

ASPECTOS GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES, UNA REVISIÓN ACTUALIZADA

Genetic and immunological aspects of papillary thyroid cancer, an updated review

David Lemoine¹, Herlinda Monsalve¹, Andrés Sánchez^{2,3}, Marlon Múnera²

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de tiroides se considera uno de los que ha tenido mayor aumento en su prevalencia en las últimas décadas. Se sabe que las mutaciones puntuales en los genes BRAF y RAS como en la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), aunque se presentan en bajas frecuencias, se asocian con el desarrollo de este tipo de cáncer. A nivel de RAS, se considera que las mutaciones se dan al menos en el 45% de los pacientes. La tumorigénesis durante el desarrollo del cáncer tiroideo es el resultado de la inestabilidad genómica, en el que las células pierden su capacidad de diferenciarse y madurar completamente. Esto sucede en varios pasos que permiten la proliferación de células mutadas y el desarrollo de masa neoplásica. Los aspectos genéticos de este tipo de cáncer así como su fisiopatología son importantes, por eso, en este trabajo se abordan desde una visión molecular y clínica.

Objetivo: brindar una actualización sobre el cáncer de tiroides a nivel genético e inmunológico.

Conclusión. El cáncer de tiroides en los últimos años ha aumentado su frecuencia especialmente del tipo papilar y su variante más común la cual es la variante folicular posterior a la variante papilar convencional. Los estudios del aspecto genético como la interacción del sistema inmunológico y tumoral e histopatológicos han sido esenciales para la comprensión del comportamiento tumoral, y son la base para futuros enfoques de tratamientos y posibles terapias inmunogénicas.

Palabras clave: cáncer; tiroides, mutación, tumor, células.

ABSTRACT

Background. Thyroid cancer is considered one of those that has had the greatest increase in its prevalence in recent decades. It is known that point mutations in the BRAF and RAS genes, as well as in phosphoinositol 3-kinase (PI3K), although they occur in low frequencies, are associated with the development of this type of cancer. At the RAS level, mutations are considered to occur in at least 45% of patients. Tumorigenesis during thyroid cancer development is the result of genomic instability, in which cells lose their ability to fully differentiate and mature. This happens in several steps that allow the proliferation of mutated cells and the development of neoplastic mass. The genetic aspects of this type of cancer as well as its pathophysiology are important, therefore, in this work they are approached from a molecular and clinical perspective.

Objective. To provide an update on thyroid cancer at the genetic and immunological level.

Conclusion. Thyroid cancer in recent years has increased its frequency, especially of the papillary type and its most common variant, which is the follicular variant after the conventional papillary variant. Studies of the genetic aspect such as the interaction of the immune system and tumor and histopathology have been essential for understanding tumor behavior; being the basis for future treatment approaches and possible immunogenic therapies.

Keywords: cancer; thyroid, mutation, tumor, cells.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2022;53(4):157-163

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CT) ha triplicado su incidencia en los últimos años, y el carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el más frecuente entre los tipos de CT². Debido a la prevalencia de patrones histológicos diferentes en el CPT y

perfiles genéticos, se ha convertido objeto de múltiples estudios genéticos^{1,2} para la comprensión de las mutaciones en las células foliculares del tejido tiroideo que predisponen a la aparición de CPT y sus diferentes variables.

Gracias a estudios de caracterización de mutaciones o genes de fusión en tumores de tiroides mediante secuenciación de próxima generación (NGS)³, se sabe que hasta un 70% de las mutaciones dan lugar a la activación de alteraciones somáticas de genes que codifican efectores en la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), incluidas las mutaciones puntuales de BRAF y los genes RAS², al igual que las mutaciones descubiertas en la vía de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), como PTEN, PIK3CA y AKT1, a bajas frecuencias^{2,3}.

Las mutaciones puntuales más comunes son en los genes RAS y BRAFV600, siendo esta última un impulsor oncogénico asociado con comportamientos tumorales agresivos y una mayor mortalidad entre los pacientes con CPT, la cual ocurre en casi el 45% de las CPT^{2,4}. BRAF es un gen que codifica para una proteína quinasa de serina-treonina citoplasmática, que desempeña un papel fundamen-

1. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia.

