



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE BRAPP.V600E CON ALTO
RIESGO EN PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR
DE TIROIDES DEL HOSPITAL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

E:\portada Neiba.jpg

EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. NEIBA LUJÁN GAMBOA

DIRECTOR DE TESIS:
D. en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

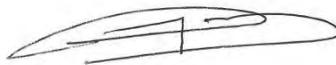
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**TUTORES D en C. PATRICIA MEDINA BRAVO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi Madre y a mi Padre, quienes se han encargado de que crea tanto como ellos creen en mí, por su apoyo, y su amor, porque me han enseñado la palabra perseverancia y dedicación.

Quiero agradecer también a mis hermanos quienes me han brindado su soporte y que, por estar aquí, sé que se han sacrificado muchas horas juntos. Los amo inmensamente.

Dedico este trabajo a mi pareja, mi Leonardo, quien ha estado ahí con paciencia y amor acompañándome en las horas de desvelo.

Quiero agradecer también a una persona que se volvió muy importante en mi vida, quien me ha enseñado la pasión a la endocrinología, el compromiso y disciplina con la que uno debe regirse para con los niños. Es usted doctora Paty como un faro para mí, a lo que yo aspiro, muchas gracias por abrirme su corazón y brindarme su amistad y su conocimiento, la quiero.

Gracias al Dr Antonio Orozco, mi residente mayor, mi guía y quien fue también mi maestro, de quien aprendí esa pasión por el estudio y el uso indiscriminado de los marca texto, te quiero amigo mío.

Por último, quiero dar gracias a Alexandra Elbakyan, quien el 5 de septiembre del 2011 formó una página donde personas que no contamos con la capacidad económica podamos acceder a artículos médicos de forma gratuita. Gracias infinitas por contribuir al conocimiento del mundo.

Indice

1.Resumen	5
2. Introducción y Antecedentes	6
3. Marco Teórico	7
3. Planteamiento del problema	12
4. Pregunta de investigación	13
5. Justificación	14
6. Objetivo General	15
7. Material y métodos	16
8. Consideraciones éticas.	19
9. Análisis estadístico	20
10. Operacionalización de variables	21
11. Resultados	24
12. Discusión	31
13. Conclusiones	34
14. Limitaciones del estudio	35
15. Cronograma de actividades.	36
13. Bibliografía	37

1. Resumen

Antecedente. El cáncer de tiroides es la neoplasia endócrina más común en edad pediátrica. En México existen pocos datos epidemiológicos sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de tiroides. Aunque la mortalidad del cáncer de tiroides es baja, el incremento en la frecuencia de los casos en población pediátrica, la agresividad de los mismos y la alta morbilidad (recurrencia y persistencia de la misma), hacen necesario la evaluación de posibles alteraciones genéticas en los pacientes con este tipo de neoplasia. Asimismo, es importante evaluar la asociación entre las distintas mutaciones y las características clínicas e histopatológicas en niños con cáncer papilar de tiroides.

Metodología. Diseño transversal comparativo. Se evaluaron variables como edad al diagnóstico, género, tiempo de evolución, antecedentes familiares de cáncer de tiroides, antecedentes personales de enfermedad tiroidea autoinmune, presencia de metástasis loco-regionales y a distancia (pulmonares, óseas, cerebrales), tipo de tratamiento quirúrgico, dosis de Iodo¹³¹, valores de tiroglobulina, concentraciones de hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Resultados. Las secuencias obtenidas se alinearon exitosamente con la secuencia de referencia (tipo silvestre) del gen *BRAF*, en un 98-100%, usando la plataforma BLAST. Se analizó cada una de ellas en la plataforma Ensembl y se alineó con el exón 15 del tipo silvestre de *BRAF*, para localizar el codón en la posición 600 del gen. Actualmente se han analizado 11 muestras de tiroides de los 35 pacientes incluidos en el estudio. Se encontró que 1 paciente presentó la variante *BRAF pV600E*.

Conclusiones. La variante del gen *BRAF pV600E* se presentó en el 9% de los pacientes con cáncer papilar e tiroides. En nuestra muestra de pacientes con cáncer papilar de tiroides la variante en el gen *BRAF p V600E* es menos frecuente que lo reportado en la literatura.

2. Introducción y Antecedentes

El cáncer de tiroides tiene una incidencia estandarizada de 0.54 casos por 100,000 personas, aunque raro en la edad pediátrica, es la neoplasia endocrinológica más común en la niñez, siendo el 1.4% de todas las neoplasias pediátricas. ¹

El cáncer diferenciado de tiroides se presenta como un nódulo o masa tiroidea, sin embargo, solo una fracción es maligna. Los nódulos tiroideos son menos comunes en niños, representando el 1 a 1.5%, llegando hasta el 13% en adolescentes, comparados con el 19 a 68% de los casos en adultos, pero son más propensos a ser malignos con un 22 a 26% comparado con solo el 5% en adultos. ²

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar nódulos tiroideos, se encuentran la deficiencia de yodo, radiación previa (especialmente a edad temprana), tiroiditis autoinmune y varios síndromes genéticos raros. ²

De acuerdo al programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER por sus siglas en inglés) se observa que el cáncer tiroideo en personas menores de 20 años ha ido en aumento y la incidencia pareciera ir en aumento hasta un 1% anualmente. Es importante recalcar que los adolescentes tienen 10 veces más riesgo de incidencia que los niños más pequeños, teniendo un predominio por el sexo femenino comparado con el masculino con una relación de 5:1. La máxima incidencia de presentación del cáncer tiroideo es entre los 15 y 19 años en hasta un 69% con un pico mínimo en los menores de 5 años. ³

En México se cuenta con pocos estudios sobre la prevalencia de cáncer de tiroides en la población. En un estudio realizado en el Centro Médico Nacional siglo 21 se encontraron 263 pacientes con cáncer de tiroides en mayores de 20 años en un periodo comprendido entre el 2000 al 2008. De los 263 pacientes, el 90.1% presentó cáncer papilar y el restante 9.9% cáncer folicular. (Flores-Ortega et al. 2010)

El cáncer tiroideo diferenciado comprende hasta el 90-95% de los casos de cánceres en la niñez, siendo en cáncer papilar de tiroides (CPT) la mayoría de los casos. Los demás tipos de cáncer papilar comprenden la variante papilar folicular (23%), folicular (10%) y medular (8.1%). ^{3,5}

