



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”**

**VALOR PRONÓSTICO DE LA MUTACIÓN BRAF COMO FACTOR
DE RIESGO DE RECURRENCIA EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

Dr. José Rodrigo Alcántara Dzib

ASESORES DE TESIS:

Dr. Sócrates Alberto García Gutiérrez

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez

Dr. Alejandro Sosa Caballero



CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

2019.



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD, UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”

Dr. Víctor Manuel Monroy Hernández
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA, UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR.
ANTONIO FRAGA MOURET CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Dr. José Rodrigo Alcántara Dzib
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA,
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

No. De Registro: R-2017-3501-114

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	27

RESUMEN

Introducción: En el carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado se estima que la recurrencia de la enfermedad es en más del 30% de los casos, siendo los factores histológicos los de mayor influencia. Recientemente se ha incorporado a la escala pronóstica de la ATA la mutación B-RAF, teniendo una prevalencia promedio del 45% y hasta decuplicando el riesgo de recurrencia.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, para determinar si la mutación de B-RAF es un factor de riesgo de recurrencia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado seguidos durante 5 años en el Hospital de Especialidades del C.M.N. La Raza. Se determinó la mutación por el método de inmunohistoquímica y revisión de factores histológicos reconocidos como factores de riesgo, aplicando en todos ellos una regresión logística binaria.

Resultados: En una muestra de 50 paciente, con predominancia del sexo femenino (86%) y edad promedio de 49.7 años. La frecuencia de recurrencia encontrada fue del 58% mientras que la presencia de mutación *B-RAF* es del 62%. Este último asociado a mayores de 50 años, con invasión a la cápsula y extensión extratiroidea; todo estos conocidos como factores que incrementan el riesgo de recurrencia.

Conclusión: El riesgo de recurrencia fue 13 veces mayor en pacientes con presencia de la mutación con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), la cual es independiente a otros factores.

Palabras clave: Carcinoma tiroideo; recurrencia; B-RAF.

SUMMARY

Introduction: In well differentiated papillary carcinoma of the thyroid it is estimated that the recurrence of the disease is in more than 30% of the cases, being the histological factors the major influence. The B-RAF mutation has been incorporated into the ATA prognostic scale, with an average prevalence of 45% and up to ten times the risk of recurrence.

Material and methods: A case-control study was performed, nested in a cohort, to determine if the mutation of B-RAF is a recurrence risk factor in patients with papillary carcinoma of the thyroid well differentiated followed for 5 years in the Hospital de Specialties of the CMN La Raza. The mutation was determined by the immunohistochemical method and review of recognized histological factors as risk factors, applying in all of them a binary logistic regression.

Results: In a sample of 50 patients, with predominance of the female sex (86%) and average age of 49.7 years. The frequency of recurrence found was 58% while the presence of B-RAF mutation is 62%. The latter is associated with people over 50 years of age, with invasion of the capsule and extrathyroidal extension; all these known as factors that increase the risk of recurrence.

Conclusion: the risk of recurrence was 13 times more in patients with presence of the mutation and statistically significant, is independent of other factors.

Keywords: Thyroid carcinoma; recurrence B-RAF.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides es la neoplasia endócrina más frecuente y forma parte del 1% de todas las neoplasias malignas epiteliales en el mundo¹. En el año 2017, la American Cancer Society estimó el diagnóstico de 56,870 casos nuevos en los Estados Unidos de Norteamérica (de ellos 42,470 mujeres y 14,400 hombres), además, de una mortalidad de aproximadamente 1,090 mujeres y 920 hombres por esta enfermedad². De acuerdo con estadísticas de la OMS publicadas en el 2012, el carcinoma tiroideo en México ocupa el octavo lugar en incidencia de tumores malignos en la mujer, reportándose un total de 298,102 casos nuevos (229,923 mujeres y 68,179 hombres), consistiendo en una incidencia de 4.0 casos /100,000 habitantes, con una mortalidad de 0.5 casos /100,000 habitantes; en cuyo caso la prevalencia corresponde al 3.7% de todos los tumores malignos reportados en 5 años³. En nuestro hospital es la primera causa de consulta de tumores de cabeza y cuello.

La incidencia ha aumentado globalmente en las últimas tres décadas siendo el carcinoma papilar de tiroides el subtipo histológico más frecuente (80-90%), lo cual se debe a un aumento real de la enfermedad^{4, 5} o se ha propuesto que pueda estar relacionado con la mejora en los estudios de diagnóstico de imagen de alta resolución más eficaces para la detección de nódulos cada vez más pequeños. En general, las neoplasias malignas de tiroides son de buen pronóstico, siempre y cuando haya un tratamiento quirúrgico y adyuvante apropiado^{1, 5}. Tiene casi 100% de probabilidad de sobrevivencia global a 5 años particularmente en casos de estadios no avanzados; además, la recurrencia en el cáncer bien diferenciado de tiroides posterior a un tratamiento es del 30% y la mortalidad es del 8% a 30 años^{1, 4, 5}. La incidencia de la recurrencia, depende de la definición utilizada, si se basa en la detección clínica (enfermedad estructural) únicamente o se analiza junto con la recurrencia bioquímica, sin embargo, corresponde a la aparición de síntomas a 6 meses de la remisión completa posterior al tratamiento⁵.

Se han estudiado diferentes alteraciones genéticas que tienen un papel fundamental en el desarrollo del cáncer derivado de células foliculares de la tiroides, en particular aquellas que afectan la vía de señalización de las proteínas cinasas de mitógenos activados (MAPK), variantes mutadas de los genes RAS, B-RAF y rearrreglos RET/PTC, de las cuales todas ellas se han asociado con la tumorigénesis del carcinoma papilar de tiroides⁶⁻⁹. Las mutaciones en el protooncogén B-RAF son las más comúnmente observadas en el carcinoma papilar de tiroides, seguidas de los rearrreglos *RET/PTC* y mutaciones *RAS*; mientras que en el cáncer folicular de tiroides es más probable que estén asociadas las mutaciones de *RAS* o los rearrreglos en el receptor \square del *PAX8*/peroxisoma (*PPAR* \square)¹⁰.

