



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO (ISSSTE)

**“DETERMINACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DEL CTDNA EN PRESENCIA DE  
ENFERMEDAD ESTRUCTURAL EN CÁNCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

TESIS DE TITULACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)**

PRESENTADO POR:  
**DRA. DAFNE IVONNE MENDOZA TAGLE  
DR. EDISON PATRICIO GUALLPA GUALLPA**

DIRECTOR DE TESIS: DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE

CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS) CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE  
NOVIEMBRE”

CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Contenido

1. RESUMEN.....	3
2. ABREVIATURAS .....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
Factores de riesgo .....	5
Presentación clínica.....	5
Histología.....	5
Estadificación del cáncer de diferenciado tiroides .....	6
Estudios de imagen .....	7
Manejo quirúrgico .....	7
Evaluación postoperatoria .....	7
Papel de la tiroglobulina .....	7
Clasificación de riesgo.....	8
Terapia con yodo radiactivo.....	8
Seguimiento.....	9
Oncogenes y genes supresores de tumores en nódulos tiroideos y cáncer de tiroides .....	10
Mutaciones BRAF .....	11
4. ANTECEDENTES.....	12
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
6. JUSTIFICACIÓN.....	14
7. HIPÓTESIS.....	15
8. MÉTODOS Y MATERIAL .....	15
Diseño del estudio y pacientes.....	15
Análisis estadístico.....	15
9. RESULTADOS.....	16
Pacientes con patología benigna.....	18
10. DISCUSIÓN.....	18
11. BIBLIOGRAFÍA.....	19

# **“DETERMINACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DEL CTDNA EN PRESENCIA DE ENFERMEDAD ESTRUCTURAL EN CÁNCER BIEN DIFERENCIADO DE TIROIDES”**

## **1. RESUMEN.**

El cáncer de tiroides tiene una incidencia anual de 3/100,000 habitantes, representa entre el 1 y 3% de todas las neoplasias malignas es la sexta causa de muerte en mujeres y la décimo tercera en hombres.

El cáncer diferenciado de tiroides se desarrolla en las células foliculares de la glándula tiroides; es el tumor endocrinológico más frecuente y se manifiesta por la presencia de un nódulo en la glándula tiroides y/o el crecimiento ganglionar cervical, en raras ocasiones, fuera de estos sitios. Para poder diagnosticarlo es necesario contar con biopsia del nódulo tiroideo o que éste sea resecado por cirugía para contar con el resultado histopatológico confirmatorio. Los nódulos tiroideos son muy comunes, y <1/10 contiene o desarrollará una neoplasia maligna.

El ctADN en el plasma se utiliza ampliamente para la investigación básica y clínica, incluidos los estudios oncológicos. La determinación de mutaciones de manera exitosa en el ctADN como un biomarcador de la investigación oncológica requiere un protocolo de fácil estandarización e implementación, el cual puede emplearse como apoyo al diagnóstico en el caso de las mutaciones

El presente protocolo tiene como objetivo la determinación del valor diagnóstico del ctDNA en presencia de enfermedad estructural en cáncer bien diferenciado de tiroides.

## **2. ABREVIATURAS**

ctADN - ADN tumoral circulante  
OMS - Organización Mundial de la Salud  
INEGI -- Instituto Nacional de Estadística y Geografía  
AJCC - American Joint Committee on Cancer  
T4 - Tiroxina  
T3 - Triyodotironina  
PTC - Cáncer papilar de tiroides  
ATA - Asociación Americana de Tiroides  
AJCC - American Joint Committee on Cancer  
TSH - Hormona Estimulante de Tiroides  
BRAF-  
RAS-  
MAP -Cinasas y PI3K-AKT23  
NIS - Co-transportador de sodio-yoduro  
PK - Proteínas cinasas (Protein Kinase)  
RET - Rearranged during Transfection  
GDP - Difosfato de guanidina  
GTP 3- Trifosfato de guanidine  
RET/PTC - Rearranged during Transfection/Papillar thyroid cancer associate

### **3. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de tiroides es el tumor endocrinológico más frecuente y se manifiesta por la presencia de un nódulo en la glándula tiroides y/o crecimiento ganglionar cervical, y en raras ocasiones fuera de estos sitios. Tiene una incidencia anual de 3/100,000 habitantes, representa entre el 1 y 3% de todas las neoplasias malignas y es la sexta causa de muerte en mujeres y la décimo tercera en hombres<sup>(1)</sup>.

La proporción habitual entre mujeres y hombres de cáncer de tiroides papilar es de aproximadamente 2.5:1, y la mayor parte de la preponderancia femenina ocurre durante la cuarta y quinta décadas de la vida. Aunque la incidencia de cáncer de tiroides está aumentando, las tasas de mortalidad (0,5 por 100.000 hombres y mujeres por año) no han cambiado significativamente<sup>(2)</sup>.

#### **Factores de riesgo**

El principal factor de riesgo es la exposición a la radiación de la tiroides en la infancia. En el pasado, la radiación ionizante se usaba para tratar una amplia variedad de afecciones benignas de la cabeza y el cuello, aunque esta práctica cesó esencialmente a fines de de 1950 y principios de la de 1960<sup>(3)</sup>.

Otro factor de riesgo son los antecedentes familiares de cáncer de tiroides en un pariente de primer grado o antecedentes familiares de un síndrome de cáncer de tiroides (p.e., Poliposis familiar, complejo de Carney, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Werner o síndrome de Cowden) los cuales aumentan el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno. Los factores de riesgo menos relevantes pero que se describen en la literatura son: la exposiciones ocupacionales y ambientales; la hepatitis crónica relacionada con la hepatitis C, mayor paridad y edad avanzada en el primer embarazo, y la obesidad o sobrepeso<sup>(4)</sup>.

#### **Presentación clínica**

El cáncer de tiroides generalmente se presenta como un nódulo tiroideo, generalmente son detectados por el paciente; durante el examen físico de rutina o cuando se advierte accidentalmente durante un procedimiento radiológico. Un antecedente de crecimiento nodular rápido, fijación del nódulo a los tejidos circundantes, ronquera de nueva aparición o parálisis de las cuerdas vocales o la presencia de linfadenopatía cervical ipsolateral hacen sospechar que un nódulo puede ser maligno. Independientemente de cómo se descubran los nódulos tiroideos, el diagnóstico de cáncer de tiroides generalmente se realiza mediante una biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF)<sup>(3)</sup>.