3. Marco Teórico

El paciente pediátrico tiende a presentar diferente evolución clínica que el paciente adulto, esto es, tienden a una enfermedad de mayor extensión al momento del diagnóstico (nódulos linfáticos positivos cervicales y evidencia de metástasis a nivel focal o distante) y tienen mayor riesgo de recurrencia comparada con la población adulta, sin embargo, los pacientes pediátricos con cáncer tiroideo diferenciado tienen un excelente pronóstico a largo plazo, con rangos de supervivencia entre el 90-99%. Se cree que esta diferencia en la historia natural entre los pacientes pediátricos y la población adulta esté relacionada con las diferencias genéticas subyacentes.⁵

La comparación entre las mutaciones en el cáncer tiroideo diferenciado entre los pacientes adultos y pediátricos de la misma etnia rara vez se buscan. Ésta comparación puede ayudar a clarificar porque existe ese comportamiento biológicamente diferente entre el cáncer tiroideo infantil y el de la población adulta.⁶

La proteína BRAF es un serina-treonina quinasa que pertenece a la familia de las proteínas RAF, la cual es activada por la unión al RAS, teniendo como resultado la fosforilación y activación de la vía de señalización del MAPK (ver **Error! Reference source not found.**). En el cáncer de tiroides, las mutaciones puntuales del gen *BRAF* a menudo implican el nucleótido 1799, causando una sustitución de valina a glutamato en el residuo 600 (p.V600E), lo que conlleva a la activación constitutiva del BRAF y por lo tanto la ruta del MAPK. Esta mutación es la más reportada en el CPT del adulto y su prevalencia en población infantil ha mostrado resultados variables, aunque en la mayoría de los reportes parece ser menor que en los casos adultos.^{7,8}

Siguiendo en orden con las mutaciones en cáncer de tiroides, el segundo tipo más frecuentes con las presentes en genes RAS. La actividad de RAS se presenta cuando se une a GTP. La GTPasa intrínseca de RAS hidroliza GTP y convierte a RAS a su estado inactivo mientras esté unido a GDP, terminando con la señalización de esta vía. Las mutaciones en RAS causan una pérdida de la actividad de la GTPasa, lo que conlleva una actividad constitutiva. Existen tres isoformas de la proteína RAS: HRAS, KRAS y NRAS, esta última es la que se encuentra más frecuentemente mutada en el cáncer de tiroides. RAS es un activador tanto de la vía MAPK como de la vía PI3K-AKT, parece ser que las

mutaciones en RAS activan de manera preferente la vía PI3K-AKT participando en la tumorigénesis tiroidea.⁷

La vía de MAPK tiene un papel fundamental en la regulación de proliferación y supervivencia celular, así como en la tumorigénesis humana (ver Figura 1). La importancia de esta vía está bien establecida, particularmente para el CPT. En el cáncer de tiroides, la vía de MAPK se ve alterada por mutaciones en *BRAF*, *RAS*, *RET-PTC* y en algunos casos en *ALK*. Se puede acompañar de la sobreexpresión de proteínas oncogénicas clave de la matriz extracelular (MEC), actualmente se sabe que el microambiente de la MEC no solo da soporte a los elementos celulares del cáncer, sino que también participa en el control del comportamiento celular como en la viabilidad, proliferación, adhesión y motilidad.^{9 10}

Las células cancerígenas tiroideas y estromales, como los fibroblastos y macrófagos, producen proteínas que forman señales parácrinas y autócrinas que se retroalimentan. Por ejemplo, está la activación de la vía MAPK mediada por BRAF-V600E, la cual promueve la liberación de TDP1 a la MEC la cual interactúa y modula otras proteínas, dentro de las que se encuentran receptores de membrana, proteínas de la matriz, citosinas, VEGFA y metaloproteínas de la matriz, todas ellas finalmente desencadenan señales de activación lo que promueve la progresión tumoral y metástasis.¹¹