BRAF es un gen localizado en el cromosoma 7 que codifica a la proteína B-RAF perteneciente a la familia de las cinasas RAF (fibrosarcoma rápidamente acelerado), aunque se han asociado las mutaciones somáticas de B-RAF en otras neoplasias humanas, la prevalencia es mayor en melanoma y cáncer de tiroides^{1, 4, 5}. La mutación activa potencialmente a la cinasa de B-RAF mediante la fosforilación de ERK1/2 en una magnitud de 480 veces en comparación con la cinasa de B-RAF no mutada, repercutiendo en la expresión de distintos genes involucrados en proliferación, diferenciación, sobrevivencia, tumorigénesis celulares y la promoción de la transición epitelial-mesenquimatosa⁸.

La alteración más frecuente en las cinasas de B-RAF en aproximadamente 90% de casos es la mutación puntual de B-RAF de T1799A en el exón 15, la cual condiciona una sustitución en el aminoácido 600 cercano al centro catalítico de la proteína, de glutamato a valina (V600E) en la proteína B-RAF^{9, 11, 12}. La mutación específica de V600E es la más frecuente y la más estudiada en la última década, descrita por primera vez en 2002 relacionada al cáncer humano y ha sido propuesta como marcador de ayuda para diagnóstico y pronóstico del carcinoma tiroideo. Se ha reportado una alta incidencia de la mutación B-RAF^{V600E} en carcinoma papilar de tiroides clásico y en la variante de células altas, aunque su

incidencia es rara en la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides^{5, 7, 9}. Otros subtipos de carcinoma papilar de tiroides que se han relacionado con la mutación de B-RAF son las variantes tipo Warthin, esclerosante difuso, sólido y en menor proporción el subtipo oncocítico¹¹. La prevalencia general de mutaciones de B-RAF es de 45% (en un rango de 27.3 a 87.1% de acuerdo con la población estudiada), siendo particularmente mayor en países asiáticos en comparación con el resto de los países, aún no se ha identificado un mecanismo que explique dicha diferencia, pero se ha propuesto que un mayor consumo de yodo en la población asiática esté asociado⁶.

En comparación con otras mutaciones asociadas a carcinoma tiroideo bien diferenciado, en particular a mutaciones de RAS o RET/PTC, la mutación B-RAF^{V600E} es un potente promotor de la agresividad patogénica y se ha vinculado con el pronóstico clínico patológico malo en pacientes con carcinoma papilar de tiroides^{6, 8, 9}. Aunque la relación ha sido inconsistente, se ha relacionado con la recurrencia del tumor, características clínico patológicas de alto riesgo (pacientes en estadio III y IV) y una reducción en la sensibilidad a la terapia con yodo radioactivo^{5, 9, 12}.

Durante varios años se han utilizado diferentes escalas del pronóstico basadas en el riesgo de recaída, una de ellas es el sistema de clasificación más utilizado en el cáncer, el estadio de TNM (Tabla 1. Anexo) que se introdujo en 1987, que permite seleccionar cuatro estadios clínicos que son dependientes del pronóstico y en el caso de los carcinomas de tiroides bien diferenciados, considera el factor de la edad adicionalmente⁴. Otras escalas de pronóstico comúnmente utilizadas son: AGES, AMES y MACIS (Tabla 2. Anexo), todas consideran dos factores pronósticos principales: edad al momento del diagnóstico y las metástasis a distancia. Dependiendo de la escala además se evalúan el tamaño del tumor, la enfermedad extratiroidea, la extensión de la cirugía y el grado histológico⁵. Todas las escalas y la valoración de otros factores de riesgo histológicos como subtipo histológico, multifocalidad, angioinvasión, infiltración a la cápsula, se realizan en

un momento postquirúrgico y por lo tanto no ofrecen la posibilidad de una planificación de la extensión de la cirugía y sólo permiten la toma de decisión del tratamiento adyuvante con yodo-131 radioactivo^{4, 5}. De ahí que recientemente exista un interés mayor en el estudio de marcadores pronósticos y predictivos nuevos que se conozcan en etapas prequirúrgicas y el estatus de B-RAF^{V600E} es el ejemplo de ello^{8, 11}.

Los factores de riesgo clinicopatológicos que se han relacionado a la recurrencia y a la muerte relacionada al cáncer papilar de tiroides, de acuerdo con los resultados observados en un metaanálisis de 20,764 pacientes fueron la invasión extratiroidea, las metástasis a ganglios linfáticos, el estadio avanzado de TNM y las metástasis a distancia; todos como predictores de mal pronóstico, reflejando el curso agresivo de la enfermedad. La extensión extratiroidea se asocia a mayor riesgo de invasión a estructuras cervicales como la tráquea, requiere un tratamiento más agresivo y también se ha relacionado con el riesgo de recurrencia local o persistencia de la enfermedad, independientemente del tamaño tumoral. Otra observación de este metaanálisis sugiere que la mutación de B-RAF^{V600E} está asociada con las variables clínicas de alto riesgo que son utilizadas en los sistemas de estadificación pronóstica, incluyendo la invasión extratiroidea, el estadio avanzado en TNM, metástasis a ganglios linfáticos, recurrencia y supervivencia global⁴. La mutación de B-RAF^{V600E} muestra un aumento en el riesgo de muerte por la enfermedad de 4.61 veces en comparación con los casos de B-RAF no mutado. El factor no asociado con la mutación fue las metástasis a distancia, aunque la razón de esto puede reflejar las diferencias en el diagnóstico que se realizan entre los centros médicos de diferentes países o más probablemente a que es rara la ocurrencia de metástasis a distancia. Se concluye en el metaanálisis que los resultados deben interpretarse con precaución, debido a la heterogeneidad de los datos que incluyen las diferencias en la demografía de los pacientes, el abordaje de la disección ganglionar linfática, los reportes de patología, el tratamiento con yodo radioactivo y el tiempo en el seguimiento de casos⁴. Debido a que el comportamiento del carcinoma papilar de tiroides es

generalmente favorable, es necesario que se analicen grupos de pacientes lo suficientemente representativos así como realizar el seguimiento a largo plazo, para determinar las diferencias significativas.

