo normal es que cada célula tenga una división bipolar y no multipolar. Por tal motivo, las células bien diferenciadas se multiplican más lentamente, siguiendo un patrón ordenado de crecimiento. De la misma manera, tienen una propiedad llamada inhibición del crecimiento por contacto, la cual se pierde en las células no diferenciadas. Las células que empiezan a dediferenciarse, pierden el patrón de crecimiento controlado y lo hacen de manera desordenada. Las células bien diferenciadas siguen una guía de contacto, mientras en las no diferenciadas se pierde esta guía de contacto⁽²⁴⁾.

Muchos pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) evolucionan de forma favorable, basado en sus factores de riesgo, niveles de TGB sérica y gammagrafías (rastreo) con ^{131}I . Se consideran libres de enfermedad los pacientes de bajo riesgo que al año presentan TGB liberada negativa, o los de alto riesgo que a los dos años consecutivos presentan TGB liberada negativa y rastreo con ^{131}I negativo.

Existe una serie de situaciones que complican el seguimiento del cáncer de tiroides con TGB y rastreo con ^{131}I , a saber:

- Pacientes que tienen TGB detectable sin que exista captación de ^{131}I ni siquiera a dosis terapéuticas⁽²⁵⁾
- Pacientes que tienen ocasionalmente TGB detectable estando libres de enfermedad por la clínica y otros métodos⁽²⁶⁾
- Pacientes que tienen TGB indetectable y sin embargo presentan enfermedad metastásica⁽²⁷⁾
- La presencia de anticuerpos antitiroglobulina se puede detectar en un 10% de la población normal y hasta en un 30% de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides; la TGB como marcador tumoral pierde

validez ante la presencia de estos anticuerpos.

En todos estos casos, es importante intentar detectar la localización del tejido metastásico, porque ello condicionará la actitud terapéutica. La primera situación (TGB positiva con rastreo de ^{131}I negativo), es la más frecuente en la práctica clínica (13% de los casos de CDT).

En el polo opuesto, el carcinoma desdiferenciado de tiroides proporciona escasas pistas en cuanto a su histogénesis y se asemeja a un sarcoma de alto grado o carcinoma pobremente diferenciado. Cuando son de células pequeñas, hay que diferenciarlos de los linfomas⁽²⁸⁾. La mayoría de estos pacientes con carcinoma desdiferenciado de tiroides fallecen por progresión de la enfermedad en cuestión de semanas o meses desde el momento del diagnóstico⁽²⁹⁾.

Entre estos dos extremos, existe un grupo de pronóstico intermedio llamado carcinoma poco diferenciado de tiroides (PDTC), actualmente fuente de controversia⁽³⁰⁾. La OMS define como carcinoma pobremente diferenciado o poco diferenciado a la neoplasia folicular con evidencia limitada de diferenciación folicular, ocupando un espacio morfológico y de comportamiento en una zona intermedia entre los carcinomas diferenciados (folicular y papilar) y los desdiferenciados. Se hace énfasis en la coexistencia de los patrones insular, trabecular y sólido. Este tipo de tumor no estaba incluido en las clasificaciones previas⁽³¹⁾. Algunos autores han propuesto el uso de elementos arquitectónicos tales como la solidez o el patrón de crecimiento trabecular (que defienden los patólogos japoneses), mientras que otros proponen un sistema de clasificación basado en elementos de proliferación (es decir, atipia nuclear, mitosis y necrosis) para establecer el diagnóstico de PDTC^(32,33).

Varios estudios bioquímicos han caracterizado estas modificaciones celulares demostrando disminución de la expresión del mRNA del simportador Na^+/I^- (NIS), del mRNA, de la peroxidasa tiroidea y de la pendrina. A medida que se desdiferencia el tumor, estas alteraciones se hacen más evidentes hasta que los tirocitos dejan de captar yodo⁽³⁴⁾.