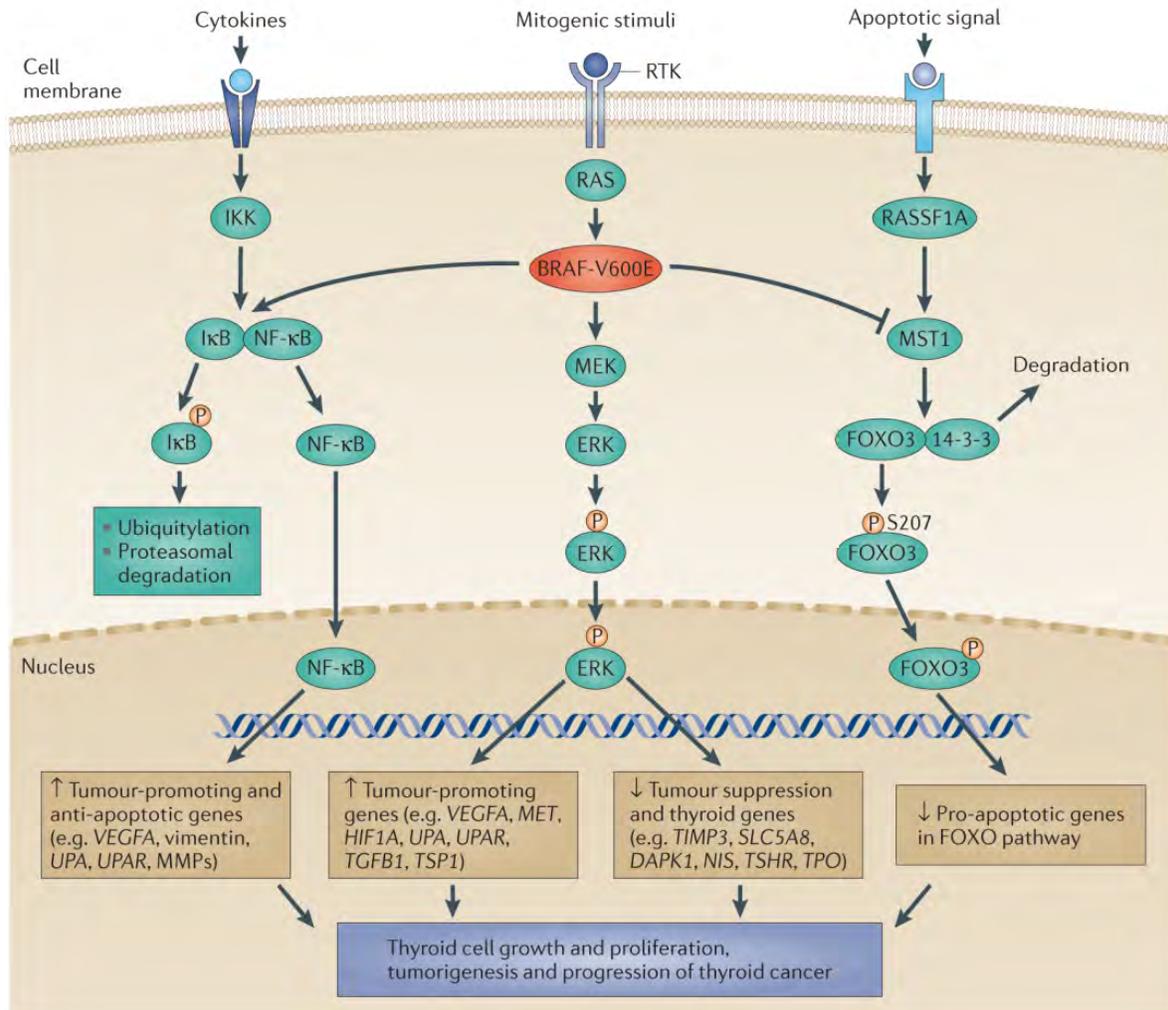


Figura 1. La vía MAPK y vías relacionadas en el cáncer de tiroides. En medio se muestra la vía clásica de MAPK donde se inicia en el estímulo mitogénico extracelular que activa al receptor tirocin cinasa (RKT) en la membrana celular, continuando con RAS, RAF (se muestra como BRAF-V600E), MEK y ERK. ERK se activa mediante fosforilación y posteriormente entra al núcleo donde sobreexpresa los genes promotores del tumor y disminuye la expresión de los genes supresores tumorales, así como los genes de conducción del yodo en la tiroides.⁷

El proto-oncogen RET es una molécula de receptor tirosina quinasa situada en el locus 10q11 que señaliza la vía del MAPK, implicada comúnmente en el cáncer papilar de tiroides. RET es expresado en células C o parafoliculares, el nuevo arreglo cromosómico RET/PTC, se refiere a la fusión de genes que traduce en la sobre expresión de la actividad de la tirosina quinasa. Once tipos de nuevos arreglos de RET/PTC han sido descritos donde RET se fusiona con otros genes. El más común es RET/PTC1, en el que RET se fusiona con el gen *CCDC6* (H4), y RET/PTC3, en el que RET se fusiona con el gen *NCOA4* (ELE1). Estos nuevos arreglos de RET/PTC son encontrados en 50%-80% de

pacientes con antecedente de radiación y 40%-70% en pacientes pediátricos con carcinoma de tiroides.¹²

La mutación del promotor TERT es la mutación más reciente descubierta en el cáncer de tiroides y ha sido correlacionada con características clinicopatológicas de agresividad y pobre pronóstico convirtiéndolo en un marcador prometedor de pronóstico en los pacientes con cáncer papilar de tiroides. En la mayoría de literatura, la mutación BRAF V600E ha sido asociada con características histopatológicas agresivas, sin embargo, existen inconsistencias en la asociación con el pronóstico en diversos estudios.¹³

Se ha observado en distintos estudios una coexistencia entre la mutación TERT y BRAF, presentando un sinergismo en el desarrollo de un pobre pronóstico clinicopatológico incluyendo aumento en la recurrencia e incluso aumento en la mortalidad pudiendo usarse como marcadores duales que predicen el peor pronóstico clínico en el cáncer papilar de tiroides.¹⁴

Las escalas de riesgo clínico como son: metástasis, edad, resección completa, invasión a cápsula tiroidea, tamaño (MACIS por sus siglas en ingles), organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) y la escala de estadificación: tumor, nódulo, metástasis (TNM), que determinan pronóstico de sobrevida, recurrencia y dosis de Iodo radioactivo para tratamiento, no son aplicables en pediatría ya que por edad de presentación, éstos pacientes se clasifican de alto riesgo.³

Se ha observado una asociación entre la mutación BRAF p.V600E y la prevalencia de recurrencia de la enfermedad hasta en 48.5%. Su asociación en diferentes estudios tiene gran relevancia clínica.¹⁵

Existen varios reportes con seguimientos largos donde se ha relacionado la mutación BRAF p.V600E con un peor pronóstico, también se ha reportado que el saber si está presente la mutación previamente a realizarse el tratamiento quirúrgico ayuda en la toma de decisiones, sugiriendo que de estar presente la mutación (verificada mediante punción con aguja fina) se debe proceder a la tiroidectomía total ante la sospecha de malignidad.

16 17

Existen múltiple literatura sobre la utilidad de detectar la mutación BRAF p.V600E en los pacientes con cáncer de tiroides, en algunos se menciona que existe un beneficio potencial mientras que en otros casos se expresa que no es de tanta utilidad conocer este

dato.^{18 19 20 21} Es por esta razón que se pretende conocer la prevalencia de la mutación en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez y tratar de hacer una relación con los datos clínicos para ver si existe alguna relación con la mutación.

3. Planteamiento del problema

Se han descrito ampliamente mutaciones y translocaciones de genes relacionados con cáncer papilar de tiroides en población adulta, a nivel internacional y se ha intentado encontrar una correlación clínica; sin embargo, existe inconsistencia en cuanto a la asociación entre la presencia de ciertas mutaciones genéticas y la mayor agresividad clínica.

Los reportes en edad pediátrica que evalúen si existe asociación entre las diferentes mutaciones y un comportamiento más agresivo de la enfermedad (mayor morbilidad), en pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides son casi inexistentes.

4. Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la variante en el gen *BRAF* p.V600E, con una mayor morbilidad (metástasis pulmonares, persistencia o recurrencia de la enfermedad) en pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides?

5. Justificación

En pacientes pediátricos, no se ha evaluado la posible asociación entre la presencia de mutaciones con la agresividad en la presentación de cáncer papilar de tiroides. La evaluación de esta asociación, nos podrá orientar al pronóstico de recurrencia y sobrevida, pudiendo generar información para posteriormente proponer mayor tiempo de seguimiento y hasta mayor dosis de I^{131} , en caso de observar una asociación con presentación más agresiva.