#### **Histología**

En la actualidad se cuenta con una clasificación ampliamente conocida de los tumores malignos de la glándula tiroides (Tabla 1), que a su vez se dividen en cáncer de tiroides bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado.

**CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES:**

Carcinoma papilar.  
 Carcinoma folicular.

**CÁNCER POBREMENTE DIFERENCIADO:**

Carcinoma indiferenciado (anaplásico).  
 Carcinoma escamoso del tiroides.  
 Carcinoma mucoepidermoide del tiroides.  
 Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia.  
 Carcinoma mucinoso.  
 Carcinoma medular.  
 Carcinoma mixto, medular y folicular  
 Carcinoma de células fusiformes con diferenciación segmentaria al timo  
 Carcinoma con diferenciación segmentaria al timo

Tabla 1. Clasificación Histopatológica de los Tumores Malignos de la Glándula Tiroides (Fuente: OMS 2004)

El cáncer diferenciado de tiroides representa el 90% de los tumores tiroideos que se diagnostican, de estos el papilar representa entre el 75 a 80%<sup>(5)</sup>. El cáncer papilar de tiroides (PTC) tiene mejor pronóstico, ya que presenta una tasa de mortalidad y morbilidad baja, con una tasa de supervivencia >30 años en el 95% de los casos, sin embargo, hay un subgrupo de pacientes que pueden presentar enfermedad metastásica, donde la supervivencia a 5 años puede ser tan solo del 56%. Histológicamente el cáncer papilar de tiroides presenta variantes que le confieren mayor o menor agresividad<sup>(5)</sup>. En la Tabla 2 se presentan variantes que le confieren mayor o menor agresividad<sup>(5)</sup>.

<b>Mayor Agresividad</b>	<b>Menor Agresividad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante Folicular</li> <li>• Células Altas</li> <li>• Células Columnares</li> <li>• Esclerosante Difuso</li> <li>• Sólido</li> <li>• Con Carcinoma Medular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer Papilar Convencional</li> <li>• Microcarcinoma Papilar</li> <li>• Oncocítico</li> <li>• Células Claras</li> <li>• Con patrón insular</li> <li>• Cribiforme – Morular</li> <li>• Macro-Folicular</li> <li>• Con Estroma Similar a Fascitis Nodular</li> <li>• Con Carcinoma de Células Fusiformes o Gigantes</li> <li>• Con Carcinoma de Células Escamosas ó Mucoepidermoide</li> </ul>

Tabla 2. Histopatológicas del Cáncer Papilar de Tiroides Fuente: OMS 2004

### Estadificación del cáncer de diferenciado tiroides

En el cáncer diferenciado de tiroides existen varios sistemas de estadificación para estimar la mortalidad específica de la enfermedad. Cada uno de los sistemas de estadificación utiliza un conjunto básico de datos que generalmente incluye la edad en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor primario, la extensión de la extensión extratiroidea local y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. La Asociación Americana de la Tiroides (ATA) recomienda el sistema de estadificación TNM (anexo 1) para todos los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado y cualquiera de los sistemas de estadificación clínico-patológica posoperatoria para lograr una estratificación más precisa de los factores de riesgo<sup>(6)</sup>.

### **Estudios de imagen**

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación ecográfica preoperatoria de los ganglios linfáticos centrales y laterales del cuello para planificar el procedimiento quirúrgico. Además de la ecografía de cuello preoperatoria de rutina se deben obtener imágenes adicionales en pacientes que se presentan con enfermedad localmente avanzada para definir el tratamiento quirúrgico<sup>(7)</sup>.

### **Manejo quirúrgico**

La cirugía es el principal tratamiento para los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. El abordaje quirúrgico depende de la extensión de la enfermedad (p.e., el tamaño del tumor primario y la presencia de extensión extratiroidea o metástasis en los ganglios linfáticos), la edad del paciente y la presencia de afecciones comórbidas. En tumores mayores a 4 cm, extensión extratiroidea, metástasis, antecedentes de radiación de cabeza y cuello en la niñez se recomienda la tiroidectomía total. Para los pacientes cuyo procedimiento inicial fue una lobectomía y en quienes la patología muestra microcarcinomas papilares multifocales, especialmente si los focos están en el rango de 8 a 9 mm, normalmente se recomienda completar la tiroidectomía<sup>(6)</sup>.

### **Evaluación postoperatoria**

En la evaluación postoperatoria se recomienda obtener una TSH sérica y una tiroglobulina sérica (Tg) no estimulada, aproximadamente cuatro a seis semanas después de la tiroidectomía o lobectomía para definir mejor el estado de la enfermedad posoperatoria<sup>(6)</sup>.

### **Papel de la tiroglobulina**

La tiroglobulina (Tg) es una forma de almacenamiento de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Sólo se sintetizan las células foliculares tiroideas y se libera en el suero junto con las hormonas tiroideas. Dada la especificidad celular de la Tg, su detección en muestras de biopsia proporciona una prueba del origen tiroideo del tejido. Además, las mediciones de la Tg sérica proporcionan información importante sobre la presencia o ausencia de enfermedad residual, recurrente o metastásica en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado<sup>(8)</sup>.

Los tres principales determinantes de la concentración sérica de tiroglobulina (Tg) son:

- La masa de tejido tiroideo presente (células tiroideas tanto normales como malignas)
- La presencia de lesión en la tiroides (p.e., Después de una aspiración con aguja fina [FNA], tiroidectomía o terapia con yodo radiactivo, o durante la tiroiditis.
- El grado de estimulación del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (p.e. , TSH endógena, TSH humana recombinante [rhTSH, tirotropina alfa], gonadotropina coriónica humana sérica [hCG], anticuerpos del receptor de TSH asociados con enfermedad tiroidea autoinmune)<sup>(9)</sup>.

Cada vez es más evidente que los resultados de las mediciones repetidas de la Tg sérica suelen, a lo largo del tiempo, ser más útiles que una sólo medición. Un aumento progresivo de las concentraciones séricas de Tg sugiere fuertemente una enfermedad progresiva y debe conducir a la búsqueda de la enfermedad, por lo general comenzando con una radiografía de tórax, una ecografía del cuello y una gammagrafía con yodo radiactivo. El tiempo de duplicación de la Tg sérica de menos de un año se asoció con tasas significativamente más altas de mortalidad específica de la enfermedad, metástasis locorregionales e identificación de metástasis a distancia a 10 años que los tiempos de duplicación de Tg de uno a tres años o más de tres años<sup>(10)</sup>.