2. Grupo de investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia.

3. Clinical and Experimental Allergy Group (GACE), IPS University, University of Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Prof. Marlon Múnera. Grupo de Investigación Médica (GINUMED). Corporación Universitaria Rafael Nuñez Claustro 2. San Francisco, Cartagena, Colombia Tel: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 09/08/2022 | Aceptado: 02/09/2022

tal en la vía de señalización de MAPK; la vía de la proteína quinasa es activada en mitocondrias, y se presenta en la mayoría de los CT derivados de las células foliculares. En ella, se da una sustitución *V600E*, que induce la activación de la quinasa de manera constitutiva, provocando la transformación de las células foliculares, lo que la hace la mutación más común y representa más del 90% de todas las mutaciones encontradas en el gen *BRAF*⁴.

Es importante conocer la función de *RAS* y *BRAF* en las diferentes vías de señalización para la comprensión del proceso de carcinogénesis en el CPT; *BRAF* es parte de la familia del protooncogén *RAS*, que codifica una proteína que funciona como traductor de señales de factores de crecimiento celular. *BRAFV600* es la mutación más frecuente en el desarrollo del CPT, el cual es una de las variantes de la familia de *RAS*; este funciona como un componente central de la vía de señalización MAPK altamente conservada (también conocida como vía de señalización celular RAS-RAF-MEK-ERK). La vía MAPK transfiere señales desde la matriz extracelular al núcleo a través de receptores tirosina quinasa (RTK) y juega un papel crítico en la mediación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y supervivencia^{3,4}.

La desregulación de la vía de señalización dependiente de las proteínas de activación mitogénica (MAPK) es un mecanismo fundamental en la oncogénesis del CPT. Este proceso de señalización inicia con la actuación de *RAS* como primer transductor de señal, operando en dos conformaciones, una activa y otra inactiva, de manera secuencial. Mientras que *RAS* desencadena la activación de MAP3 cinasa conocida igualmente como RAF, este permite la activación de MAP2 cinasa o MEK posterior, dando así la activación de MAP cinasa o ERK. Este último tiene la capacidad de translocar al núcleo, y ahí puede fosforilar directamente un gran número de factores de transcripción como c-jun o c-Myc de manera que tendremos la conformación de MAPK con tres cinasas (RAF-MEK-ERK)^{4,5}.

2. BRAFV600E COMO ONCOGÉN EN RELACIÓN CON EL CPT

Inicialmente los genes *RAF* han sido identificados como oncogenes que mutaban en modelos ratones transgénicos, de los cuales se logró identificar tres subgrupos de genes *A-RAF*, *B-RAF* y *RAF-1* (o *C-RAF*)^{4,5}. El interés en los estudios genéticos de este oncogén es determinar cómo surge el reordenamiento cromosómico o sus mutaciones en las células foliculares de tiroides, que a su vez en estas *BRAF* es predominante.

La vía de transducción de señal permite la regulación de expresión de varios genes responsables de la proliferación de celular, activada por factores de crecimiento, hormonas y citoquinas generando fosforilación de *BRAF* que activa

constitutivamente ERK iniciando así un gran número de mecanismos implicados en la carcinogénesis⁴.

Los estudios realizados en la última década asocian la mutación *V600E* en *BRAF* con mal pronóstico², debido a que esta presenta una alta actividad quinasa que genera una inestabilidad genética en el CPT. Esto induce la activación secuencial de alteraciones secundarias en la vía fosfoinositol 3-quinasa-AKT/treonina quinasa (PI3-AKT), lo que induce progresión a un cáncer más agresivo. La desregulación de esta vía sobre todo su implicación en la carcinogénesis de múltiples tumores en el ser humano permitiendo identificar diferentes agentes de esta misma tales como protooncogenes por ende es un hallazgo frecuente en patologías carcinogénicas. Ver activaciones aberrantes de la vía MAPK con más alteración genética específica del CPT⁵.

3. RAS COMO ONCOGÉN EN RELACIÓN CON EL CPT

RAS es un protooncogén que actúa como transductor de señal de receptores de factores de crecimiento. La mutación de *RAS* es uno de los trastornos más prevalentes, ya que afecta a un 30% de los cánceres en el humano^{4,6}. Se han descrito tres tipos de mutaciones de *RAS*: *H-Ras*, *K-Ras* y *N-Ras*. Estas se han encontrado en diversas variables histológicas de carcinoma de tiroides además de ser las primeras en asociarse a las mutaciones predisponentes para el desarrollo de CPT.