6. Objetivo General

Identificar la asociación entre la variante en el gen *BRAF* p.V600E, y una mayor morbilidad (metástasis pulmonares, persistencia o recurrencia de la enfermedad) en pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

1. Objetivos Específicos.

- Correlacionar el análisis genético con los hallazgos clínicos (edad de presentación, presencia o ausencia de nódulos, metástasis regional o a distancia, sexo, recurrencia y sobrevida)

7. Material y métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional transversal comparativo

Población objetivo

Pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides

Población Elegible

Pacientes pediátricos con cáncer papilar de tiroides tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el periodo julio del 2000 a enero del 2018.

Muestra

La muestra se obtuvo de la base de datos de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo julio del 2000 a enero del 2018.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides
2. Paciente de 5 años a menor de 18 años
3. Ambos sexos

Se dividirán en dos grupos de acuerdo a las características clínico patológicas al diagnóstico, lo cual es posterior a la tiroidectomía y/o adenectomía ya con el diagnóstico histo-patológico de las piezas quirúrgicas.

Grupo 1

Pacientes con carcinoma papilar de tiroides con características de riesgo ALTO de acuerdo al sistema de clasificación TNM de la AJCC.

Cualquiera de las TRES presentes se estratifica en ALTO RIESGO:

1. Metástasis ganglionar linfática cervical, mediastinal superior o retrofaringea (N1b)
2. Tumor que se extiende más allá de la cápsula tiroidea para invadir tejidos blandos. (T4)
3. Metástasis a distancia (M1)

Grupo 2

Pacientes con carcinoma papilar de tiroides con características de RIESGO INTERMEDIO o RIESGO BAJO de acuerdo al sistema de clasificación TNM de la AJCC:

1. Cualquier N diferente a N1b: Sin valoración de malignidad de ganglio linfático (NX) o sin metástasis ganglionar linfática o metástasis a ganglio linfático pretraqueal, paratraqueal o prelaríngeo (N0, N1a).
2. Cualquier T diferente a T4: Tumor de cualquier tamaño limitado a tiroides que no invade cápsula tiroidea o tamaño no valorado (TX, T1, T2, T3).
3. Cualquier M diferente a M1: metástasis a distancia no valorada, o sin metástasis a distancia (MX, M0). VER APENDICE I.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes quienes la muestra histológica no sea adecuada para el análisis genético.

Criterios de Eliminación.

Al ser un estudio transversal no se encuentra con criterios de eliminación.

Clasificación de las variables.

1. Variables dependientes

Persistencia de la enfermedad

- Recurrencia de la enfermedad
- Metástasis pulmonares

2.Variable independiente

- Mutaciones genéticas
- Variables potencialmente confusoras
 - Tiempo de evolución
 - Tipo de tratamiento quirúrgico
 - Dosis acumulada de Iodo¹³¹
 - Valores de tiroglobulina
 - Concentraciones de TSH
 - Dosis de levotiroxina

8. Consideraciones éticas.

Se seguirán los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki 2013, el informe Belmont y las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud. De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 1. Se clasificó el estudio dentro de la categoría I de investigación sin riesgo para el sujeto de investigación. De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley dado que no existe riesgo alguno para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento firmado.

El protocolo se sometió a evaluación por los comités de investigación y ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez, recibió carta de aprobación por dichos comités con el registro número: ***HIM-2015-038***

Se sometió a valoración para recibir financiamiento de recursos en el programa de asignación de fondos federales el cual fue aceptado.

9. Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión.

Para evaluar las características clínicas e histopatológicas entre ambos grupos se empleará prueba t de Student (DISTRIBUCIÓN NORMAL T DE STUDENT Y DISTRIBUCIÓN LIBRE MANN WHITNEY) para muestras independientes o U de Mann Whitney dependiendo de la distribución de la muestra.

Para evaluar la asociación entre la presencia de las mutaciones y los desenlaces (persistencia, recurrencia de la enfermedad y presencia de metástasis) se construirían modelos de regresión logística multivariados, controlando las variables potencialmente confusoras como tiempo de evolución, tipo de tratamiento quirúrgico, dosis acumulada de Iodo¹³¹. Se calcularán OR con IC al 95%. Se empleará el programa estadístico STATA v.10

10. Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición
Edad	Cuantitativa numérica discreta	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo. Expresada en meses.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	División del género humano en dos grupos: Masculino/Femenino
Edad al diagnóstico	Cuantitativa continua	Año en el que se realizó en diagnóstico clínico de alguna dermatosis liquenoide.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Unidad de Medición
Intervalo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico	cuantitativa	Tiempo transcurrido en días, entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico	Cuantitativa continua.	Numérica.
Tiempo de evolución entre el tratamiento y la recurrencia	Variable cuantitativa	Tiempo transcurrido en días, entre el tratamiento quirúrgico, dosis de I^{131} y la recurrencia de la enfermedad	Cuantitativa continua.	Numérica.

Presencia o ausencia de invasión tumoral	Presencia o ausencia de invasión tumoral a otros órganos diferentes a la glándula tiroidea	Se obtiene la información contenida del expediente.	Dicotómica	Nominal.
Metástasis	Presencia de invasión de tejido tumoral a otros órganos diferentes a la glándula tiroides sea pulmón, hueso o cerebro.	Se obtiene la información contenida del expediente.	cualitativa	Nominal.
Presencia o ausencia de la mutación	Presencia o ausencia de la mutación de los genes BRAF V600E	Se obtiene la información contenida del expediente.	cualitativa	Nominal.
Tipo de tratamiento quirúrgico	Técnica usada quirúrgicamente para tratamiento	Se obtiene la información contenida del expediente.	cualitativa	Nominal.
Dosis acumulada de Iodo ¹³¹ (¹³¹ I)	Radioisótopo utilizado como tratamiento, expresado en milicurios (mCi)	Se obtiene la información contenida del expediente.	Cuantitativa continua	Numérica.