### **Clasificación de riesgo**

EL sistema de estratificación de riesgo ATA se utiliza para estimar el riesgo de enfermedad persistente / recurrente. Este sistema está diseñado para estratificar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de recurrencia, principalmente basado en hallazgos clínico-patológicos (anexo 2) Si bien la estratificación del riesgo inicial se puede utilizar para guiar las decisiones de la estrategia de seguimiento terapéutica y diagnóstica inicial, es importante señalar que las estimaciones de riesgo iniciales pueden necesitar cambiar a medida que se vayan acumulando nuevos datos durante el proceso de seguimiento. (6).

### **Terapia con yodo radiactivo**

El yodo radiactivo se administra después de la tiroidectomía en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado para eliminar el tejido tiroideo residual (ablación remanente), por lo que habrá que proporcionar terapia adyuvante de la enfermedad micrometastásica subclínica y/o proporcionar tratamiento del cáncer de tiroides residual o metastásico clínicamente aparente<sup>(6)</sup>.

Después de la tiroidectomía total en pacientes de alto riesgo y en pacientes seleccionados de riesgo intermedio se administra yodo radiactivo de forma rutinaria, según las características específicas del tumor (p.e., Metástasis en los ganglios linfáticos clínicamente significativas fuera del lecho tiroideo u otras características de mayor riesgo)<sup>(6)</sup>.

- Enfermedad de riesgo intermedio ATA: se sugiere la ablación posoperatoria con yodo radiactivo a pacientes seleccionados de riesgo intermedio, incluidos aquellos con metástasis en los ganglios linfáticos clínicamente significativas fuera del lecho

tiroideo; con invasión vascular; o con subtipos histológicos más agresivos como histologías de células altas, células columnares, insulares o poco diferenciadas<sup>(6)</sup>.

- Enfermedad de alto riesgo ATA: se recomienda la ablación posoperatoria con yodo radiactivo a los pacientes con enfermedad de alto riesgo, incluidos los pacientes con metástasis a distancia, con invasión tumoral macroscópica y / o con resección tumoral incompleta con enfermedad residual macroscópica<sup>(6)</sup>.

## Seguimiento

Después de la tiroidectomía total y la ablación con yodo radiactivo se esperaría que los niveles séricos de Tg fueran muy bajos (<1 a 2 ng / ml), sin embargo, del 10 al 50% de los pacientes tendrán evidencia bioquímica persistente de enfermedad manifestada por una Tg sérica detectable. Un valor de Tg estimulado de al menos 2 ng / ml o más sugiere que la enfermedad está presente y está indicada una evaluación más extensa<sup>(8)</sup>.

En cada visita de seguimiento, los pacientes sometidos a tiroidectomía total se clasifican según uno de los siguientes resultados clínicos:

- Excelente respuesta: sin evidencia clínica, bioquímica o estructural de enfermedad.
- Respuesta bioquímica incompleta: Tg anormal o valores de anticuerpos de Tg en aumento y en ausencia de enfermedad localizable.
- Respuesta estructural incompleta: metástasis locoregionales o distantes persistentes o recién identificadas.
- Respuesta indeterminada: hallazgos bioquímicos o estructurales inespecíficos que no pueden clasificarse con seguridad como benignos o malignos. Esto incluye a pacientes con niveles de anticuerpos anti-Tg estables o en declive sin evidencia estructural definitiva de enfermedad<sup>(6)</sup>.

La Tg sérica en la supresión de la hormona tiroidea generalmente se mide cada tres a seis meses durante el primer año, con ultrasonido a intervalos de 6 a 12 meses, según la evaluación inicial del riesgo. Las imágenes adicionales (imágenes por resonancia magnética (IRM), tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones con fludesoxiglucosa (FDG-PET)) generalmente se reservan solo para pacientes de alto riesgo que típicamente tienen una respuesta bioquímica o estructural incompleta a la terapia y pacientes de riesgo bajo / intermedio de ATA que demuestran una respuesta estructural o bioquímica incompleta a la terapia durante el primer año de seguimiento<sup>(6)</sup>.

Anticuerpos anti-tiroglobulina: en pacientes con anticuerpos anti-Tg, las concentraciones séricas de Tg por sí solas no pueden usarse como marcador para detectar una enfermedad persistente o recurrente después de la tiroidectomía y la ablación del tejido tiroideo normal residual. No obstante, se mide la Tg sérica y los anticuerpos anti-Tg como se hace en pacientes sin anticuerpos anti-Tg, porque la recurrencia de la enfermedad puede ser anunciada por un aumento en los anticuerpos Tg con o sin un aumento correspondiente en la Tg sérica y, a la inversa, una caída significativa en estos títulos sugiere que la recurrencia futura es poco probable<sup>(11)</sup>.

## **Oncogenes y genes supresores de tumores en nódulos tiroideos y cáncer de tiroides**

Las alteraciones genéticas del cáncer de tiroides papilar activan la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) que promueve la división celular. Los reordenamientos de las tirosina quinasas RET y NTRK1, la activación de mutaciones de BRAF y la activación de mutaciones de RAS son componentes secuenciales que conducen a la activación de MAPK. Otros impulsores incluyen reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), mutaciones de EIF1AX y mutaciones de la región promotora del gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT)(12). En general, cualquier cáncer de tiroides papilar determinado conlleva sólo uno de estos cambios genéticos<sup>(13)</sup>. Aproximadamente el 9% de los cánceres de tiroides papilares albergan una mutación del promotor TERT más una mutación activante BRAF o RAS. Estos son más agresivos que los cánceres de tiroides papilares que llevan un solo conductor<sup>(14)</sup>.

Las mutaciones RAS se conocen como impulsoras débiles, ya que no son exclusivas del cáncer de tiroides y se encuentran con frecuencia en neoplasias tiroideas benignas. En contraste, los reordenamientos de RET, NTRK, y ALK, así como las mutaciones de BRAF, EIF1AX, y la de TERT promotor se denominan controladores fuertes. Cuando se identifican impulsores fuertes en los nódulos tiroideos, el nódulo casi siempre es maligno. Estos conceptos son importantes a la hora de interpretar los hallazgos genéticos de los nódulos tiroideos que actualmente ofrecen varios laboratorios comerciales diferentes<sup>(14)</sup>.