Se ha evidenciado gracias a estudios genéticos que la mayoría de las mutaciones oncogénicas de *RAS* ocurren un 85% en la isoforma *K-RAS*, un 11% en la *N-RAS*, y un 4% en la *H-RAS*⁷. *RAS* actúa como interruptor entre dos estados, uno que se presenta el GTP activo y otro con el GDP inactivo. El estado GTP activo tiene más afinidad para impulsar múltiples vías de señalización de crecimiento celular. El funcionamiento como conmutador molecular de *RAS* está equilibrado por dos clases de proteínas activadoras de GTPasa (GAP), que inactivan *RAS* al aumentar su actividad GTPasa, y factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), que catalizan la disociación de GDP⁷.

Cuando esta vía de señalización está alterada, se inhiben genes específicos como *TTF1* (factor de transcripción tiroidea 1) y *PAX8* (*paired box gene-8 protein*), factores esenciales para el desarrollo y diferenciación de las células foliculares de tiroides⁵. Al igual se ha relacionado a estas mutaciones de *RAS* con daño a nivel del ADN, así como alteraciones en la organización de los cromosomas durante la mitosis, formación micronúcleos y amplificación de los centrosomas.

Tanto *BRAF V600E* y *RAS* han sido relacionados directamente con estadios avanzados y del CPT³, aunque en

otros estudios se ha hallado una relación entre mutaciones de estadios tempranos de CPT con *BRAF V600E*. Sin embargo, en diversos tipos de cánceres, se cree que las mutaciones *RAS* ocurren muy temprano dando lugar a la oncogénesis y, por lo tanto, la naturaleza homeostática de la vía probablemente juega un papel central en la determinación de si una célula mutante *RAS* progresa hacia la malignidad⁷. En esta cascada de las quinasas se involucra MEK-ERK, que ayudan al desarrollo de tumores en CT.

4. RESPUESTA INMUNE CONTRA EL CPT

La tumorigénesis durante el desarrollo del cáncer tiroideo es el resultado de la inestabilidad genómica, en la que las células pierden su capacidad de diferenciarse y madurar completamente. Esto sucede en varios pasos que permite la proliferación de células mutadas y el desarrollo de masa neoplásica. Aquí, está implicada una población heterogénea de células que incluyen células cancerosas, células madre cancerosas, células estromales (como fibroblastos, células estromales, mesenquimales, células endoteliales, pericitos) y células inmunes [como linfocitos T y B, células asesinas naturales (NK) y macrófagos asociados a tumores (TAM)]. En estas células, las moléculas producidas (como citocinas, quimiocinas, enzimas y otros factores solubles) y la matriz extracelular constituyen el microambiente tumoral (TME)⁸.

De los resultados de múltiples estudios, hoy, se sabe que la progresión y supervivencia de las células tumorales está dada por la capacidad de evadir la respuesta inmune antitumoral^{2,8}. Las células cancerígenas evaden el sistema inmunitario actuando directamente sobre la vigilancia inmunogénica para dar paso a la inmunoelección, estas células expresan antígenos tumorales sobre su superficie⁹, y normalmente son eliminadas por el sistema inmune. Este proceso de supervivencia celular tiende a desarrollar un número amplio de mutaciones acumuladas que les proporciona la capacidad de variar los antígenos. Esto permite evadir la vigilancia del sistema inmune. Finalmente, la acumulación adicional y progresiva de mutaciones genéticas y la modificación en la TME permiten que el tumor evite por completo la respuesta inmunológica^{8,9}.

Las células estromales juegan un rol importante dentro del microambiente específico, llamado nicho de células madre y se sostiene por diferentes factores solubles⁹ que son secretados por estas células que mantienen el microambiente tumoral para el desarrollo de determinado tumor. Este medio tanto celular como acelular, en el cual las células madre cancerosas se desarrollan, recluta varias células estromales e inmunes para formar y mantener este entorno autosostenido. El grupo heterogéneo de células incluye células cancerosas, células madre cancerosa, células estroma-

les (como fibroblastos, células estromales, mesenquimales, células endoteliales, pericitos), células inmunes (como linfocitos T y B, células asesinas naturales (NK)) y macrófagos asociados a tumores (MAT).