Valores de tiroglobulina (TG)	Proteína sintetizada por la tiroides, marcador de actividad celular tiroidea, expresada en ng/dL	Se obtiene la información contenida del expediente.	Cuantitativa continua	Numérica.
Concentraciones de TSH	Hormona estimulante de la tiroides, expresada en mUI/mL	Se obtiene la información contenida del expediente.	Cuantitativa continua	Numérica.
Dosis de levotiroxina (LT4)	Hormona de sustitución utilizada en casos de hipotiroidismo, expresada en microgramos (mcg)	Se obtiene la información contenida del expediente.	Cuantitativa continua	Numérica.

11. Resultados

Se incluyeron 35 pacientes, 26 del género femenino (74.2%) y 9 del género masculino (25.7%). La mediana de edad fue de 13.7. La menor edad a la que se presentó el diagnóstico fue de 5.9 años y la máxima de 18.4

Se observó antecedentes de enfermedad tiroidea en 29% de los pacientes con antecedente de cáncer no especificado en 11% de ellos siendo en especial cáncer de tiroides sólo 3%.

De los 35 pacientes el 5% presentó enfermedad tiroidea previa al diagnóstico de cáncer papilar de tiroides (tiroiditis de Hashimoto).

Se evaluó la sintomatología presentada previo al diagnóstico, siendo la más común el aumento de volumen del cuello en un 97%. Otras manifestaciones fueron disfonía en (9%), disfagia (9%), distiroidismo 11%. Llamó la atención el tiempo transcurrido desde el inicio de éstos síntomas hasta su diagnóstico, con una media de 5 meses, sin embargo, se encontraron pacientes con tiempo tan prolongado como de 96 meses y mínimo menor a un mes. Ninguno de nuestros pacientes tenía antecedentes de exposición a radiación.

Se realizó toma de perfil tiroideo a cada uno de los pacientes encontrando alteración tiroidea en 20% de ellos, siendo el patrón más frecuente de hipotiroidismo subclínico en el 20% de los pacientes. En un paciente se detectó patrón de hipertiroidismo.

Se recabó las características de ultrasonido en todos los pacientes, detectándose características como calcificaciones, vascularidad central, vascularidad periférica aumentada, bordes irregulares e imagen hipoecóica, en la siguiente tabla se aprecia la frecuencia de las mismas.

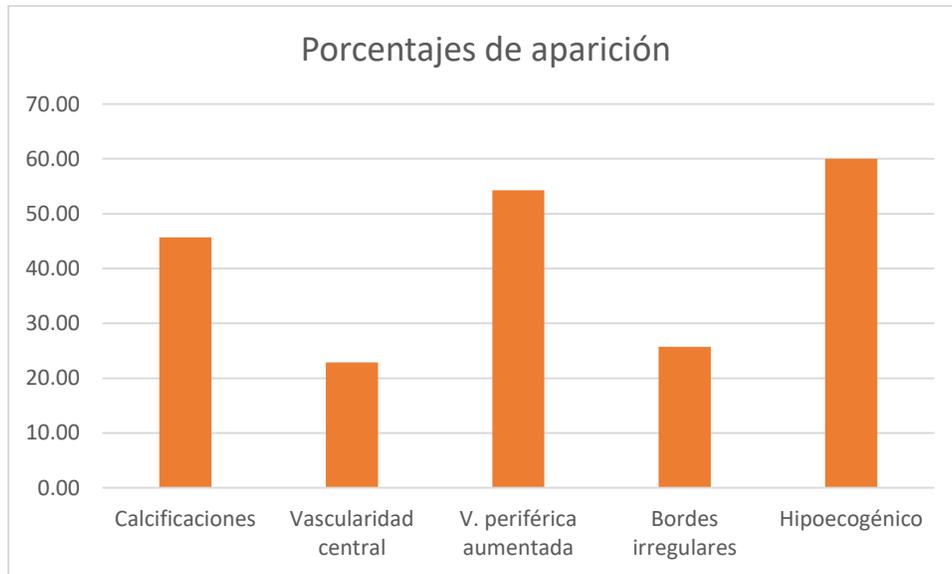


Figura 2. Características Ultrasonográficas del nódulo tiroideo y su frecuencia en pacientes con cáncer papilar de tiroides del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Se observa como la hipoecogenicidad y la vascularidad periférica aumentada fueron las características más predominantes en el nódulo tiroideo maligno. Se identificó una prevalencia de aparición del nódulo maligno en el lóbulo derecho en el 51% (18 casos), 31% en el lóbulo izquierdo (11 casos) y un patrón multinodular en 17% (6 casos).

Durante el abordaje del nódulo tiroideo con características malignas, se realizó aspiración guiada con doppler con aguja fina (BAAF) para estudio citopatológico, clasificándose los hallazgos de acuerdo a sistema de reporte tiroideo citopatológico Bethesda, como se muestra en la siguiente gráfica.

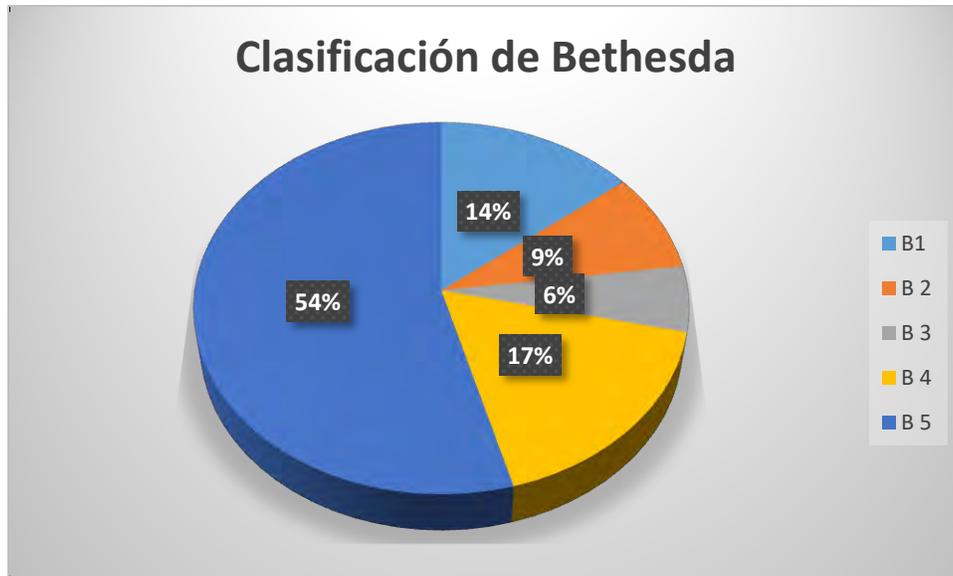


Figura 3. Clasificación de Bethesda. Resultado de biopsias BAAF en 35 pacientes con cáncer papilar de tiroides, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez. B1: No diagnóstico o insatisfactorio, B2: Benigno, B3: Atipia o lesión folicular de significancia indeterminada, B4: Sugestivo de malignidad, B5: Maligno.