Los carcinomas papilares de tiroides con diámetro menor o igual a 10 mm, clasificados como microcarcinomas papilares de tiroides, típicamente se consideran de buen pronóstico, aunque se ha sugerido que aquellos que cuentan con la mutación de BRAF^{V600E} tienden a manifestarse con características clinicopatológicas agresivas, por lo que su evaluación puede tener utilidad en la estratificación del riesgo para el manejo adecuado de estos casos¹². Se estima que aproximadamente el 15% de pacientes en estadio I de TNM, tienen recurrencia durante los 10 años de seguimiento⁴. Se considera que la mutación de B-RAF es un evento molecular temprano y definitivo fenotípicamente en el carcinoma papilar de tiroides y que está asociado con factores predictivos de alto riesgo de metástasis a ganglios linfáticos, aún en la variante de microcarcinoma⁹. Debido al incremento en la incidencia de carcinomas papilares de tiroides en las últimas décadas, en particular aquellos de 1 cm o menores, existe la controversia sobre qué tan extenso debe ser el tratamiento, lobectomía en el caso de los expertos americanos o tiroidectomía total con tratamiento adyuvante de yodo radioactivo en el caso de los expertos europeos, exceptuando los casos de carcinomas papilares de tiroides menores o iguales a 1 cm unifocales de variantes no agresivas. La mortalidad de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides pequeños es baja, pero hay un subgrupo de pacientes que pueden presentar metástasis ganglionares o recurrencia, en algunos casos con pronóstico desfavorable, por lo que la estratificación del riesgo aún en el microcarcinoma papilar de tiroides es fundamental, siendo la mutación B-RAF^{V600E} uno de los factores pronósticos de utilidad para la evaluación pre operatoria¹³.

La detección temprana del cáncer antes de la ocurrencia de metástasis es fundamental para los pacientes y clínicos, ya que mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Por lo que los marcadores moleculares son

herramientas prometedoras como biomarcadores para la detección temprana del cáncer, respuesta al tratamiento o indicadores pronósticos de la progresión^{1, 5, 7}. Como método no invasivo provee información importante durante el diagnóstico y el seguimiento del carcinoma papilar de tiroides, así como proveer información en un inicio de utilidad para la toma de decisión de la estrategia de tratamiento individualizado, tanto en carcinomas de tiroides familiares y no familiares.

Las técnicas utilizadas para la detección de la mutación de B-RAF^{V600E} incluyen métodos con microarreglos de DNA, secuenciación directa de DNA, PCR de polimorfismos de cadena única, pirosecuenciación, detección por inmunohistoquímica, análisis múltiple de PCR por primers duales de oligonucleótidos y análisis de longitud de fragmentos de restricción, estas técnicas identifican mutaciones de B-RAF. La disponibilidad y la diversidad de técnicas contribuyen a la variabilidad de los resultados¹⁴. Las recomendaciones más recientes de la ATA (*American Thyroid Association*) no indican el uso rutinario del estatus de BRAF para la estratificación del riesgo inicial en carcinoma de tiroides diferenciado, debido a la falta de evidencia que confirme una influencia directa de la mutación respecto al incremento del riesgo de recurrencia, sin embargo, la ATA demuestra que en la escala de riesgo continuo (Tabla 3) para el abordaje del riesgo de recurrencia, se considera el estatus de *BRAF* y/o *TERT*^{15, 16}.

Debido que la mutación B-RAF^{V600E} es altamente prevalente en el carcinoma papilar de tiroides, particularmente en los subtipos agresivos, los carcinomas papilares de tiroides recurrentes y los refractarios a yodo radiactivo, la terapia blanco hacia la vía MAPK utilizando inhibidores de MEK y RAF podrán tener aplicación para el tratamiento del cáncer de tiroides¹. El argumento más fuerte para utilizar la mutación B-RAF como factor pronóstico independiente y factor predictivo en el carcinoma papilar de tiroides es su alta prevalencia reportada (30-80%), sin embargo actualmente la mutación de B-RAF no puede ser utilizada como factor predictivo independiente único y debe ser analizado en correlación con otros factores pronósticos^{5, 7, 9}. Si se añade el estatus de B-RAF a las escalas

de riesgo comúnmente utilizadas (AGES, AMES, MACIS, TNM y el sistema de estratificación del riesgo inicial ATA 2009) mejora la clasificación del paciente, haciendo una predicción más adecuada del riesgo de recurrencia^{17, 18}.

De acuerdo con el impacto de los nuevos marcadores moleculares para el diagnóstico de carcinoma de tiroides, se menciona que específicamente para mutaciones de BRAF, RET/PTC o PAX8/PPAR α correlacionan con un mal pronóstico en casi 100% de casos, asumiéndose que el análisis se realice en un laboratorio apropiado y con validación para las técnicas de detección¹⁹. Los datos inciertos que requieren mayor estudio corresponden en primer lugar a aclarar la correlación entre las mutaciones de BRAF y las características clínicopatológicas ya que claramente no permite su uso diagnóstico, en segundo lugar, el uso de inhibidores de B-RAF como terapia blanco en pacientes con la mutación, particularmente en casos de carcinoma de tiroides, en cómo y cuándo utilizar uno o más inhibidores de B-RAF simultáneamente y en la posibilidad de resistencia primaria o adquirida. En tercer lugar, estudiar a mayor detalle los mecanismos de cómo interactúa B-RAF con otras vías de señalización. Y finalmente cómo aplicar la determinación de mutación B-RAF en escenarios clínicos y cómo integrarlo en las guías para cirujanos para individualizar los tratamientos, son cuestiones que requieren una investigación mayor y discusión para su estandarización²⁰.

No existen estudios previos reportados en población mexicana sobre la prevalencia de la mutación de B-RAF^{V600E} asociada con carcinomas tiroideos, por lo que en este estudio se determinó la frecuencia de la mutación y el valor pronóstico como factor riesgo de recurrencia en los carcinomas papilares de tiroides diagnosticados en el servicio de Anatomía patológica del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mourte” del C.M.N. La Raza durante el periodo Enero a Diciembre 2012, a si con su relación con los parámetros histopatológicos de mal pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo de los archivos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mourte” del C.M.N. La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, con la búsqueda de pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado en el período comprendido de Enero a Diciembre 2012.

Es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, de pacientes con seguimiento durante 5 años, demostrando su recurrencia por un estudio citológico o histopatológico. De los archivos se revisaron las laminillas de los productos de tiroidectomía total para determinar los parámetros histológicos como: variante histológica, tamaño, localización, multifocalidad del tumor, invasión a la cápsula, extensión extratiroidea, invasión vascular y linfática e infiltrado linfoide, estos se usaron como variables independientes, la edad y sexo como demográficas.

De los bloques de parafina se selecciono el representativo de la lesión, el que contenga las diferentes variantes histológicas encontradas en el tumor. Para posteriormente conocer el estado mutacional de B-RAF por el método de inmunohistoquímica (ver anexo, técnica de inmunohistoquímica).