5. CÉLULAS ENDOTELIALES VASCULARES Y LINFÁTICAS

Estas células cumplen un papel muy importante, tanto en el tejido sano como el neoplásico; permiten el soporte del tejido vascular dando inicio a la angiogénesis promovida por células tumorales y endoteliales hasta el punto de permitir la progresión neoplásica acompañada del aumento sostenido de vascularización tisular. Este crecimiento endotelial vascular se ve favorecido por altos niveles de factores solubles tales como el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) que promueve la proliferación vascular, mientras que VEGFC, VEGFD y VEGFR-3 promueven la proliferación de CE linfático^{11,12}. Como las células endoteliales cumplen una función esencial para el mantenimiento y soporte del tejido, las células endoteliales tumorales representan la principal barrera a las células inmunoestimuladoras que se encargan de promover la inmunidad-anti-cáncer. Además, se demostró que los TEC promueven la acumulación de células T reguladoras (Treg) a través de regulación al alza del receptor endotelial linfático y vascular 1 (CLEVER-1); una gran cantidad de macrófagos positivos para CLEVER-1 apoyan la inmunosupresión⁹.

Las células madre multipotentes que se encargan del mantenimiento del tejido sano y la cicatrización de heridas a través de la intervención de varios tipos de células son conocidas como células madre mesenquimales (CMM); estas permiten la liberación de factores de crecimiento epidérmico (EGF), citocinas tales como IL-8, IL-6 y quimiocinas tales como CXCL1/2/12¹² que actúan directamente sobre células cancerosas, aumentan su proliferación generando modificaciones fenotípicas de estas mismas. En otro mecanismo inmunosupresor se demostró que las CMM suprimen tanto la inmunidad adaptativa como la innata al inhibir directamente la proliferación de células T CD4+ y CD8+¹². Cuando las células cancerosas sobreexpresan el factor de crecimiento beta derivado de plaquetas (PDGF- β) tanto en tejidos sanos como neoplásicos por igual, los pericitos derivados de precursores mesenquimales diferenciados forman parte de la población heterogénea que interactúan en el proceso de carcinogénesis. Se ha demostrado que los pericitos inducen la supresión inmune a través de la secreción de varios factores solubles, incluyendo la prostaglandina E2 (PG-E2), el TGF- β y el óxido nítrico. Los pericitos son capaces de regular el tráfico y la modulación de las células T (11). Los pericitos producen factores de crecimiento, quimiocinas, citoquinas y

moléculas de adhesión que regulan el microambiente para evadir la vigilancia inmune. La exposición a citocinas, quimiocinas, enzimas y otros factores solubles induce a que la función específica para el mantenimiento del tejido normal se sobreexpresen tales como la rápida revascularización^{11,12}. Además de sus propiedades antigénicas, los pericitos expresan marcadores de diferenciación, lo cual contribuye a los procesos de metástasis¹¹. Los investigadores han concluido que, tanto la aberrante interacción pericito-célula endotelial como las anomalías en la estructura de los pericitos contribuyen a la angiogénesis del tumor¹³.

Uno de los componentes estromales más abundantes en los tumores sólidos que ayudan a la metástasis y condicionan el microambiente tumoral son los fibroblastos asociados al cáncer (FAC)^{12,13}; estos están dotados por propiedades migratorias y contráctiles de los miofibroblastos, secretan colágeno, citocinas y quimiocinas en el estroma tumoral. Los FAC son activados por células cancerosas por tres pasos los cuales implican reclutamiento, transformación a CAF y mantenimiento en la MTC. Tras su activación, los FAC liberan moléculas de señalización para favorecer la supervivencia de las células cancerosas y promover el reclutamiento y la transformación de otros tipos celulares dentro de la matriz extracelular tumoral¹⁵. Una de sus funciones esenciales es la remodelación de la matriz extracelular gracias a la liberación de colágeno y fibronectina; esto implica el aumento de los niveles de VEGF, lo que favorece una reorganización de la matriz permitiendo la autonomía de células cancerígenas de migrar junto a los FAC¹⁵. Estudios corroboran que varios subconjuntos de los FAC tales como FAC-s1 interactúan con el sistema inmune suprimiéndolo, atrayendo y promoviendo la supervivencia, diferenciación y activación de T CD4+, CD5+¹⁵.

6. CÉLULAS INMUNES Y SU RELACIÓN FRENTE CPT

Otra respuesta a la evasión inmunológica se da actuando sobre la función de las células NK, que destruye los clones neoplásicos al unirse a las moléculas de clase uno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Para inactivar el poder citolítico de las células NK, las células cancerosas regulan negativamente las quimiocinas que favorecen la migración de los linfocitos NK, y reducen a niveles mínimos la exposición de moléculas MHC de clase I en su superficie^{9,10}.