Asimismo, durante la desdiferenciación celular aumenta la expresión del gen Glut-1^(35,36) y se sobreexpresa la hexoquinasa citoplasmática⁽³⁸⁾, factores asociados a la captación de glucosa por las células tiroideas y las células tumorales en general. En menor medida, está disminuida la expresión mRNA de la TGB mientras que en la mayoría de los CDT persiste la expresión de los receptores de TSH, que también estimula la captación de glucosa y la actividad glicolítica celular^(37,38).

Transportadores de yodo (NIS)

Hasta ahora, la batería terapéutica y diagnóstica de que disponemos actualmente no es suficiente para el manejo del cáncer de tiroides en todas sus modalidades, ya que detrás de los diferentes comportamientos clínicos existen variables metabólicas y genómicas que estamos conociendo y que están pautando el desarrollo de la enfermedad.

En la actualidad, sabemos que los tumores de tiroides diferenciados pueden desarrollar avidez por la glucosa y perder la del yodo, lo que se explica por cambios genéticos relacionados a los transportadores de membrana. Actualmente aún no sabemos cómo o por qué ocurren esos cambios, pero sí entendemos el valor de las proteínas encargadas del transporte de la glucosa (GLUT) y del yodo (NIS)⁽³⁹⁾.

La naturaleza molecular y las características del transportador de yoduro no fue claramente definido hasta 1996, cuando se produjo un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología de la tiroides después de la clonación del gen que codifica la proteína responsable del transporte de yoduro en las células^(40,41). El simportador Na^+/I^- (NIS) es una proteína intrínseca de la membrana plasmática que cataliza el transporte activo de I^- en la tiroides, la glándula mamaria lactante, el estómago y las glándulas salivales. Por lo tanto, NIS es un simportador, dado que transporta ambos sustratos (Na^+ y I^-) simultáneamente y en la misma dirección. La fuerza electromotriz del transporte de I^- catalizado por NIS está dada por el gradiente de concentración de Na^+ (gradiente dirigido hacia el interior de la célula) generado por la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPasa}$. El tiocianato y el perclorato son inhibidores competitivos específicos de la acumulación de I^- catalizada por NIS⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Niveles bajos de expresión NIS se han detectado en la próstata, ovarios, suprarrenales, pulmón y corazón. Por el contrario, el gen NIS no se ha detectado en el colon, fibroblastos orbitales o la mucosa nasofaríngea⁽⁴⁵⁾. Mientras que se desconoce el papel funcional de los sistemas de transporte de I^- en la mucosa gástrica y las glándulas salivales, el sistema de transporte en la glándula mamaria lactante posee un claro significado fisiológico: cataliza la transferencia de I^- hacia la leche, colocando de esta manera el anión a disposición del lactante, quien puede entonces sintetizar sus propias hormonas tiroideas⁽⁴⁶⁾.

La presencia de NIS en la tiroides se aprovecha rutinariamente para la visualización diagnóstica de la glándula por gammagrafía y para la terapia de patologías tiroideas. Los rápidos avances realizados en la investigación de NIS, enfocados en la determinación del mecanismo de transporte de yoduro dependiente de sodio, ofrecen la posibilidad de aplicaciones médicas de gran alcance, más allá de los padecimientos tiroideos, en áreas tales como el cáncer mamario y otras neoplasias⁽⁴⁷⁾.

Los datos actualmente disponibles demuestran que una disminución o pérdida de la expresión genética NIS puede tener un papel deficiente en la concentración de yodo por carcinomas de tiroides, tanto en los tumores primarios como metastásicos⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Min et al.⁽⁵²⁾ estudiaron la relación entre la expresión de NIS en las lesiones primarias con ganglios linfáticos y la captación del ^{131}I en las lesiones recurrentes de CDT. Ellos concluyen que la tinción inmunohistoquímica NIS mostró un alto valor predictivo positivo para captación de yodo. En la inmunohistoquímica, la tinción positiva de NIS en las lesiones primarias con ganglios linfáticos comprometidos puede predecir la acumulación y la eficacia de la terapia con ^{131}I en las lesiones

recurrentes⁽⁵²⁾. Otros trabajos concluyen que la pérdida de captación de ^{131}I en las recidivas depende no sólo de una disminución en el gen NIS, sino también de una reducción en las moléculas que regulan el metabolismo intracelular⁽⁵³⁾. La alta expresión del gen GLUT-1 apoya el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con marcadores específicos en el manejo clínico de los cánceres, aunque en la tiroides ello ocurre en los desdiferenciados, no así en el CDT (fig. 1).