Se formaron con esto dos grupos de pacientes, uno con recurrencia y otro sin recurrencia de la enfermedad, analizando en cada uno de ellos los factores pronósticos histológicos antes mencionados. Finalmente se correlaciono con la mutación de B-RAF en estos dos grupos. Fueron excluidos del estudio pacientes con diagnóstico previo de carcinoma papilar de tiroides y/o resección total o parcial de la glándula tiroides. No se tomaron en cuenta pacientes sin reporte histopatológico de la pieza, laminillas y bloques de parafina dañados para llevar acabo la técnica de inmunohistoquímica.

Para determinar si la mutación B-RAF tiene valor pronóstico como factor de riesgo de recurrencia en los pacientes con carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides se realizó regresión logística binaria con la prueba de hipótesis para coeficientes individuales mediante la estadística de Wald. La significancia estadística se consideró con los valores de $p < 0.05$ a un intervalo de confianza (IC) al 95%.

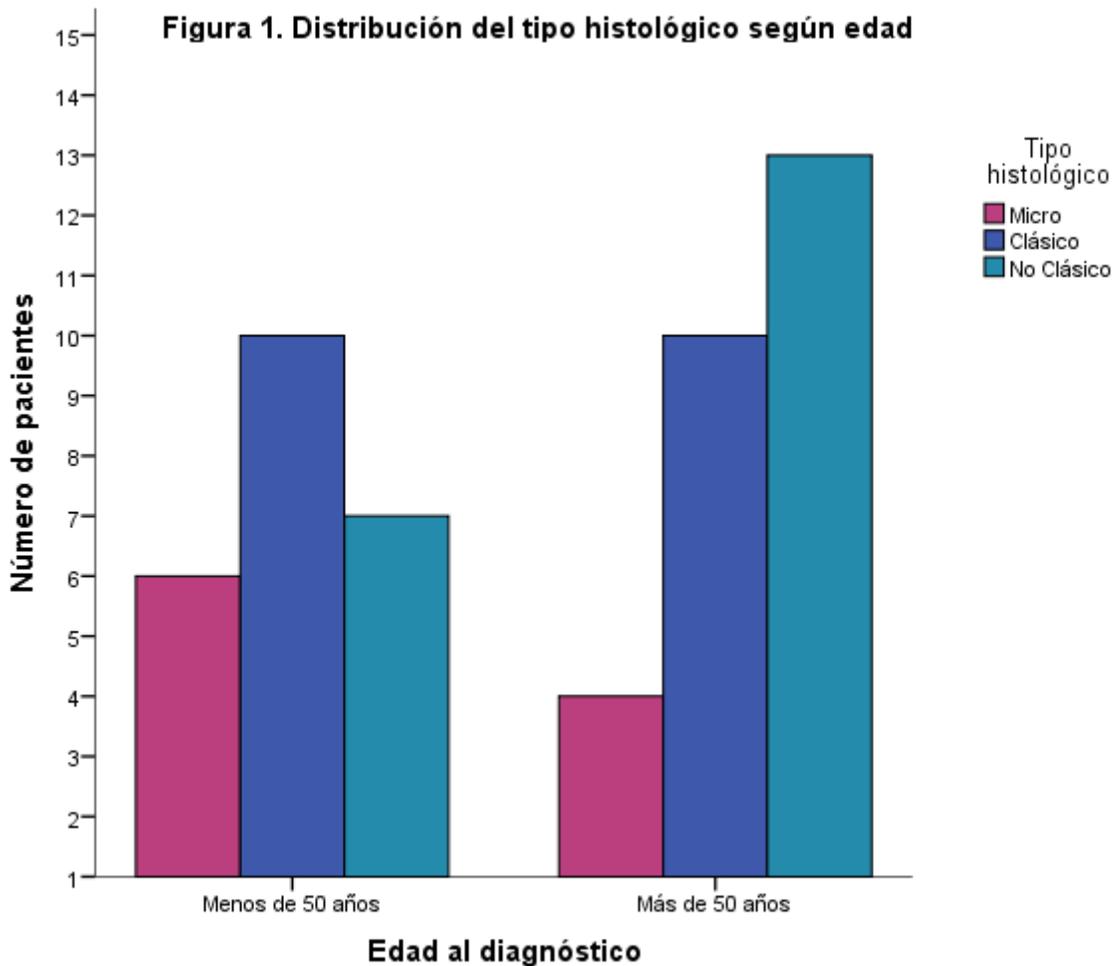
Con el objeto de encontrar una verdadera asociación, o mayor peso, como factor de riesgo de recurrencia se integraron al análisis los parámetros de edad ($<$ o $>$ 50 años), sexo, variante histológica (clásica, no clásica y microcarcinoma), tamaño ($<$ 2 cm, 2-4cm y $>$ 4cm), localización (afección de un lóbulo o istmo y ambos lóbulos), invasión a la cápsula, extensión extratiroidea, multifocalidad, invasión vascular y linfática, e infiltrado linfocítico (evaluados como ausente o presente). A todos estos últimos se les aplicaron medidas de tendencia central, porcentaje y mediana, desviación estándar para la dispersión.

Finalmente en el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel de Microsoft y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron un total de 50 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado con la finalidad de identificar si existía un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad ante la presencia de mutaciones en el oncogén *BRAF*.

La mayoría de los pacientes (86%) correspondió al sexo femenino. El promedio de edad fue de 49.7 años al momento del diagnóstico, con una desviación estándar (DE) ± 16.8 años, con una mediana de 50.5 (18-87) años. En cuanto a la distribución del tipo histológico según la edad observamos que el tipo no clásico fue más frecuente en los pacientes mayores a 50 años y el tipo clásico en los menores a esta edad (Figura 1).



Con la finalidad de identificar si la edad al momento del diagnóstico se encontraba asociada con alguno de los factores histológicos relacionados al pronóstico y a la mutación *B-RAF*, observamos una asociación estadísticamente significativa entre una edad mayor a 50 años al diagnóstico y la presencia de invasión a la cápsula ($p < 0.01$), al igual que la extensión extratiroidea ($p < 0.01$).

Sin embargo, no encontramos asociación entre la edad y el tipo de variante histológica ($p = 0.38$), ni con la localización ($p = 0.57$), tampoco con el tamaño del tumor ($p = 0.42$), ni con la multifocalidad ($p = 0.53$), ni con la presencia de infiltración vascular-linfática ($p = 0.09$), ni con la de tipo linfoide ($p = 0.36$). Tampoco encontramos asociación entre la edad y la presencia de mutaciones del oncogén *B-RAF* ($p = 0.44$).