Las células NK expresan una variedad de receptores que reconocen diferentes ligandos para regular la citotoxicidad. Algunas de las moléculas involucradas en este proceso son la SLAM (*signaling lymphocytic activation molecule*), molécula de la familia 2B4 (CD244), también se encuentra la molécula de adhesión ADN1, y los receptores de citotoxicidad natural (NCR) NKp30, NKp44,

NKp46, y NKp80¹¹. Algunos de los receptores inhibidores son receptores similares a inmunoglobulina de células asesinas (KIR), CD94 / NKG2A, receptor tipo inmunoglobulina leucocitaria 1 (CD85) y la familia Ly49^{10,11}.

Es importante remarcar que uno de los receptores más efectivos en su accionar citolítico es la unión del NKG2D con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase IA y B (MICA / MICB) expresadas en las células tumorales. El receptor de citotoxicidad natural tipo NKp44 reconoce el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-DD liberado por las células tumorales, lo cual permite la liberación de interferones por parte de la misma célula (NK-C) y TNF- α cumpliendo con el propósito de inhibir el crecimiento tumoral. Aunque la evasión del sistema inmune es difícil, aun así, el carcinoma tiene formas de hacerlo al evadir la acción de las NK, debido que las células del carcinoma liberan TGF- β , prostaglandinas E2 (PGE2), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) e IL-10 para inhibir la citotoxicidad de las células NK [2]. También liberan proteínas MICA y MICB al suero a través de la proteólisis para evadir el reconocimiento NKG2D de las células NK^{10,11}.

La actuación del sistema inmune adaptativo es fundamental para inducir una respuesta inmune antitumoral efectiva. Sin embargo, linfocitos como los Treg FoxP3+ contribuyen a la tolerancia de las células T específicas del tumor¹⁸. Los Tregs tienen como función impedir la respuesta inmune al expresar diferentes citoquinas contra las células tumorales, frente a estas últimas hay una competencia con las células T por supervivencia ocasionando la producción de metabolitos inmunosupresores por las células cancerosas, que disminuyen las funciones efectoras de las células T específicamente en tumores (19). Por lo tanto, las células T antígeno específicas antitumoral no logran restringir el crecimiento tumoral debido a la secreción de citocinas inmunosupresoras^{18,19}. Las Treg suprimen la activación de las células T, pueden promover la homeostasis tisular y la reparación en los tejidos periféricos, sin embargo, esta homeostasis puede verse afectada por una serie de factores tales como los MAT y el TME. Esto dado que las Treg suprimen la actividad de las células presentadoras de antígenos, incluidas las CD y los macrófagos, a través de varios mecanismos¹⁹ ya sea por medio de la destrucción de las células T efectoras dentro de los tumores a través de la vía de señalización FasL-Fas, así como la citotoxicidad mediada por granzima B y perforina por contacto célula-célula¹⁹.

La respuesta inmune celular contra las células tumorales depende en gran medida de los TCR y del complejo péptido-MHC (pMHC)¹⁶, que previenen el crecimiento tumoral a través de la acción lítica y la producción de IFN- γ , lo que inhibe el ciclo celular⁹. Así, se induce la lisis, y la posterior fagocitosis de los componentes celulares