RET y NTRK-cáncer papilar de tiroides están asociados con reordenamientos de dos tirosina transmembrana de diferentes genes de quinasa: RET, NTRK1, y NTRK3. Estos reordenamientos dan como resultado la producción de proteínas quiméricas con actividad tirosina quinasa constitutiva que contribuye al desarrollo del fenotipo maligno. Los genes quiméricos resultantes de los reordenamientos de RET se denominan RET/PTC y los resultantes de los reordenamientos de NTRK1 como TRK. Ninguno de estos genes se expresa en células epiteliales tiroideas normales<sup>(15)</sup>.

En los reordenamientos somáticos de los genes RET o NTRK, la unión de nuevo material genético al extremo 5 del dominio de tirosina quinasa del gen conduce a un aumento constitutivo de la actividad de la tirosina quinasa que activa las vías de crecimiento y puede ser suficiente para causar un cáncer papilar. Esta función etiológica se ha confirmado en ratones transgénicos, en los que un gen RET activado en las células epiteliales tiroideas causa cáncer papilar<sup>(16)</sup>.

La frecuencia de reordenamientos de genes que involucran a RET y NTRK1 en cánceres de tiroides papilares ha variado en diferentes estudios. En los adultos, aproximadamente el 40% de los cánceres papilares esporádicos tienen estos reordenamientos, siendo los del RET aproximadamente tres veces más frecuentes. La incidencia de reordenamientos de RET en los cánceres papilares es mayor en los niños (aproximadamente el 60%) y es de aproximadamente el 80% en los cánceres papilares de los niños expuestos a la radiación X externa y los expuestos a la radiación después del accidente nuclear de Chernobyl en 1986<sup>(17)</sup>.

## Mutaciones BRAF

El gen BRAF se ubica en el locus 7q34; la mutación de este gen se localiza en el exón 15 y consiste en una sustitución de una tiamina por una adenina en posición nucleotídica 1799 (T1799A) de la secuencia del gen, que provoca el reemplazo del aminoácido valina por ácido glutámico en la posición 600 de la proteína cinasa sintetizada (V600E). Dicha mutación es conocida como BRAFV600E (rs113488022)<sup>(18)</sup>.

Estudios realizados in vitro han demostrado que la sustitución de la valina por un ácido glutámico en la posición 600 adyacente a un residuo de treonina en la posición 599 dentro de la proteína B-Raf produce una conducta “similar” a una fosforilación, lo que hace que la estructura terciaria de la proteína se vea afectada en donde las interacciones hidrofóbicas se rompen entre el segmento P (el lugar de activación de la proteína por medio de fosforilación) y el segmento de actividad de cinasa; dando como resultado que la actividad de cinasa de BRAFV600E sea 460 veces más alta que B-Raf nativa<sup>(19)</sup>.

Esta elevada actividad constitutiva de BRAFV600E hace que se activen todos los efectores de la cascada de señalización hasta ERK, lo que resulta en la transformación de células normales en células cancerígenas además de mantener su proliferación sin necesidad de que la proteína RAS active la vía de señalización<sup>(19)</sup>.

La isoforma BRAF de la RAF se ha implicado en la patogénesis del cáncer de tiroides papilar, pero no de las neoplasias benignas o foliculares. Las proteínas RAF son serina-treonina quinasas que activan la vía de señalización RAF/MEK/MAPK. La mutación T1799A del gen BRAF, que se encontró originalmente en más del 50% de los melanomas malignos y en un porcentaje menor de cánceres de colon, ocurre en el 29 al 69% de los cánceres de tiroides papilares<sup>(20)(13)</sup>. El producto proteico predicho BRAF V600E aumenta la actividad de la quinasa basal y transforma las células NIH3T3 con mayor eficacia que el BRAF de tipo salvaje, y los ratones transgénicos que expresan esta mutación desarrollan cáncer de tiroides papilar<sup>(21)</sup>.

En un informe se encontraron mutaciones de BRAF en 219 de 500 pacientes con cáncer de tiroides papilar (44%). BRAF V600E, la mutación más prevalente, se asoció con el crecimiento tumoral invasivo y la variante folicular del cáncer papilar<sup>(22)</sup>.

Las mutaciones BRAF pueden conferir un peor pronóstico clínico que para el cáncer de tiroides papilar sin la mutación BRAF<sup>(23)</sup>. La recurrencia ocurre con más frecuencia cuando hay mutaciones de BRAF. Además, las mutaciones BRAF se asocian con invasión extratiroidea, metástasis en los ganglios linfáticos y estadio tumoral avanzado en la cirugía inicial, aunque para estos hallazgos, la evaluación histológica convencional fue tan eficaz para predecir el resultado como la presencia de la mutación BRAF<sup>(24)</sup>. Curiosamente, algunas metástasis en los ganglios linfáticos pueden adquirir mutaciones BRAF adicionales<sup>(25)</sup>.

Las mutaciones puntuales de BRAF parecen ser mucho menos frecuentes en los cánceres de tiroides infantiles, incluidos los que se desarrollaron después del accidente de Chernobyl<sup>(26)</sup>. Sin embargo, se ha identificado un oncogén (AKAP9-BRAF) que se

deriva de una inversión paracéntrica del brazo largo del cromosoma 7 en los cánceres de tiroides papilares asociados a la radiación que se desarrollan después de una latencia corta<sup>(27)</sup>.

Debido a que las mutaciones BRAF no se encuentran en los carcinomas foliculares ni en los nódulos tiroideos benignos, la identificación de una mutación BRAF puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides papilar. En un informe preliminar<sup>(28)</sup>, se detectaron mutaciones de BRAF en muestras de sangre de pacientes con cáncer de tiroides papilar<sup>(28)</sup>. La positividad de BRAF se correlacionó con la presencia de enfermedad residual o metastásica. Además, la detección de mutaciones del gen BRAF en muestras de biopsia por aspiración con aguja fina puede resultar útil en la evaluación de lesiones foliculares.