Por otro lado, el principal sitio en donde se localizó el tumor fue a nivel del lóbulo derecho de la glándula (44%), seguido de la localización en el lóbulo izquierdo (32%) (Tabla 4). La mayoría de los tumores eran menores a 2 cm (46%), y solo el 30% eran mayores a 4 cm.

La invasión a la cápsula se observó en treinta pacientes y diecinueve tenían extensión extratiroidea al momento del diagnóstico. A su vez, el 34% de los pacientes tenía invasión vascular-linfática y un 26% había presentado infiltración linfoide.

La frecuencia de recurrencia en la muestra analizada fue del 58% ($n = 29$) mientras que, la presencia de mutación en el oncogén *B-RAF* fue del 62% ($n = 31$).

En el análisis bivariado (Tabla 4) los factores asociados al riesgo de recurrencia en fueron: la invasión vascular-linfática ($p = 0.01$), la extensión extratiroidea ($p < 0.001$), la invasión a la cápsula ($p < 0.001$) y la presencia de mutación en *BRAF* ($p < 0.01$). No se encontraron asociaciones entre la variante

histológica, la localización del tumor, ni el tamaño del mismo con un mayor riesgo de recurrencia. Esto último pudo deberse a un limitado tamaño de muestra.

Tabla 4. Características clínicas de la población de estudio

Variables	Población Total		Recurrencia		p*
	n=50	No (n=21)	Si (n=29)		
	n (%)	n(%)	n(%)		
Sexo					
Masculino	7 (14)	1 (4.8)	6 (20.7)		0.11
Femenino	43 (86)	20 (95.2)	23 (79.3)		
Edad al diagnóstico					
< 50 años	23 (46)	12 (57.1)	11 (37.9)		0.14
> 50 años	27 (54)	9 (42.9)	18 (62.1)		
Histología					
Clásico	20 (40)	9 (42.9)	11 (37.9)		0.27
Micro	10 (20)	6 (28.6)	4 (13.8)		
No clásico	10 (20)	6 (28.6)	14 (48.3)		
Localización					
Ambos Lóbulos	8 (16)	1 (4.8)	7 (24.2)		0.07
Derecho	22 (44)	7 (33.3)	15 (51.7)		
Istmo	4 (8)	3 (14.3)	1 (3.4)		
Izquierdo	16 (32)	10 (47.6)	6 (20.7)		
Tamaño del Tumor					
< 2 cm	23 (46)	13 (61.9)	10 (34.5)		0.14
2 - 4 cm	12 (24)	4 (19)	8 (27.6)		
> 4 cm	15 (30)	4 (19)	11 (37.9)		
Invasión a la cápsula					
No	20 (40)	12 (71.4)	5 (17.2)		<0.001
Si	30 (80)	6 (28.6)	24 (82.8)		
Extensión extratiroidea					
No	31 (62)	20 (95.2)	11 (37.9)		<0.001
Si	19 (38)	1 (4.8)	18 (62.1)		
Multifocalidad					
No	34 (68)	17 (81)	17 (58.6)		0.08
Si	16 (32)	4 (19)	12 (41.4)		
Invasión Vascular-Linfática					
No	33 (66)	18 (85.7)	15 (51.7)		0.01
Si	17 (34)	3 (14.3)	14 (48.3)		
Infiltrado Linfoide					
No	37 (74)	15 (71.4)	22 (75.9)		0.48
Si	13 (26)	6 (28.6)	7 (24.1)		
Mutación en <i>BRAF</i>					
No	19 (38)	13 (61.9)	6 (20.7)		<0.01
Si	31 (62)	8 (38.1)	23 (79.3)		

* ji cuadrada de Pearson

Finalmente, en el análisis de regresión logística se introdujeron todas aquellas variables confusoras con la finalidad de identificar si la mutación en el gen *B-RAF* era un factor predictor independiente para recurrencia en estos pacientes (Tabla 5). La mutación en *B-RAF* resultó como el único factor asociado a un riesgo incrementado de recurrencia en pacientes con carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado.

Por lo que el riesgo de desarrollar esta complicación fue de 13 veces más en pacientes con la presencia de dicha mutación en comparación con pacientes que no la presentan y este riesgo fue estadísticamente significativo y es independiente de factores como la edad, el género, la variante histológica, el tamaño del tumor, y otros factores conocidos y estudiados en el presente trabajo como factores asociados al riesgo de recurrencia.

Tabla 5. Análisis de regresión logística binaria

Variables	ORa	IC 95%	P
Sexo masculino	13.3	0.36-492.58	0.15
Edad > 50 años	1.8	0.19-17.49	0.61
Variante no clásica	3.03	0.33-27.46	0.32
Tamaño del tumor > 4 cm	0.7	0.03-13.83	0.82
Mutación del oncogén <i>BRAF</i>	13.3	1.49-118.69	0.02
Invasión a la cápsula	11.1	0.64-193.20	0.09
Extensión extratiroidea	38.1	0.71--2030.5	0.07
Invasión vascular linfática	0.86	0.06-11.46	0.91
Infiltrado linfoide	0.63	0.05-6.78	0.71

ORa= OR ajustado; IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

DISCUSIÓN

El carcinoma papilar de tiroides presenta un carácter indolente con una sobrevida a 10 años mayor del 90%. Sin embargo, la recurrencia de la enfermedad es en más del 30% de los casos, mientras que la metástasis a distancia va del 5 al 9%, esta última con una tasa de sobrevida a 10 años de un 26%²¹. En nuestra muestra encontramos una frecuencia de recurrencia del 58%, este elevado porcentaje puede ser atribuido a diferentes factores, parámetros histológicos vs. resección en contacto con la lesión.

Se han informado múltiples factores de riesgo que influyen en el pronóstico de la recurrencia y/o sobrevida de la enfermedad. Entre los más importantes se puede mencionar la edad del paciente al momento del diagnóstico, tamaño tumoral, variante histológica, extensión extratiroidea del tumor, resección incompleta y metástasis ganglionares²².

Para la Asociación Americana de Tiroides (ATA) se incluye a todos los tamaños de carcinoma papilar intratiroideos en la categoría de bajo riesgo de recurrencia estructural de la enfermedad, siendo del 1-2% en los casos de microcarcinoma unifocales y hasta el 4-6% en los multifocales. Mientras que para los tumores intratiroideos de 2 a 4cm es del 5-6% y 8-10% en los mayores a 4cm²³⁻²⁴. En nuestro estudio el tamaño promedio del tumor fue de 2.0cm, en 46% de los casos, pero sin estar asociado a la recurrencia. De tal forma hace coherencia a lo descrito previamente, es un factor de bajo riesgo para los pacientes.