Se observa el hallazgo más común en un 51.5% lesión maligna seguido de lesión sugestiva de malignidad y en 14% no diagnóstico o insatisfactorio, lo que realza la importancia de repetir la biopsia por aguja fina, que en caso de presentar Bethesda 1, se deberá realizar tiroidectomía.

En nuestros pacientes se detectó el siguiente patrón de comportamiento del cáncer papilar de tiroides:

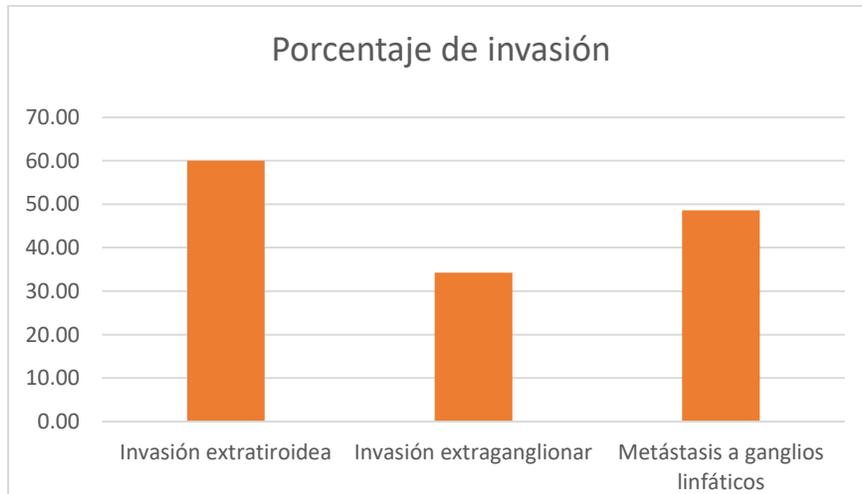


Figura 4. Patrón de invasión de pacientes con cáncer papilar de tiroides en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

De acuerdo a lo anterior se encontraron las siguientes características de niños con cáncer papilar de tiroides, donde hasta en un 60% se presentó invasión extra tiroidea, 40% con invasión extra ganglionar y hasta en un 50% presentaron invasión a ganglios linfáticos.

Debido a los datos anteriores se realizó tiroidectomía total en 88.5% de los casos. Durante la valoración histológica se documentó una prevalencia alta del tipo histológico clásico en un 60%, siguiendo en frecuencia la variante folicular hasta en un 34.2%, como lo muestra la siguiente gráfica.

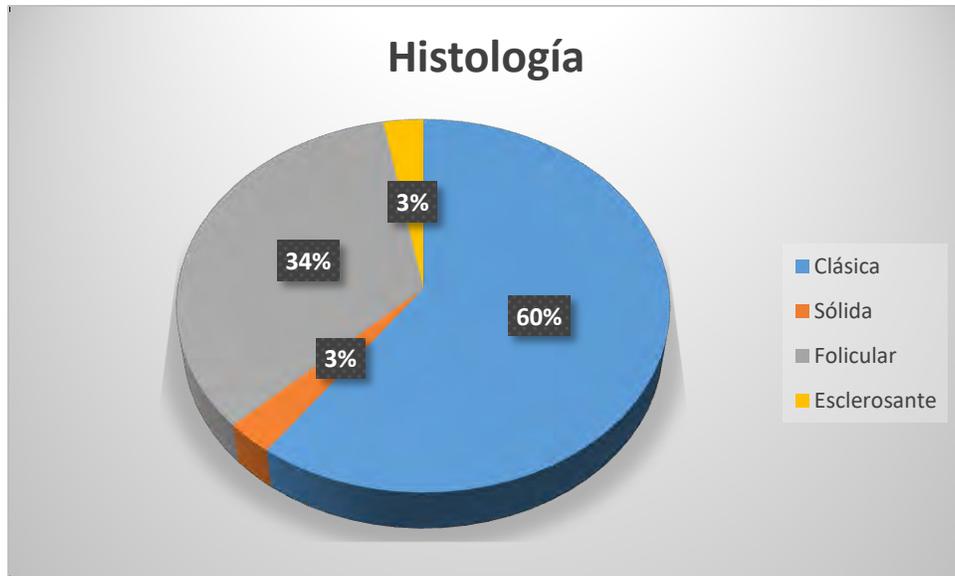


Figura 5. Variedad Histológica presentada en pacientes con carcinoma papilar de tiroides en el Hospital infantil de México Federico Gómez.

De acuerdo a la clasificación de riesgo de la ATA del 2015 y al Sistema de clasificación de Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM AJCC) se identificaron de 35 pacientes 12 pacientes con riesgo intermedio (34.2%) y 23 pacientes (65.7%) con riesgo alto. De aquellos pacientes de alto riesgo se identificaron 7 pacientes con metástasis a distancia (20%). En la siguiente tabla se describen las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

Característica	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Total (n=35)	Valor de P
----------------	-------------------	-------------	--------------	------------

		(n=13)	(n=22)		
Edad, años; media (DE)		12.06 (3.07)	12.66 (3.26)	12.44 (3.16)	0.595*
Sexo	Masculino	11	15	26	0.282**
	Femenino	2	7	9	0.282**
Tiempo de evolución, meses; (DE)		16.23 (17.64)	12.58 (24.27)	13.94 (21.84)	0.640*
Agresividad del tumor					
N1b, #; (%)		0%	22, (100)	22, (62.85)	0.000**
T4, #; (%)		0%	22, (100)	22, (62.85)	0.000**
M, #; (%)		0%	6, (27.27)	6, (17.14)	0.046**
Variedad histológica					
Clásica		8, (61.53)	13, (59.09)	21, (60)	.730**
Sólida		0	1, (4.5)	1, (2.8)	
Folicular		5, (38.46)	7, (31.8)	12, (34.28)	
Esclerosante difusa		0	1, (4.5)	1, (2.8)	

*t de student para muestras no relacionadas

** chi cuadrada

Con respecto a las secuencias obtenidas se alinearon exitosamente con la secuencia de referencia (tipo silvestre) del gen *BRAF*, en un 98-100%, usando la plataforma BLAST. Se analizó cada una de ellas en la plataforma Ensembl y se alineó con el exón 15 del tipo

silvestre de *BRAF*, para localizar el codón en la posición 600 del gen. Actualmente se han analizado 11 muestras de tiroides de los 35 pacientes incluidos en el estudio, de ellos se encontró que 1 paciente presentó la variante *BRAF* p V600E.