En líneas celulares de cáncer de tiroides que albergan BRAF activado, la adición de inhibidores selectivos de BRAF retrajo la proliferación de líneas celulares mutantes BRAF, lo que sugiere una posible aplicación de dichos inhibidores en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides papilar y mutaciones BRAF<sup>(29)</sup>.

El resultado de la mutación BRAFV600E en cáncer papilar de tiroides incluye: la sobreexpresión de genes promotores de tumores, la represión de genes supresores de tumores, las características tumorales de mayor agresividad y pérdida a la respuesta al Yodo131 como terapia, además, es un índice de mal pronóstico<sup>(30)</sup>.

En cáncer de tiroides, diversos estudios han relacionado la mutación BRAFV600E con variantes histológicas de mayor agresividad, mayor extensión extratiroidea, metástasis y estadio tumoral avanzado en el momento del diagnóstico, por lo que, a la presencia de la mutación BRAFV600E, se le ha descrito como un predictor independiente de recidiva tumoral, incluso en pacientes con estadio I-II. Sin embargo no todos los estudios coinciden en aceptar que la mutación BRAFV600E sea un marcador de mayor agresividad y peor pronóstico, ya que también se observa en un elevado porcentaje del variante papilar clásico<sup>(30)</sup>.

#### **4. ANTECEDENTES**

El cáncer en México constituye un problema de salud pública importante, según registros del INEGI; en 2008 la mortalidad por cáncer fue del 13.17%, ocupando el tercer lugar en las causas de mortalidad, después de las enfermedades del corazón y de la diabetes mellitus. En hombres el cáncer de próstata ocupa el primer lugar (8.9 x cada 100,000 habitantes), seguido por el cáncer de pulmón y cáncer de estómago. En mujeres, la primera causa de mortalidad es el cáncer de mama (8.9 x cada 100,000 habitantes), seguido por cáncer cervicouterino (7.4 x cada 100,000 habitantes) y cáncer gástrico.

Se ha reportado que el cáncer de tiroides tiene una incidencia anual del 0.5 al10 por cada 100,000 habitantes, y representa entre el 1 y 3% de todas las neoplasia malignas; en México el cáncer de tiroides representa la sexta causa de muerte en mujeres y la décimo tercera en hombres.

El cáncer diferenciado de tiroides representa el 90% de los tumores tiroideos que se diagnostican; histológicamente el más frecuente es el cáncer papilar, seguido del cáncer folicular.

El cáncer papilar (CPT) tiene mejor pronóstico, con una tasa de morbilidad y mortalidad baja, el 95% de los casos tiene una tasa de supervivencia mayor a 30 años, sin embargo hay un subgrupo de pacientes que pueden presentar enfermedad metastásica donde la supervivencia a 5 años puede ser tan solo del 56%<sup>(7)</sup>.

Los principales factores de riesgo, se manifiestan por la edad: 45 a 54 años; en población femenina principalmente; con predominio en población blanca, antecedente de exposición a radiación ionizante en la infancia. Comúnmente, permanece en un periodo de latencia 3 a 5 años y se manifiesta 20 a 40 años después de la exposición.

Otros factores de riesgo se han reportado e identificado en el desarrollo de cáncer papilar de tiroides, como el déficit ó exceso de Yodo, antecedente de tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocitaria y enfermedad de Graves<sup>(6)</sup>, tomando cada vez más importancia los factores genéticos, tales como el proto-oncogen C-myc, mutaciones y sobre-expresión del H-Ras, del gen BRAF, el gen supresor de tumores TSG101, galectina 3, timosin beta 10, hTERT, CD97, VEGF, los cuales se asocian a mal pronóstico clínico.

Algunos estudios han reportado una asociación entre la mutación BRAFV600E y características tumorales de mayor agresividad, como son una mayor edad al diagnóstico, sexo masculino, extensión extratiroidea, metástasis, estadio tumoral avanzado en el momento del diagnóstico, así como recidiva tumoral. A la mutación BRAFV600E se le ha descrito como un predictor independiente de recidiva tumoral, incluso en pacientes con estadio I-II. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en aceptar que la mutación BRAFV600E sea un marcador de mayor agresividad y peor pronóstico.

Diversos reportes de estudios que han detectado la mutación BRAFV600E en el tejido tiroideo tumoral, no han encontrado ésta mutación al análisis del tejido tiroideo normal adyacente, y en algunos casos ésta mutación no se detecta en las metástasis loco-regionales o a distancia<sup>(24)</sup>. Otros tumores malignos que se ha reportado presentan la mutación BRAFV600E como en el melanoma, en hasta en el 50% de los casos; el cáncer de ovario seroso de bajo grado en el 30% de los casos, y el cáncer colorrectal en el 10% de los casos<sup>(25)</sup>. En cáncer papilar de tiroides, la mutación BRAFV600E constituye la principal alteración genética, con una prevalencia en promedio del 45%; sin embargo, esta prevalencia varía entre el 20 y el 83% dependiendo la población estudiada.

Actualmente, no existen reportes de la prevalencia de la mutación del gen BRAFV600E en pacientes mexicanos con cáncer papilar de tiroides, por lo que a través del presente estudio se pretende determinar la prevalencia de la mutación BRAFV600E en el tejido tiroideo procedente de tiroidectomía y que es diagnosticado como cáncer papilar de tiroides en pacientes mexicanos con cáncer papilar de tiroides.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La incidencia de cáncer papilar de tiroides ha incrementado en los últimos años a nivel global; aparentemente debido a la disponibilidad de nuevos métodos de detección oportuna; sin embargo, otro factor importante es la presencia de la mutación BRAFV600E, que se encuentra presente hasta en el 45% de los casos en promedio a nivel global. Hay reportes que indican que la presencia de esta mutación está relacionada con una mayor agresividad de la enfermedad implicando un estadio local más avanzado, mayor incidencia de metástasis ganglionares y menor respuesta al tratamiento con Yodo131. Por lo que la identificación de la mutación BRAFV600E podría ser utilizada en el tratamiento del cáncer de tiroides.