También es importante resaltar el valor de la extensión extratiroidea microscópica como a estructuras circundantes, categorizadas por la ATA como de riesgo intermedio y alto, respectivamente. El riesgo de recurrencia asociada con la extensión extratiroidea menor o mínima oscila ente el 3 y 9%, mientras que el

riesgo de recurrencia en pacientes con extensión a tejidos blandos, laringe, tráquea y esófago va del 23 al 40%²⁵⁻²⁶.

En el caso del parámetro de la invasión a la cápsula, solo resulta importante para la variante histológica folicular encapsulada, en cuyo caso generalmente tienen una tasa de recurrencia del 0-7%, son considerados como tumores de bajo riesgo de recurrencia y probablemente esto se deba a la existencia de pequeños focos de invasión vascular mínima o intracapsular²⁷⁻²⁸.

En casi todos los estudios, se demuestra que la invasión vascular-linfática se asocia con peores resultados clínicos. Las tasas de recidiva fueron significativamente más altas si la invasión vascular-linfática estaba presente, 16-20% con vs. 3-6% sin, además se asoció a una tasas más altas de metástasis a distancia y mortalidad específica por la enfermedad²⁹⁻³¹.

En nuestro estudio encontramos que los factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia fueron la invasión vascular-linfática, la extensión extratiroidea y la invasión a la cápsula. No se encontraron asociaciones entre la variante histológica, la localización del tumor, ni el tamaño del mismo con un mayor riesgo de recurrencia. Estos hallazgos correlaciona exactamente lo descrito por la literatura, aunque hay que enfatizar que se trata de una pequeña muestra.

La prevalencia de la mutación B-RAF en promedio es del 45%, con un rango va del 27.3 a 87.1% de acuerdo con la población estudiada. Nuestra muestra tuvo una frecuencia del 62%, particularmente elevada y comparable con la de países asiáticos, se ha propuesto que este elevado porcentaje pueda ser explicable por un mecanismo de mayor consumo de yodo⁶.

De la misma forma encontramos que si existe una asociación entre la presencia de la mutación B-RAF^{V600E} y el riesgo de recurrencia a 5 años del diagnóstico. Esto es comparable con el meta-análisis de 14 publicaciones de nueve países diferentes, donde el riesgo de recurrencia fue significativamente mayor en los mutados, siendo del 40% vs. el 2% en los no mutados¹⁷.

En concordancia con una evaluación multicéntrica de 2,099 pacientes (1,615 mujeres y 484 hombres, con una mediana de edad de 45 años) que demostró que la mutación B-RAF^{V600E} se asocia significativamente con el riesgo de recurrencia de carcinomas papilares tiroideos clásicos (20.7% vs. 12.4%) y del carcinoma papilar tiroideo variante folicular (21.3% vs. 7.0%)³². Con base en estos datos, parece que el estado mutacional por si solo no es suficiente para contribuir sustancialmente a la estratificación del riesgo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, si se puede lograr incrementar la estratificación en el contexto de otros factores de riesgo clínico-patológicos³³.

Se menciona que existe una fuerte asociación con la mutación B-RAF y las metástasis ganglionares, a distancia, estadio IV de la AJCC y edad mayor de 45 años, para un mayor riesgo de mortalidad en estos pacientes¹²⁻¹³. Nosotros encontramos únicamente la asociación de una edad mayor a 50 años y la extensión extracapsular/tiroidea, con la presencia de la mutación. Sin embargo, también se ha sugerido que existe una estrechamente relacionadas con la presencia de variantes histológicas agresivas¹⁶, pero no fue encontrada en nuestro estudio.

Aun queda pendiente el dilucidar la proporción de riesgo atribuible a la mutación B-RAF frente a otros factores clínicos.

En cuanto a la mutación B-RAF como predictor independiente del riesgo de recurrencia, aun sigue siendo controvertida su demostración³⁴⁻³⁵. Esto se debe a que se trata de una pequeña mejora en la estratificación del riesgo, pero estadísticamente significativa¹⁸. Para nuestro caso, el riesgo de recurrencia fue 13 veces mayor en pacientes con la presencia de dicha mutación en comparación con pacientes que no la presentan y este riesgo fue estadísticamente significativo, e independiente de factores como la edad, el género, la variante histológica, el tamaño del tumor, entre otros factores estudiados.

Otras observaciones adicionales se han encontrado en cohortes de pacientes con bajo riesgo con carcinoma papilar de tiroides (<4cm, N0-M0 y presencia de la mutación B-RAF en el 33%), en cuyo caso el riesgo general de tener recurrencia estructural de la enfermedad durante 5 años de seguimiento fue del 3%. Sin embargo, los tumores mutados tuvieron una tasa de recurrencia del 8% (8 de 106) en comparación con solo el 1% (2 de 213) de los no mutados³⁶. Y la demostración de la mutación tuvo una sensibilidad del 65% para identificar los tumores que posterior mente recidivaron, pero un valor predictivo positivo de solo el 25%³⁷.

Finalmente, se ha encontrado que el impacto del estado mutacional de B-RAF sobre el riesgo de recurrencia en pacientes con microcarcinomas papilares unifocales (<1cm), presente en el 30-67% de los casos, oscila ente el 1-6%. Mientras que para los casos con presencia de multifocalidad y/o extensión extratiroidea demostró una tasa de recidiva del 20%³⁸⁻³⁹. Debido a los escaso casos incluidos en nuestra muestra, de microcarcinoma, no es posible hacer transpolar con lo descrito por la literatura, pero los pocos pacientes siguieron la conducta de los tumores menores a 2cm.

Estos hallazgos, aunque en el contexto de una muestra pequeña, sugieren que este marcador molecular, solo o en combinación, puede ser útil para estratificar el riesgo del carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides y proporcionar una evaluación de riesgo significativamente más precisa.