12. Discusión

El carcinoma tiroideo en pediatría es relativamente poco común, sin embargo, análisis previos revelan una incidencia en aumento de 1 por ciento anualmente. El cáncer papilar de tiroides demuestra la importancia de un diagnóstico y el pronto inicio de la terapia. En nuestro estudio se observa una prevalencia mayor de cáncer papilar de tiroides en el sexo femenino con 74.29% contra 25.7%, ésta misma diferencia entre sexos ha sido ya establecida. Se observa en nuestro estudio una edad mayor de aparición de cáncer papilar de tiroides a los 12 años, lo que coincide con la literatura donde es en la adolescencia la mayor aparición de la variante papilar.²²

Desde las guías de manejo de la ATA 2009 se estableció la evaluación de los nódulos tiroideos similar a los adultos y aunque en los adultos un signo cardinal es el tamaño menor a un centímetro se debe de buscar otros signos como los descritos previamente, coincidiendo en nuestro estudio que es la hipoecogenicidad y el aumento de vascularidad las características más comunes en las lesiones malignas²³.

Las características clínicas del cáncer tiroideo en niños y adultos es diferente. Las características del nódulo maligno son mayormente nódulos sólidos. Comparado con los adultos, el grado de invasión del cáncer tiroideo es alto y las metástasis a nódulos linfáticos y órganos distantes es más común. De acuerdo a la literatura, el rango de metástasis a nódulos linfáticos es de 60-80% y el rango de metástasis pulmonar alrededor de 10%²⁴. En nuestro estudio se observa este patrón, con un porcentaje de metástasis a ganglios de 62.8% y metástasis a pulmón de 17%, muy similar a la referida en la literatura.

De acuerdo a las lesiones locales, nódulos linfáticos se seleccionó la escisión apropiada como resección total para 32 casos (91.4%). Usando la Clasificación Tumor Nódulo Metástasis nosotros vimos 29 pacientes en estadio I (82.8%) y 6 pacientes en estadio II (17.1%). Todos los casos fueron vigilados con ultrasonido de cuello, función tiroidea, tiroglobulina, anticuerpos anti tiroglobulina cada 4 meses. Levotiroxina oral posterior a la cirugía fue usada para terapia de supresión de TSH y los niveles de TSH fueron mantenidos en la mayoría de los casos menor a 0.2 Mu/l. Hubo un total de 5 de recurrencia local (5-34), ninguno a pulmón. Las recurrencias locales fueron tratadas con terapia ¹³¹I. 1 paciente falleció a causa de un diagnóstico tardío y sepsis.

Un gran número de factores clinocopatológicos han sido estudiados como factores pronósticos en el cáncer papilar de tiroides, y varios factores han sido identificados como edad joven, tamaño del tumor, presencia de nódulo y metástasis a distancia o extensión extratiroidea²⁵. El entendimiento de la patogénesis y el perfil genético en el cáncer tiroideo ha mejorado mucho en los años recientes con el rápido crecimiento de la medicina genómica. La mayoría de los cáncer tiroideos son derivados de la proteína mitógena activadora de RAS (MAPK por sus siglas en inglés), mutaciones en las vías de señalización *BRAF* o *Ras*²⁶ o fusiones cromosómicas (*RET/PTC* o *TRK*). Sin embargo importante investigar la utilidad de los eventos genéticos como marcadores pronósticos para la estratificación del riesgo y el manejo del paciente. La mutación *BRAF* son los eventos genéticos más común en el cáncer papilar de tiroides, y la variante V600E *BRAF* es la mutación más común de ésta familia. La variante *V600E BRAF* ha sido reportada asociada a un comportamiento agresivo en pacientes con cáncer papilar de tiroides, sin embargo solo 1 paciente de 11 ha sido identificado con la variante. Será necesario aumentar la muestra de estudio de dicha variante para concluir, en niños, su relación con la agresividad y recurrencia.

13. Conclusiones

Pese a que la variante *BRAF* pV600E ha sido asociada en algunos estudios con recaída de la enfermedad y metástasis, sin embargo, se presentó en el 9% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. En nuestra muestra de pacientes con cáncer papilar de tiroides la variante en el gen *BRAFF* pV600E es menos frecuente que lo reportado en la literatura.

14. Limitaciones del estudio

Dada la naturaleza transversal del estudio, los resultados sólo podrán demostrar lo que ocurren al momento de la medición correspondiente a la valoración.

Los datos sobre la historia clínica del paciente serán obtenidos tanto del tutor como del expediente clínico, pudiendo tener los primeros, sesgos de memoria.

15. Cronograma actividades.

Fecha de inicio (mes /año)	Bimestre												
	2016						2017						2018
	Marzo Abril	Mayo- Junio	Julio- Agosto	Sept-Oct	Nov-Dic	Enero-Feb	Marzo Abril	Mayo- Junio	Julio- Agosto	Sept-Oct	Nov-Dic	Enero-Feb	
	Actividad												
Selección del tema de investigación	X												
Revisión de la literatura		X											
Marco teórico, planteamiento del problema			X										
Identificación de bloques de parafina, viabilidad, subclasificación histológica				X									
Análisis de la variante de interés						X	X	X					
Aplicación de instrumentos de recolección de datos								X	X				
Análisis y procesamiento de los resultados										X			
Elaboración de reporte final												X	