Actualmente, se desconoce cuáles son las principales mutaciones en la población derechohabiente y no se cuenta con biomarcadores que permitan predecir esta falla a tratamiento o poder seleccionar el mejor tratamiento de forma individualizada. El análisis del ADN circulante en sangre de los pacientes nos ofrece la oportunidad de conocer estas mutaciones y poder evaluar cuales pudieran funcionar como un biomarcador pronóstico y predictivo. De ahí que se plantee la siguiente pregunta de investigación ¿Pueden identificarse fragmentos de ADN tumoral circulante e implementarse como herramienta diagnóstica con un valor similar o superior a la tiroglobulina en presencia de enfermedad estructural en cáncer bien diferenciado tiroides? Además, ¿cuál es la frecuencia de mutación BRAF V600E identificada en ctDNA de la muestra analizada?

## **6. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer papilar de tiroides generalmente tiene un pronóstico bueno; sin embargo un subgrupo de estos pacientes presenta mayor riesgo de recidiva, falta de respuesta al tratamiento tradicional o fallecimiento. El identificar una recaída de forma temprana nos permite dar el tratamiento adecuado para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, en muchas ocasiones el diagnóstico de la recaída es difícil de realizar, ya que la tiroglobulina pierde su valor diagnóstico en presencia de expresión elevada de anticuerpos anti-tiroglobulina. Asimismo, el realizar gammagrafía tiroidea implica la necesidad de estimulación de TSH, a través de suspensión del aporte de levotiroxina, o bien, con TSH recombinante, medicamento que implica un alto costo. Otros estudios como el PET-CT son también herramientas diagnósticas costosas.

Entre los diversos factores de riesgo identificados, la mutación BRAFV600E es el principal factor genético asociado con una prevalencia que oscila entre un 20 a 83% dependiendo de la población estudiada. Debido a su importancia clínica y el hecho de que en la población mexicana no se conoce la prevalencia de la mutación BRAFV600E; con el presente trabajo se pretende determinar la frecuencia de ésta mutación en pacientes con cáncer papilar de tiroides en dicha población, cuyas peculiaridades genómicas pueden ser, como se ha observado en diversos estudios, muy distintas a las de otras poblaciones.

Ampliar el conocimiento de las mutaciones que se desarrollan en el transcurso del tratamiento del cáncer papilar de tiroides en la derechohabiente es fundamental para poder comprender el proceso y poder identificar futuros blancos terapéuticos.

El contar con una herramienta diagnóstica y un biomarcador mínimamente invasivo como es el ADN circulante en sangre en los pacientes con cáncer de tiroides permitirá ofrecer un tratamiento individualizado y un mejor seguimiento de los pacientes, al poder tomar mejores y más oportunas decisiones terapéuticas.

## **7. HIPÓTESIS**

Identificar fragmentos de ctDNA en pacientes con cáncer de tiroides es posible y los mismos tienen un valor diagnóstico significativo. La frecuencia de la mutación BRAFV600E en el ADN tumoral circulante es similar a lo reportado de la literatura cuando se determinó en muestras tumorales.

## **8. MÉTODOS Y MATERIAL**

### **Diseño del estudio y pacientes.**

En el periodo de agosto del 2021 a enero 2022 se recabaron muestras sanguíneas de pacientes con diagnóstico positivo a cáncer papilar de tiroides en el CMN “20 de noviembre”, con el fin de llevar a cabo un estudio de tipo analítico, observacional y transversal de casos y controles.

Para el grupo experimental se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de tiroides bien diferenciado con ECOG 0-2, que tuvieran enfermedad estructural demostrada por estudios de imagen, sometidos a resección quirúrgica, con reporte de patología que confirmaran enfermedad estructural y niveles de tiroglobulina. Asimismo, en el grupo de control se tomaron en cuenta pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo, patología tiroidea benigna y diagnóstico de cáncer bien diferenciado de tiroides vírgenes a tratamiento. Todos los pacientes contaban con consentimiento informado.

No se incluyeron pacientes en los cuales la muestra hubiera estado mal preservada o que no fuera viable para determinar ctDNA, o que no contaran con reporte histológico, sin consentimiento informado o expediente clínico incompleto.

El objetivo principal del estudio es la determinación del valor diagnóstico del ctDNA en presencia de enfermedad estructural en cáncer bien diferenciado de tiroides. Otras metas a determinar durante el estudio fueron la detección de la mutación BRAFV600E en el ADN circulante y la comparación del valor diagnóstico entre la tiroglobulina y el ctDNA en presencia de enfermedad estructural.

### **Análisis estadístico.**

Se utilizó el programa Epidat 4.2 para cálculo de tamaño de la muestra con la fórmula para intervalo de confianza para una proporción considerando que: a) la población con cáncer de tiroides en un año en el servicio de oncología quirúrgica es de 1,074 pacientes y, b) que de acuerdo con el estudio de Suh YJ et al, en el que se describe que la proporción de pacientes con recaída estructural en pacientes con cáncer de tiroides es del 2.2%, se establecieron los siguientes parámetros:

Tamaño de la población:	1.704
Proporción esperada:	2,200%
Nivel de confianza:	95,0%
Efecto de diseño:	1,0

En el tratamiento de datos, se utilizaron medidas de tendencia central como media, moda y mediana y medidas de dispersión como desviación estándar y rangos, de acuerdo con su distribución, determinados con las pruebas de Shapiro Wilk y Kolmogorov Smirnov. También, se utilizó el valor IC al 95% para las proporciones y las medias. Para las variables cuantitativas se compararon las medias entre los grupos con Anova de 1 factor o Kruskal-Wallis de acuerdo con su distribución. Para las variables cualitativas se utilizó X<sup>2</sup>. Para la utilidad diagnóstica se utilizó curva ROC y para establecer un punto de corte del ctDNA se utilizó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa. También, se consideró la significancia estadística cuando la  $p < 0.05$ .

## **9. RESULTADOS**

Durante el periodo de agosto 2021 a septiembre del 2022 se realizó extracción de DNA circulante de muestras sanguíneas en 27 pacientes con enfermedad tiroidea que fueran a ser sometidos a tratamiento quirúrgico, del total de las muestras obtenidas 9 (33%) pacientes presentaban enfermedad benigna y 18 pacientes patología maligna (66%). La edad promedio fue de 56.7 años en ambos grupos de pacientes. La determinación de ctDNA circulante fue negativa en los 27 pacientes a los que se les realizó el muestreo.