CONCLUSIONES

- El sexo femenino sigue siendo el más frecuentemente asociado al carcinoma papilar de tiroides, presentándose a la edad de 50 años y presentando tumores menores a 2cm.
- En pacientes mayores de 50 años hay una fuerte asociación a desarrollar carcinomas con variantes histológicas no clásicas e invasión capsular y extensión extratiroidea al momento del diagnóstico.
- La frecuencia de la recurrencia en nuestra muestra fue del 58%.
- Los factores asociados al riesgo de recurrencia fueron la invasión vascular-linfática, la extensión extratiroidea, invasión a la cápsula y mutación B-RAF.
- La presencia de la mutación de B-RAF en nuestro estudio es del 62%.
- La mutación de B-RAF incrementa trece veces el riesgo de recurrencia del carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado, y es independiente a otros factores pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiang L, Chu H, Zheng H. B-Raf mutation and papillary thyroid carcinoma patients. *Oncol Lett*. 2016 Apr;11(4):2699-2705.
2. American Cancer Society Internet]. United States of America: American Cancer Society; c2017 [Fecha de última actualización el 31 de marzo 2016, citado el 22 de septiembre de 2017]. What are the key statistics about thyroid cancer? [1 pantalla]. [En línea].
3. IARC: International Agency for Research on Cancer OMS [Internet]. Francia: IARC; c2016 [Fecha de última actualización año 2012, citado el 11 de septiembre de 2017]. Estimated Cancer Incidence. Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [aprox. 6 pantallas]. [En línea]
4. Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016 Sep 6;14(1):241.
5. Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M. *BRAF V600E* mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg*. 2016 Oct;5(5):495-505.
6. Song YS, Lim JA, Park YJ. Mutation Profile of Well-Differentiated Thyroid Cancer in Asians. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Sep;30(3):252-62.
7. Trimboli P, Treglia G, Condorelli E, Romanelli F, Crescenzi A, Bongiovanni M, et al. BRAF-mutated carcinomas among thyroid nodules with prior indeterminate FNA report: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Mar;84(3):315-20.

8. Sahpaz A, Önal B, Yeşilyurt A, Han U, Delibaşı T. BRAF(V600E) Mutation, RET/PTC1 and PAX8-PPAR Gamma Rearrangements in Follicular Epithelium Derived Thyroid Lesions - Institutional Experience and Literature Review. *Balkan Med J.* 2015 Apr;32(2):156-66.
9. Yu L, Ma L, Tu Q, Zhang Y, Chen Y, Yu D, et al. Clinical significance of BRAF V600E mutation in 154 patients with thyroid nodules. *Oncol Lett.* 2015 Jun;9(6): 2633-2638.
10. Yoon JH, Kwon HJ, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. RAS mutations in AUS/FLUS Cytology: Does it Have an Additional Role in BRAFV600E Mutation-Negative Nodules? *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(27):e1084.
11. Park AY, Son EJ, Kim JA, Youk JH, Park YJ, Park CS, et al. Associations of the BRAFV600E mutation with sonographic features and clinicopathologic characteristics in a large population with conventional papillary thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2014 Oct 22;9(10):e110868.
12. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, et al. The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4390-8.
13. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013 Apr 10;309(14):1493-501.

14. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. BRAF Immunohistochemistry Using Clone VE1 is Strongly Concordant with BRAF (V600E) Mutation Test in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2015 Sep;26(3):211-7.
15. Sedliarou I, Seanko V, Lantsov D, Rogounovitch T, Namba H, Abrosimov A, et al. The BRAFT1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. *Int J Oncol*. 2004 Dec;25(6):1729-35.
16. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007 Dec;28(7):742-62.
17. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Sep;91(5):274-86.
18. Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, Gaz RD, Randolph GW, et al. BRAF V600E status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. *Surgery*. 2012 Dec;152(6):984-90.
19. Ilie MI, Lassalle S, Lomng-Mira E, Bonnetaud C, Bordone O, Lespinet V, et al. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma: comparative analysis with three DNA-based assays. *Thyroid*. 2014 May;24(5):858-66.
20. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3943-9.

21. Haugen B.R, Alexander E.K, Bible K.C, Doherty G, Mandel S.J, et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Nov;15(1):1-92.
22. Lebolleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl D.M, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5723-5729.
23. Roti E, degli Uberti E.C, Bondanelli M, Braverman L.E, Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159(6):659-73.
24. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J*. 2012 Nov;59(2):119-125.
25. Radowsky J.S, Howard R.S, Burch H.B, Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):241-244.
26. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, et al. Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastatic in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. *World J Surg*. 2014 Dec;34(12):3007-3014.

27. O'Neil C.J, Vaughan L, Learoyd D.L, Sidhu S.B, Delbridge L.W, et al. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualized base on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Feb;37(2):181-185.
28. Goldstein N.S, Czako P, Neill JS. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients. *Mod Pathol.* 2000 Feb;13(2):123-30.
29. Falvo L, Catania A, D' Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):640-646.
30. Mai K.T, Khanna P, Yazdi H.M, Perkins D.G, Veinot J.P, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology.* 2002 Jun;34(3):239-44.
31. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol.* 2011 Dec;24 (12):1545-1552.
32. Li C, Lee K. C, Schneider E.B, Zeiger M.A. BRAF V600E mutation an its association with clinic-pathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol.* 2012 Dec;97(12):4559-4570.

33. Fernandez I. J, Piccin O, Sciascia S, Cavicchi O, Repaci A, et al. Clinical significance of BRAF mutation in thyroid papillary cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Jun;148(6):919-925.
34. Xing M, Westra W. H, Tufano R. P, Cohen Y, Rosenbaum E, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6373-6379.
35. Kim T. Y, Kim W. B, Rhee Y S, Song J. Y, Kim J. M, et al. BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2006 Sep;65(3):364-368.
36. Mazzaferri E. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1999 May;9(5):421-427.
37. Mazzaferri E. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract.* 2000 Nov-Dec;6(6):469-476.
38. Park Y. J, Kim Y. A, Lee Y K, Kim S. H, Park S. Y, Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAF(V600E) mutation, clinicopathological features. *Head Neck.* 2010 Jan;32(1):38-45.
39. Niemeier L. A, Kuffner A H, Song C, Carty S. E, Hodak S. P, et. al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer.* 2012 Apr 15;118(8):2069-2077.