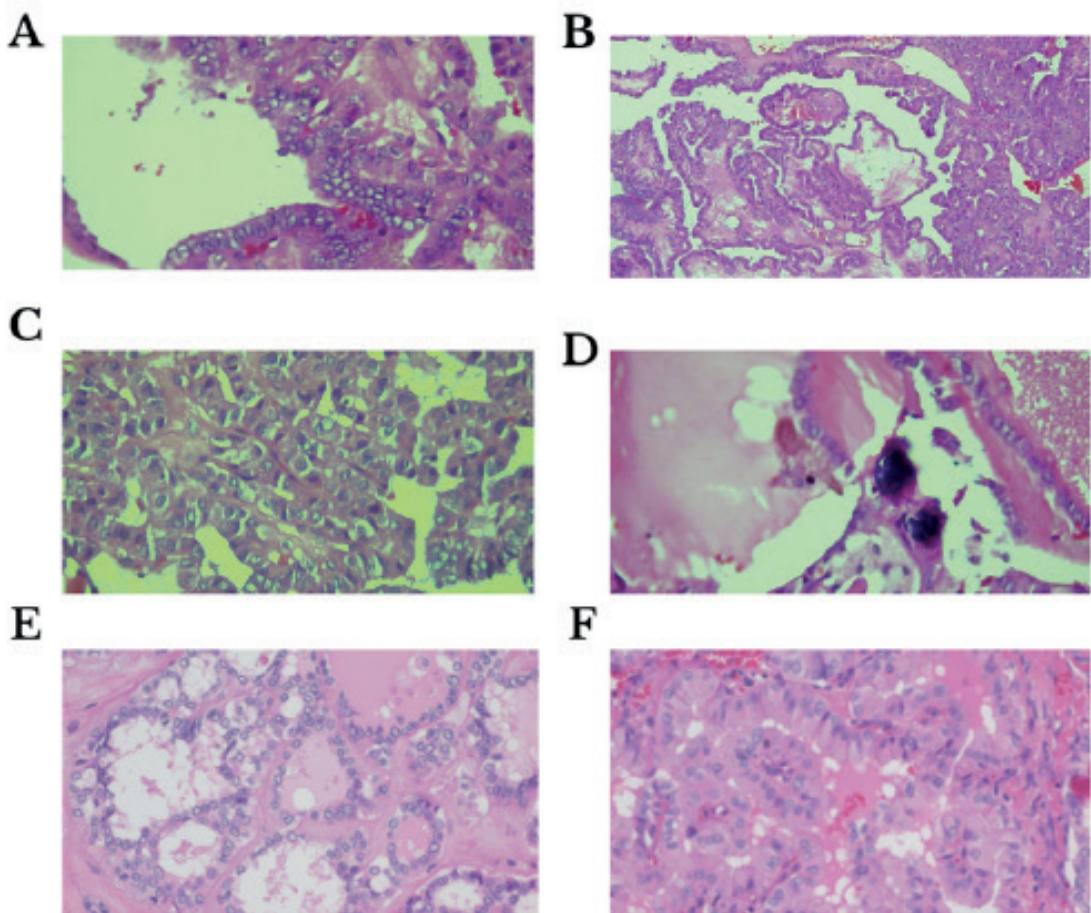


Figura 1. A. Carcinoma papilar de tiroides: se observan las papilas rodeadas de células con núcleos de aspecto vacío característicos denominado en ocasiones “núcleos en Anita la huerfanita”. B. Se aprecian las papilas junto a los tallos fibrovasculares los cuales están revestidos por una sola capa de células altas. C. Células con núcleos claros; encontramos visiblemente las invasiones capsulares. (Fotos donadas por la Unidad de Patología Clínica Dr. Alex Tejada):

tumorales, logrando su presentación antigénica, y la maduración de los linfocitos, dando lugar a la supresión tumoral. Las células T dentro del carcinoma papilar de tiroides cumplen una función esencial la cual junto a los linfocitos TCD8⁺ matan las células tumorales a través de la citotoxicidad y se relacionan negativamente con el tamaño del tumor y la metástasis de los ganglios linfáticos¹⁷. Algunos estudios sugieren que los pacientes que presentan CPT con un infiltrado de células T CD8⁺ se correlacionan con un mejor pronóstico de esta patología¹⁸. De las células B se considera que tienen un papel pobre en la defensa tumoral, aunque hay estudios que indican la presencia de células B en la matriz extracelular, las cuales, interactúan con los tumores provocando tanto respuestas efectoras antitumorales como respuestas antiinflamatorias protumorales²⁰.

7. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Un diagnóstico definitivo confiable de CPT se realiza en aspirados con aguja fina de PTC convencional el cual permite a los patólogos obtener la arquitectura característica papilar y/o plana en forma de panal de abeja y las características nucleares típicas de palidez de cromatina, o bien conocido como “ojos de Anita la huerfanita”, agrandamiento nuclear, apiñamiento, surcos y pseudoinclusiones²¹. Son características particulares del CPT clásico, aunque debido al aumento de este tipo de carcinoma al igual sus variantes aumenta exponencialmente como es la variante folicular no invasiva de PTC, un tumor indoloro que recientemente ha sido reclasificado como “neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares

de tipo papilar” (NIFTP). Esta posee características similares al CPT clásico, sin embargo, se caracterizan por diversas arquitecturas, tipos de células y formas, y características estromales, algunas de las cuales pueden reconocerse citológicamente. Conocer las características citológicas se hace fundamental para el diagnóstico de este tipo de CP junto a sus variantes y estos hallazgos de citología se clasifican en categorías diagnósticas asociadas con diferentes riesgos de neoplasia maligna²².