Dentro del grupo experimental (66%) se encontró un total de 15 mujeres y 3 hombres. La edad promedio fue de 58.3 años. El 9% de la población se diagnosticó como etapa clínica I y otro 9% en no etapificables por haber recibido tratamiento fuera de la unidad, el resto de la población se determinó como etapa clínica II, III y IV en un 3%. El 51.8% de este grupo se determinó como diagnóstico primario de cáncer papilar de tiroides y el 14.8% como recurrencia de la enfermedad primaria. Se calculó un promedio de tiroglobulina de 85.4 ng/ml y de anti-Tg de 60.5 UI/ml. Con base en las guías de la ATA se clasificaron los pacientes en tres grupos de riesgo de recurrencia, el 37% de ellos se clasificaron como grupo de alto riesgo, 18.5% de bajo riesgo y un 11.1% de riesgo intermedio.

El total de pacientes que requirieron reintervención quirúrgica posterior al diagnóstico de la enfermedad primaria fue de un total de cuatro pacientes y hubo un paciente que requirió tres intervenciones posteriores a la primera cirugía. Posterior al tratamiento quirúrgico, doce pacientes recibieron dosis ablativa de I-131, el 18.5% recibieron una dosis de 150 mCi, un paciente amerito dosis de 200 mCi y el resto de los pacientes recibieron dosis de 29.9 mCi y 100 mCi (11.1% respectivamente). En cuanto al tratamiento con radioterapia, el 44.4% requirió tratamiento adyuvante por haber presentado enfermedad residual al lecho quirúrgico y/o recaída locorregional.

Dentro del grupo control se identificaron 9 pacientes con enfermedad benigna confirmada por estudio histopatológico, de ellos ocho pacientes eran del sexo femenino y un hombre. La edad promedio del grupo fue de 53.3 años. Entre los resultados histopatológicos se encontraron 6 pacientes con hiperplasia nodular, dos pacientes con bocio multinodular y un paciente con adenoma folicular.

	<b>Benignos (9)</b>	<b>Malignos (18)</b>	<b>Total (27)</b>
<b>Sexo</b>			
Masculino	1	3	4
Femenino	8	15	23
<b>Edad (mediana)</b>	<b>53</b>	<b>57.5</b>	<b>55</b>
<b>Tiroglobulina (mediana)</b>		<b>28.5</b>	
<b>Anti-Tg (mediana)</b>		<b>13.97</b>	
<b>Etapa Clínica</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0	9		33.3
I		9	33.3
II		3	11.1
III		3	11.1
IV		3	11.1
<b>Riesgo de recurrencia</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0	9		33.3
1		5	18.5
2		3	11.1
3		10	37
<b>Presentación</b>	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Benigno	9		33.3
Primario		14	51.8
Recurrencia		4	14.81
<b>Pacientes que recibieron Iodo(dosis)</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0	9		33.3
0		6	22.2
29.9		3	11.1
100		3	11.1
150		5	18.51
300		1	3.7
<b>Radioterapia</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
		5	18.5
<b>Reintervenciones</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>

	<b>Benignos (9)</b>	<b>Malignos (18)</b>	<b>Total (27)</b>
		5	18.5

Fuente: Base de datos elaborada por: Dra. Dafne Ivonne Mendoza Talge / Dr. Edison Patricio Gualpa Gualpa

### **Pacientes con patología benigna**

<b>Histología</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Total	9	100
Adenoma folicular	1	11.1
Bocio multinodular	2	22.2
Hiperplasia nodular	6	66.6
<b>Sexo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Total	9	100
Hombres	1	11.1
Mujeres	8	88.8

Fuente: Base de datos elaborada por: Dra. Dafne I. Mendoza Talge/ Dr. Edison P. Gualpa Gualpa

## **10. DISCUSIÓN**

En las últimas décadas el tratamiento del cáncer en general se basa en el genotipo de cada tumor, obtenido a través de biopsias de fragmentos del tumor, lo cual muchas veces no es posible conseguir sin un método invasivo o con aumento de la morbilidad de los pacientes. En ocasiones, se ha observado que el DNA del tumor (ctDNA) se encuentra en la circulación sanguínea, lo que hace su extracción más rápida y menos invasiva.

Los avances en la investigación en cuanto a la biología molecular del cáncer han proporcionado evidencia suficiente para el uso del ctDNA en biopsia líquida para el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de tumores como el de pulmón y colon. En la actualidad no se ha estudiado aún la relevancia de la biopsia líquida como biomarcador en el cáncer de tiroides.

Para esta investigación, durante el periodo de agosto 2021 a febrero 2022, se realizó la extracción de DNA circulante de 27 pacientes con diagnóstico de patología tiroidea dentro del CMN "20 de Noviembre", al no contar en la institución con el volumen suficiente de pacientes con recaída estructural propuesto de inicio para este estudio, se decidió tomar en consideración aquellos pacientes con diagnóstico primario de cáncer papilar de tiroides, aunado a lo anterior, el número de controles era mayor que el de casos. Posterior al tratamiento quirúrgico se tuvo como hallazgo importante el aumento de casos con reporte histopatológico definitivo de malignidad en pacientes que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico por patología benigna, siendo estos considerados casos para su estudio.

El ctDNA circulante se extrajo de muestras sanguíneas previo al tratamiento quirúrgico de cada paciente, siendo este negativo en todas las muestras obtenidas. Existe evidencia bibliográfica de que la concentración del DNA circulante posterior al tratamiento quirúrgico con intento curativo es suficiente para determinar si aún hay evidencia de la

enfermedad o recaída posterior a este tratamiento. Sin embargo, se ha observado que tiene mayor utilidad en presencia de mutaciones genéticas como KRAS. Por ello, a partir de este estudio, se recomienda la determinación de la mutación BRAF V600E para cáncer papilar de tiroides como parte del seguimiento de estos pacientes. Hay estudios recientes en los que se ha evaluado la integridad de ctDNA y el aumento en sus concentraciones en pacientes con cáncer de mama locorregional o metastásico, asimismo, en un estudio aparte se demostró la utilidad del ctDNA como biomarcador para cáncer colorectal en presencia de antígeno carcinoembrionario elevado en un 37% de los pacientes analizados. Por ello, se considera muy importante continuar la vigilancia de estos pacientes realizando determinación del DNA circulante periódicamente en presencia de recaída estructural o en caso de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer papilar de tiroides.