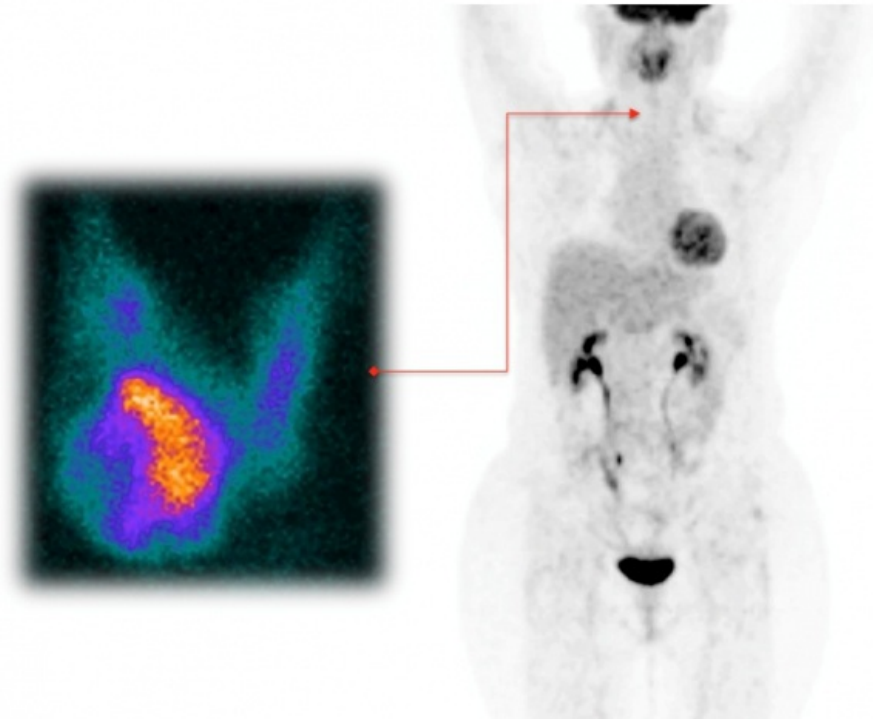


Figura 1. La imagen gammagráfica de tiroides con 99mTc (izquierda) muestra un gran nódulo hipocaptante a nivel del lóbulo inferior derecho; la BACAF mostró carcinoma folicular diferenciado. La imagen PET con 18F-FDG del mismo paciente (derecha) no muestra captación en la tiroides, lo cual representa un comportamiento frecuente de este tipo de tumor frente a la glucosa mientras se mantiene la diferenciación.

Con relación a la expresión de NIS en las metástasis y el cáncer primario, Park et al.⁽⁵⁴⁾ investigaron los niveles de ARNm de NIS en 7 pares de ganglios linfáticos metastásicos; 2 de las 6 metástasis ganglionares no expresaban ARNm de NIS y los niveles de los 4 ganglios restantes fueron más bajos que los del tumor primario. Arturi et al.⁽⁵⁵⁾ informaron la existencia de un punto de análisis de transferencia, que a pesar de la expresión ARNm de NIS se detectó tanto en el tumor primario como en las metástasis de ganglios linfáticos, aunque la expresión de NIS fue menor en el tejido metastásico que en el tumor primario.

Conclusiones

El CDT presenta muy buen pronóstico, pero el adecuado seguimiento y control es fundamental para la supervivencia. Es importante tomar en cuenta que existen variedades de cáncer de tiroides con diferente comportamiento y que por lo tanto pueden alterar el pronóstico del paciente.