Los carcinomas papilares de tiroides convencionales o clásicos tienen características histológicas que pueden presentarse dependiendo la variable del CPT. Estas características pueden manifestarse como lesiones tanto solitarias como múltiples que pueden poseer zonas de fibrosis y calcificaciones, las cuales son visibles durante la ecografía y con frecuencia suelen ser quísticas²³.

En el CPT, un hallazgo particular son las papilas ramificadas las cuales están conformadas por un tallo fibrovascular que está cubierto por una capa de células cúbicas ordenadas las cuales se presentan en mayor medida como característica del CPT (**Figura 1**). Los tallos fibrovasculares pueden presentar ejes mucho más densos que se manifiestan sobre todo en cánceres con epitelios anaplásicos que presentan muchas variaciones tanto en morfología celular y nuclear^{22,23}.

Cuando se habla de CPT, la característica más nombrable es el núcleo de las células las cuales poseen una cromatina dispersa y le confieren un aspecto óptico claro o vacío denominado núcleo con “ojos de Anita la huerfanita” (**Figura 1**)^{22,23}. El CPT presenta pseudoinclusiones que son causa de las invaginaciones del citoplasma. Las lesiones poseen características únicas que a menudo suelen encontrarse y sirven como diagnóstico diferencial respecto al resto de carcinomas tales como el tipo folicular y medular; estas estructuras son las denominadas Cuerpos De Psamoma y se pueden apreciar en los ejes de las papilas^{22,23}. Gracias a múltiples estudios se han detectado múltiples variantes histológicas del CPT expondremos las más frecuentes y las que más suelen confundir el diagnóstico incluidas las variantes foliculares, de células altas, oncócica, de células columnares, esclerosante difusa, sólida, variante de células altas y cribiforme-morular²⁴. La variante folicular (VFCPT) es la segunda variante más común, después de la CTP convencional. En comparación con la variante convencional, macroscópicamente se observan tumores más grandes además de presentarse en una edad más temprana.

En examen histopatológico presenta características nucleares, agrandamiento, palidez, apiñamiento y surcos que son propios del CPT; aunque el patrón que este presenta es tipo folicular, la característica fundamental para su diferenciación son los folículos revestidos por células de

CPT²⁴. Ciertas otras características, como las pseudoinclusiones intranucleares, son raras en FVPTC, y las estructuras papilares compuestas de núcleos fibrovasculares, así como los cuerpos de psamoma, generalmente están ausentes²⁵. Con los años, esta variante ha aumentado considerablemente y se relaciona con múltiples aberraciones cromosómicas que se diferencian en ciertos puntos del CPT clásico²³, tales como:

1. se encuentra menor reordenamiento de RET/PTC,
2. manifiesta mayor medida de mutaciones tipo *RAS*,
3. posee mutaciones diferentes de tipo *BRAF* generando un grado más bajo de activación de cinasa BRAF.

A menudo suele encontrarse en el CPT clásico focos de invasión linfática por el tumor, aunque esta variante tiene con menos frecuencia metástasis linfáticas lo cual permite que este tipo de carcinoma sea de un buen pronóstico. La variante de células altas se caracteriza por poseer células cilíndricas altas con citoplasmas muy eosinófilo; estas pueden ser dos veces más grandes de lo normal, de ahí su nombre ya que las células son más altas que anchas, tapizan las estructuras papilares^{24,25}, su arquitectura histológica permite que este sea diagnosticado una vez que haya una progresión mayor de 50% de estas células con citoplasma eosinofílico y características nucleares propias de PTC²⁵.

Una característica particular es que en el momento del diagnóstico las células altas tienden a ser mayores y generar tumores más grandes con extensión extratiroidea frecuente más invasiva y metástasis cervical²⁵.