ANEXOS

Tabla 1. Sistema de clasificación TNM para cáncer diferenciado (3)			
Estadio	T (tumor)	N (metástasis a ganglio linfático)	M (metástasis a distancia)
Edad < 45 años			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Edad > 45 años			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3; (T1-T3)	N0; N1a	M0; M0
Estadio IV			
Iva	T4a; T1-T3	N0 o N1a; N1b	M0; M0
Ivb	T4b	Cualquier N	M0
Ivc	Cualquier T	Cualquier N	M1
<p>T1, tumor hasta de 2 cm en diámetro (dimensión mayor), limitado a la tiroides; T2, tumor de 2-4 cm en diámetro (dimensión mayor) limitado a la tiroides; T3, tumor > 4 cm (dimensión mayor), limitado a la tiroides o tumor mínimamente invasivo, por ej. Infiltración del músculo o infiltración del tejido peritiroideo; T4a, tumor de cualquier tamaño que infiltra el tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente; T4b, tumor de cualquier tamaño que infiltra la fascia prevertebral, arteria carótidea, vasos mediastinales; N1a, metástasis a ganglios linfáticos cervicales centrales; N1b, metástasis a ganglios linfáticos cervicales laterales; M1, metástasis a distancia; N0 o M0, sin metástasis correspondientes.</p>			

Tabla 2. Escalas de pronóstico más utilizadas en carcinomas papilares diferenciados (3)

Escala AGES	Escala MACIS	Escala AMES
<p>Algoritmo: $PS = 0.05 \times \text{edad en años (pacientes } < 40 \text{ años de edad = 0)}$,</p> <p>+1 para G2 o +2 para G3 o G4 +1 con invasión extracapsular +3 con metástasis a distancia +0.2 x tamaño del tumor (diámetro en cm)</p>	<p>Algoritmo: $PS = 3.1 \times (\text{edad } < 39 \text{ años}) \text{ o } 0.08 \times (\text{edad } > 40 \text{ años}) + 0.3 \times \text{tamaño del tumor en cm}$ +1 si se realizó tiroidectomía parcial +1 si el cáncer es localmente avanzado +3 con metástasis a distancia</p>	<p>Considerar edad y sexo, metástasis a distancia, invasión local, extensión extratiroidea, tamaño del tumor en cm.</p> <p>Grupo de riesgo I – bajo riesgo: hombre <41 años de edad, mujer <51 años de edad, sin metástasis a distancia, cáncer limitado a tiroides, diámetro del tumor <5 cm;</p> <p>Grupo de riesgo II – alto riesgo: hombres >40 años de edad, mujeres >50 años de edad, metástasis a distancia, extensión extracapsular, diámetro del tumor > 5 cm.</p>
<p>Grupos de riesgo dependiendo del cálculo del score pronóstico (PS): I 0-3.99; II 4-4.99; III, 5-5.99; IV > 6.</p>	<p>Grupos de riesgo dependiendo del cálculo del PS: I, 0-5.99; II, 6-6.99; III, 7-7.99; IV > 8.</p>	
PS, score pronóstico		

Sistema de clasificación inicial del riesgo ATA 2015 modificada	
Sistema de riesgo de tres grados	Sistema de riesgo continuo
<p>Riesgo Alto: Extensión extratiroidea macroscópica Resección incompleta del tumor, metástasis a distancia o ganglio linfático > 3 cm.</p> <p>Riesgo intermedio: Histología agresiva, extensión extratiroidea microscópica, invasión vascular o >5 ganglios linfáticos afectados (0.2 - 3 cm)</p> <p>Riesgo bajo: Carcinoma diferenciado de tiroides intratiroideo 5≤ micrometástasis de ganglios linfáticos (<0.2 cm)</p>	<p>Riesgo mayor↓</p> <p>Carcinoma folicular de tiroides, invasión vascular extensa (~30-50%) pT4a, extensión extratiroidea macroscópica (~30-40%) pN1 con extensión extranodal, >3 ganglios linfáticos afectados (~40%) PTC > 1 cm, mutación <i>TERT</i> ± mutación <i>BRAF</i> (>40%) pN1, cualquier ganglio afectado >3cm (~30%) PTC, extratiroideo, mutación <i>BRAF</i> (~10-40%) PTC, invasión vascular (~15-30%) N1 clínica (~20%) pN1, >5 ganglios linfáticos afectados (~20%) PTC intratiroideo, <4 cm, mutación de <i>BRAF</i> (~10%) pT3, extensión extratiroidea microscópica (~3-8%) pN1, ≤5 ganglios linfáticos afectados (~5%) pN1, todos los ganglios <0.2 cm (~5%) PTC intratiroideo 2-4 cm (~5%) PTMC multifocal (~4-6%) pN1 sin extensión extraganglionar, <3 ganglios linfáticos afectados (2%) FTC mínimamente invasivo (2-3%) Intratiroideo, <4 cm, <i>BRAF</i> no mutado (~1-2%) PTMC intratiroideo unifocal, mutación de <i>BRAF</i> (~1-2%) Intratiroideo, encapsulado, FV-PTC (~1-2%) PTMC unifocal (~1-2%)</p> <p>Riesgo menor ↑</p>
<p>Tabla 3. El riesgo de la recurrencia de enfermedad estructural en pacientes sin enfermedad estructuralmente identificable después del tratamiento inicial (de acuerdo a ATA 2015). El riesgo de recurrencia de enfermedad estructural asociada a características clínico patológicas seleccionadas, se muestra como riesgo continuo con porcentajes (rangos, valores aproximados). El sistema de tres grados se propone como sistema de estratificación inicial del riesgo. El análisis del estatus de <i>BRAF</i> y/o <i>TERT</i> no se recomienda de rutina para la estratificación inicial. PTC, carcinoma papilar de tiroides; FV, variante folicular; PTMC, microcarcinoma papilar de tiroides (3).</p>	

TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Se realizaran los siguientes pasos para la técnica de inmunohistoquímica (IHQ):

- 1.- Cortes en parafina de 1.5 micras
- 2.- Desparafinización a 60° por treinta minutos
- 3.- Hidratación con: xilol, alcohol absoluto-xilol, alcohol absoluto, alcohol a 96° y aguda destilada
- 4.- Recuperación antigénica con citratos en olla de presión durante diez minutos, a la presión mas alta
- 5.- Bloqueo con peroxidasa durante 5 minutos y enjuague con solución buffer con TBS a pH de 7.5
- 6.- Incubación con el anticuerpo primario durante 30 minutos, BRAF (Bio SB, 1:800, Santa Bárbara, CA) y enjuague con TBS
- 7.- Revelado como sistema de detección el complejo de avidina-estreptavidina (Inmunodetector, Bio SB, Santa Bárbara, CA). Se utilizara diaminobenzidina (DAB), de Bio SB como cromógeno para revelar la reacción antígeno-anticuerpo y la contra tinción con hematoxilina de Harris
- 8.- Observación en microscopia de luz.