La importancia de identificar inmunogenéticamente la diferenciación y desdiferenciación de un CDT es fundamental para optimizar el manejo clínico. La identificación de un PDTC puede estar relacionada con el momento cuando está ocurriendo la transición hacia un carcinoma desdiferenciado.

La TSH recombinante es hoy un apoyo clínico para el seguimiento diagnóstico y la administración terapéutica de yodo radioactivo en el cáncer diferenciado de tiroides. El valor del radioyodo se pone en juego en pacientes con CDT que presentan recidivas. Debemos entender que en esta fase de la enfermedad, los cambios metabólicos son inminentes y que esto debe ser correlacionado con otros marcadores para la mejor efectividad del yodo radioactivo.

El valor de la relación GLUT y NIS ha demostrado los diferentes comportamientos del cáncer de tiroides; este puede determinar el grado de diferenciación y desdiferenciación. La determinación de los niveles de expresión de NIS podría utilizarse para optimizar el tratamiento del paciente con TDC. El descubrimiento de los receptores NIS ha permitido entender mejor la evolución de la enfermedad y proponer alternativas con relación a nuevos tratamientos de otros cánceres.

Agradecimientos

Dr. Sergio Zúñiga. Cirujano de cabeza y cuello (Colombia).

Dr. José Luis Torres. Médico endocrinólogo (Colombia).

Referencias

01. Nagataki S, Nystrom E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12:889-896.
02. Carling T, Udelsman R: Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vols. 1 & 2. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 1663-82. □
03. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al.: Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 352 (9130): 763-6, 1998.
04. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al.: A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst* 98 (13): 897-903, 2006.
05. Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, et al.: Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer* 93 (5): 745-50, 2001.
06. Ferrer García JC, Merino Torres JF, Ponce Marco JL, Piñón Sellés F. Metástasis poco habituales del carcinoma diferenciado de tiroides. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 579-582.
07. Cano Valdez, Aspectos Histológicos del Cáncer Diferenciado de la Tiroides. *Cancerología* 4 (2009): 73-83
08. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70:511-518.
09. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9:421-427.
10. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996;172:692-4.
11. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:249-252.
12. Duren, M., Siperstein, A.E., Shen, W., Duh, Q.Y., Morita, E., Clark, O.H.: Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 126:13, 1999
13. Lind P, Kumnig M, Heinisch I, Mikosch P, Gallwitsch ... Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002;12:903-907
14. Galloway RJ, Smallridge RC. Imaging in thyroid cancer. *Endo- crinol Metab Clin North Am*. 1996;25:93-113.
15. Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avra- ham A, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metasta- tic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1994;35:257- 62.
16. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997;7:613-619
17. Hard G. C. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, 106: 427-436, 1998
18. Williams ED. Mechanisms and pathogenesis of thyroid cancer in animals and man. *Mutation Res*. 1995;333:123-129.
19. Merck Manual of Medical Information website. Available at: http://www.merck.com/mrkshared/mmanual_home/contents.jsp . Accessed March 25, 2003. Consultado 2011
20. Defining cancer. National Cancer Institute website. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer> . Accessed August 1, 2008. Consultado 2011.
21. Detailed guide. American Cancer Society website. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_3x.asp?dt=72 . Accessed August 1, 2008. Consultado 2011.
22. Fuster V, Ross R, Topol EJ. Atherosclerosis y enfermedad arterial coronaria. Springer Science & Business,

1997, pp. 434.