de

13. Bibliografía

1. Verburg, F. A., Van Santen, H. M. & Luster, M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *OncoTargets and Therapy* **10**, 165–175 (2017).
2. Machac, J. Thyroid Cancer in Pediatrics Pediatric Thyroid cancer Diagnosis Staging Risk-stratification Therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. NA* **45**, 359–404 (2016).
3. Dermody, S., Walls, A. & Harley, E. H. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Pediatric thyroid cancer : An update from the SEER database. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **89**, 121–126 (2016).
4. Flores-Ortega, A., Rivera-López, E. & Guillén-González, M. Á. Cáncer de tiroides: Revisión de casos del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev. Endocrinol. y Nutr.* **18**, 11–17 (2010).
5. Balachandar, S. *et al.* Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin: Prognostic Significance of Histologic Subtypes. *Thyroid* **26**, 219–226 (2016).
6. Alzahrani, A. S. *et al.* Uncommon TERT Promoter Mutations in Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid* **26**, 235–41 (2016).
7. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat. Rev. Cancer* **13**, 184–199 (2013).
8. Givens, D. J., Buchmann, L. O., Agarwal, A. M., Grimmer, J. F. & Hunt, J. P. BRAF V600E does not predict aggressive features of pediatric papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* **124**, 389–393 (2014).
9. Nucera, C., Lawler, J. & Parangi, S. BRAFV600E and microenvironment in thyroid cancer: a functional link to drive cancer progression. *Cancer Res.* **71**, 2417–2422 (2011).
10. Kondo, T., Ezzat, S. & Asa, S. L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 292–306 (2006).
11. Knauf, J. A. *et al.* Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial-mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGF β signaling. *Oncogene* **30**, 3153–3162 (2011).
12. Rabes, H. M. *et al.* Pattern of Radiation-induced RET and NTRK1 Rearrangements in 191 Post-Chernobyl Papillary Thyroid Carcinomas : Biological, Phenotypic and Clinical Implications. *Clin. Cancer Res.* **6**, 1093–1103 (2000).
13. Vuong, H. G., Duong, U. N. P., Altibi, A. M. A. & Ngo, H. T. T. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid

carcinoma. *Endocr. Connect.* **6**, R8–R17 (2017).

14. Shen, X., Liu, R. & Xing, M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer* **24**, 41–52 (2017).
15. Xing, M. *et al.* Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* **33**, 42–50 (2015).
16. Collet, J.-F. *et al.* BRAF V600E detection in cytological thyroid samples: A key component of the decision tree for surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* **38**, 1017–1021 (2016).
17. Galuppini, F. *et al.* BRAF analysis before surgery for papillary thyroid carcinoma: Correlation with clinicopathological features and prognosis in a single-institution prospective experience. *Clin. Chem. Lab. Med.* **54**, 1531–1539 (2016).
18. Xing, M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr. Rev.* **28**, 742–762 (2007).
19. Tufano, R. P., Teixeira, G. V., Bishop, J., Carson, K. a. & Xing, M. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer and Its Value in Tailoring Initial Treatment. *Medicine (Baltimore)*. **91**, 274–286 (2012).
20. Takacsova, E., Kralik, R., Waczulikova, I., Zavodna, K. & Kausitz, J. A different prognostic value of BRAF V600E mutation positivity in various age groups of patients with papillary thyroid cancer. *Neoplasma* **64**, 156–164 (2017).
21. Alzahrani, A. S. *et al.* Single Point Mutations in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* **27**, 189–196 (2017).
22. Dermody, S., Walls, A. & Harley, E. H. Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007-2012. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **89**, 121–126 (2016).
23. Francis, G. L. *et al.* Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* **25**, 716–759 (2015).
24. Wang, C. *et al.* Recurrence factors and prevention of complications of pediatric differentiated thyroid cancer. *Asian J. Surg.* **40**, 55–60 (2017).
25. Kurtulmus, N. *et al.* BRAF^{&sup>}V600E^{&/sup> Mutation: Has It a Role in Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Cancer? *Eur. Thyroid J.* **5**, 195–200 (2016).}
26. Wang, Z., Chen, J.-Q., Liu, J.-L. & Qin, X.-G. Clinical impact of BRAF mutation on the diagnosis and prognosis of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* **46**, 146–57 (2016).

APENDICE I

AJCC TNM Sistema de clasificación para carcinoma diferenciado de tiroides

Tumor Primario (T)

TX		Tamaño no valorado, limitado a tiroides
T1	T1a	≤ 1 cm, limitado a tiroides
	T1b	> 1 cm pero ≤ 2 cm, limitado a tiroides
T2		> 2 cm pero ≤ 4cm, limitado a tiroides
T3		>4 cm, limitado a tiroides, o cualquier tumor con extensión mínima extratiroidea.
T4	T4a	El tumor se extiende mas allá de la cápsula tiroidea para invadir tejido subcutáneo, tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
	T4b	El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la carótida o vasos sanguíneos

Ganglios linfáticos (N)

NX		Ganglios linfáticos regionales no valorados
N0		Sin metástasis linfática regional
N1	N1a	Metástasis en región anatómica VI en cuello (pretraqueal, paratraqueal y prelaríngeo, ganglios

	N1b	linfáticos de Delphian) Metástasis uni-, bi- o contralateral en ganglios cervicales (región anatómica I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastinales superiores (región anatómica VII)
--	-----	---

Metástasis a distancia (M)

MX		Metástasis a distancia no valorada
M0		Sin metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia

APENDICE II

Grupos de Riesgo para recurrencia y/o persistencia de la enfermedad por características TNM de la AJCC

1.- Bajo riesgo ATA pediátrica

Enfermedad confinada a la tiroides con “N0” o “NX” o pacientes con N1a metastásico incidental, donde “incidental” se define como la presencia de metástasis microscópica en un pequeño número de células de ganglios linfáticos centrales en cuello.

2.- Intermedio riesgo ATA pediátrica

N1a extenso o N1b mínimo. Éstos pacientes parecen estar en bajo riesgo de metástasis a distancia, pero se incrementa el riesgo si hay una disección incompleta de ganglios cervicales y aumento del riesgo de persistencia de enfermedad cervical ganglionar linfática. El impacto de la identificación patológica de extensión microscópica extra-tiroidea (ETE) (T3 de la clasificación TNM) sobre el manejo y resultado clínico, no se ha estudiado bien en éste grupo etario de pacientes, pero pueden clasificarse de riesgo bajo o intermedio dependiendo de otros factores clínicos.

3.- Alto riesgo ATA pediátrica

Enfermedad con extensión regional (N1b extenso) o enfermedad invasiva local (T4), con o sin metástasis a distancia. Los pacientes de éste grupo son los de alto riesgo de resección incompleta, enfermedad persistente y metástasis a distancia.