CONCLUSIÓN

El cáncer de tiroides en los últimos años ha aumentado su frecuencia, especialmente el del tipo papilar, y su variante más común es la variante folicular después de la variante papilar convencional. Los estudios del aspecto genético como la interacción del sistema inmunológico y tumoral e histopatológicos han sido esenciales para la comprensión del comportamiento tumoral, y son la base para futuros enfoques del tratamientos y posibles terapias inmunogénicas. Actualmente se sabe que la evasión inmunológica del carcinoma papilar es la correlación de los hallazgos histológicos y de las mutaciones puntuales siendo esta última la razón del desarrollo tumorigénico como resultado de la inestabilidad genómica, induciendo la creación del ambiente tumoral para la evasión de la respuesta inmune. A raíz de estos las estrategias para futuros tratamientos pueden estar dirigidos a la inhibición de citocinas, quimiocinas, enzimas y factores solubles o inducir la muerte de la población heterogénea de las células del microambiente tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Mortalidad e incidencia del cáncer de tiroides: una visión global: Mortalidad e incidencia del cáncer de tiroides. *Int J Cancer* 2015;136(9):2187-95.
2. Cell.com. [cited 2021 Oct 31]. Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)01238-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)01238-0)
3. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune landscape of thyroid cancers: New insights. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:637826.
4. Wang N, Wen J, Ren W, Wu Y, Deng C. Upregulation of TRIB2 by Wnt/ β -catenin activation in BRAFV600E papillary thyroid carcinoma cells confers resistance to BRAF inhibitor vemurafenib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;88(1):155-64.
5. Xu H-X. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma. *Front Biosci* 2015;20(7):1068-78.
6. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci* 2019;16(3):450-60.
7. Taryn E, Gillies, Michael Pargett, Jillian M. Silva, Carolyn K. Teragawa, Frank McCormick, John G. Albeck. *Molecular Systems Biology Volumen:16, Edición:10, Año:2020.*
8. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Paisaje inmunológico de los cánceres de tiroides: nuevos conocimientos. *Endocrinol Frontal (Lausana)* 2020;11:637826.
9. Khalaf K, Hana D, Chou JT-T, Singh, C., Mackiewicz A, Kaczmarek M. (2021). Aspectos del microambiente tumoral implicados en la inmunoresistencia y la farmacoresistencia. *Fronteras en Inmunología* 12,656364.
10. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015 Jan 15;160(1-2):48-61.
11. Ge Z., Wu, S., Zhang, Z. y Ding, S. (2020b). Mecanismo de las células tumorales que escapan de la vigilancia inmune de las células NK. *Inmunofarmacología e Inmunotoxicología* 42(3):187-98.
12. Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015;15(11):669-82.
13. Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci* 2017 Jul;74(13):2345-60.
14. Fernandes C, Soares D, Yergeri MC. (2018). Nanoterapia dirigida al microambiente tumoral. *Fronteras en Farmacología* 9:1230.
15. Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, Papageorgis P (2021). El papel del microambiente tumoral en la metástasis del cáncer: mecanismos moleculares y oportunidades terapéuticas. *Cánceres* 13(9).
16. Wang Y, Liu Y, Chen L, et al. (2021). T cell receptor beta-chain profiling of tumor tissue, peripheral blood and regional lymph nodes from patients with papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in Immunology* 12,595355.
17. Xie Z, Li X, He Y, et al. (2020). Immune cell confrontation in the papillary thyroid carcinoma microenvironment. *Frontiers in Endocrinology* 11:570604.
18. Cunha LL, Morari EC, Guihen ACT, et al. (2012). Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 77(6):918-25.
19. Wang H, Franco F, Ho P-C. (2017). Metabolic regulation of tregs in cancer: Opportunities for immunotherapy. *Trends in Cancer* 3(8):583-92.
20. Sanz JM, Lahoz AMG, Silva A. (2021). El sistema inmune y el microambiente tumoral: componentes y función. *Medicina* 13(33):1932-41.
21. Puztaszeri M, Auger M. Actualización sobre las características citológicas de las variantes del carcinoma papilar de tiroides. *Diagn Cytopathol [Internet]* 2017;45(8):714-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.23703>.
22. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al.; Comité de Directrices de ESMO. Dirección electrónica: clinicalguidelines@esmo.org. Cáncer de tiroides: Guías de práctica clínica de ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ana Oncol.* 2019 Dic 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
23. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. (2017). Robbins & Cotran Fundamentos de Patología (9a ed.). Elsevier Editora Ltda.
24. Lee JH, Shin JH, Lee H-W, Oh YL, Hahn SY, Ko EY. (2015). Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 34(1),1-15. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.1.1>.
25. Zhao L, Dias-Santagata D, Sadow PM, Faquin WC. Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features versus invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer [Internet]*. 2017;125(5):323-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.21839>.