23. Darmell J, Lodish H, Baltimore D. Molecular cell biology. New York: Freeman; 1986:987-1035.
24. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional compendio 7a edición, Elsevier, 2007. Pág. 170, 180.
25. Schlumberger M, Arcangeli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-rays. *J Nucl Med*. 1988;29:1790-4.
26. Black EG, Cassoni A, Gimlette TM, Harmer CL, Maisey MN, Oates GD, et al. Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *Lancet*. 1981;2:443-5.
27. Grant S, Luttrell B, Reeve T, Wiseman J, Wilmshurst E, Stiel J, et al. Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastatic disease secondary to differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1984;54:1625-8.
28. Hamburger JI, Miler JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1993; 99:685-693.
29. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: Rosai J, Sobin LH, eds. *Atlas of Tumor Pathology*. Vol 5. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992:161-182.
30. Rosai J. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid: introduction to the issue, its landmarks, and clinical impact. *Endocr Pathol*. 2004;15:293-296.
31. Xavier Matias-Guiu, José Cameselle-Teijeiro Clasificación de la OMS de cáncer de tiroides (2004)
32. Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1902-1908.
33. Sakamoto A. Definition of poorly differentiated carcinoma of the thyroid: the Japanese experience. *Endocr Pathol*. 2004;15:307-311.
34. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, y col. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3228-34
35. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, y col. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid*. 2002 Sep;12(9):747-54.
36. Matsuzaki K, Segade F, Matsuzaki U, y col. Differential expression of glucose transporters in normal and pathologic thyroid tissue. *Thyroid*. 2004 Oct;14(10):806-12
37. Hooft L, van der Veldt AA, van Diest PJ, y col. [18F]fluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase I expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):328-34
38. Matsuzaki K, Segade F, Wong M, y col. Glucose transporters in the thyroid. *Thyroid*. 2005 Jun;15(6):545-50
39. Maier A, T Asano, Volker A, E Boles, Fuhrmann GF (2002). "Caracterización del transporte de glucosa en *Saccharomyces cerevisiae* con vesículas de membrana plasmática (contratransporte) y células intactas (la captación inicial) con un solo Hxt1, Hxt2, Hxt3, Hxt4, Hxt6, Hxt7 o GAL2 transportistas" *La investigación FEMS levadura* 2 (4):. 539 - . 550 DOI : 10.1111/j.1567-1364.2002.tb00121.x . PMID 12702270 .
40. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:485-60.
41. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45.
42. Bagchi N, Fawcett DM. Role of sodium ion in active transport of iodide by cultured thyroid cells. *Biochim Biophys Acta*. 1973 Aug 22;318(2):235-251
43. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1154:65-82.
44. Eskyari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, y Carrasco N Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem* 1997; 272: 27230- 27238.
45. Filetti S, Bidart J-M, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:443-457.
46. Brown-Grant K Extra thyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol Rev* 1961; 41: 189-213
47. De la Vieja, Dohán, Ginter et al. LA SAGA DEL TRANSPORTADOR DE YODURO (NIS): DE SU IDENTIFICACIÓN MOLECULAR A SU PAPEL CLÍNICO EN EL CÁNCER. *Mensaje Bioquímico*, Vol XXVI. Depto Bioquímica, Fac Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd Universitaria, México, DF, MÉXICO. (2002).

48. Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J & Kohrle J. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in non transformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1997 240 832-838.
49. Smanik PA, Ryu K-Y, Theil KS, Mazzaferri EL & Jhiang SM. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology* 1997 138 3555-3558.
50. Arturi F, Russo D, Schlumberger M, DuVillard JA, Caillou B, Vigneri P, Wicker R, Chiefari E, Suarez HG & Filetti S. Iodide symporter gene expression in human thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 2493 - 2496.
51. Schmutzler C & Kohrle J. Implications of the molecular characterization of the sodium-iodide symporter (NIS). *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1998 106 (Suppl 3) S1-S9.
52. Min JJ, Chung JK, Lee Y, Jeong J, Lee D, Jang J, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2001;28:639-45.
53. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Rugge M. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake. *Clin Endocrinol* 2008;68:108-16.
54. Park HJ, Kim JY, Park KY, Gong G, Hong SJ, Ahn IM. Expressions of human sodium iodide symporter mRNA in primary and metastatic papillary thyroidcarcinoma. *Thyroid*. 2000;10:211-217. -
55. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Schlumberger M, Filetti S. Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2000;143:623-7.