En México no existen estudios para la detección del DNA circulante en pacientes con cáncer papilar de tiroides, de ahí que, en el CMN “20 de Noviembre” se ha tomado la iniciativa de realizar este proyecto de investigación con la finalidad de obtener un biomarcador para la detección oportuna de recaída en estos pacientes con condiciones similares a las analizadas en este trabajo. A la fecha, se ha detectado recaída estructural en dos pacientes posterior al tratamiento quirúrgico y con I-13, que ameritaron tratamiento con radioterapia. Como área de oportunidad en la continuidad de esta investigación se plantea la necesidad de llevar a cabo los estudios necesarios para lograr la detección de mutaciones genéticas en presencia de ctDNA y con ello coadyuvar a determinar su valor pronóstico real en los tipos de tumores abordados en esta investigación.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Powers AE, Marcadis AR, Lee M, Morris LGT, Marti JL. Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016. JAMA [Internet] el 24 de diciembre de 2019 [citado el 14 de julio de 2021];322(24):2440. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2757803>
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on April 08, 2016), no abstract available.
3. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Rev Endocrinol [Internet] diciembre de 2005 [citado el 14 de julio de 2021];1(2):82–91. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ncpendmet0022>.
4. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased Risk for Nonmedullary Thyroid Cancer in the First Degree Relatives of Prevalent Cases of Nonmedullary Thyroid Cancer: A Hospital-Based Study. :6.
5. García MG, Takahashi AML, Huerta FJG. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. Gaceta Médica de México. :13.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid

- Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet] enero de 2016 [citado el 14 de julio de 2021];26(1):1–133. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
7. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *The Lancet* [Internet] marzo de 2013 [citado el 14 de julio de 2021];381(9871):1046–57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612622053>
  8. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] agosto de 2012 [citado el 14 de julio de 2021];97(8):2754–63. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1533>
  9. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited Value of Repeat Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH)-Stimulated Thyroglobulin Testing in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Previous Negative rhTSH-Stimulated Thyroglobulin and Undetectable Basal Serum Thyroglobulin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] el 1 de enero de 2008 [citado el 14 de julio de 2021];93(1):76–81. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/1/76/2598169>
  10. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic Impact of Serum Thyroglobulin Doubling-Time Under Thyrotropin Suppression in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Total Thyroidectomy. *Thyroid* [Internet]. julio de 2011 [citado el 14 de julio de 2021];21(7):707–16. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2010.0355>
  11. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of Serum Antithyroglobulin Antibody Levels Is Useful for Prediction of Clinical Recurrence in Thyroglobulin-Negative Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] el 1 de diciembre de 2008 [citado el 14 de julio de 2021];93(12):4683–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/12/4683/2627299>
  12. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell* [Internet] octubre de 2014 [citado el 14 de julio de 2021];159(3):676–90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867414012380>
  13. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma. :5.
  14. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* [Internet] enero de 2017 [citado el 14 de julio de 2021];24(1):41–52. Disponible en: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/1/41.xml>

15. Indo Y, Mardy S, Tsuruta M, Karim MA, Matsuda I. Structure and organization of the human TRKA gene encoding a high affinity receptor for nerve growth factor. *Jap J Human Genet* [Internet]. junio de 1997 [citado el 14 de julio de 2021];42(2):343–51. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/jh9199721>
16. Jhiang SM, Sag JE, Parker-Thornburg J, Capen C. Targeted Expression of the ret/PTC1 Oncogene Induces Papillary Thyroid Carcinomas. 1996;137(1):4.
17. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct Pattern of ret Oncogene Rearrangements in Morphological Variants of .:6.
18. Roa I, Game A, Bizama C, Schalper K. Mutación del gen BRAF en pacientes con cánceres de colon y recto con KRAS no mutado. *Rev méd Chile* [Internet] enero de 2014 [citado el 14 de julio de 2021];142(1):55–60. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
19. Mondragón-Terán P, López-Hernández LB, Gutiérrez-Salinas J, Suárez-Cuenca JA, Luna-Ceballos RI, Erazo Valle-Solís A. Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides. *Cirugía y Cirujanos* [Internet] septiembre de 2016 [citado el 14 de julio de 2021];84(5):434–43. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009741116300512>
20. Stock JM. The BRAF V600E gene mutation in papillary thyroid cancer. :1.
21. Knauf JA, Ma X, Smith EP, Zhang L, Mitsutake N, Liao X-H, et al. Targeted Expression of BRAF V600E in Thyroid Cells of Transgenic Mice Results in Papillary Thyroid Cancers that Undergo Dedifferentiation. *Cancer Res* [Internet]. el 15 de mayo de 2005 [citado el 14 de julio de 2021];65(10):4238–45. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-05-0047>
22. Powers AE, Marcadis AR, Lee M, Morris LGT, Marti JL. Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016. *JAMA* [Internet]. el 24 de diciembre de 2019 [citado el 14 de julio de 2021];322(24):2440. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2757803>
23. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on April 08, 2016) no abstract available.
24. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Rev Endocrinol* [Internet] diciembre de 2005 [citado el 14 de julio de 2021];1(2):82–91. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ncpendmet0022>
25. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased Risk for Nonmedullary Thyroid Cancer in the First Degree Relatives of Prevalent Cases of Nonmedullary Thyroid Cancer: A Hospital-Based Study. :6.
26. García MG, Takahashi AML, Huerta FJG. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. :13.
27. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with

- Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. enero de 2016 [citado el 14 de julio de 2021];26(1):1–133. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
28. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *The Lancet* [Internet] marzo de 2013 [citado el 14 de julio de 2021];381(9871):1046–57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612622053>
  29. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. agosto de 2012 [citado el 14 de julio de 2021];97(8):2754–63. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1533>
  30. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited Value of Repeat Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH)-Stimulated Thyroglobulin Testing in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Previous Negative rhTSH-Stimulated Thyroglobulin and Undetectable Basal Serum Thyroglobulin Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] el 1 de enero de 2008 [citado el 14 de julio de 2021];93(1):76–81. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/1/76/2598169>
  31. 10. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic Impact of Serum Thyroglobulin Doubling-Time Under Thyrotropin Suppression in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Total Thyroidectomy. *Thyroid* [Internet]. julio de 2011 [citado el 14 de julio de 2021];21(7):707–16. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2010.0355>
  32. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of Serum Antithyroglobulin Antibody Levels Is Useful for Prediction of Clinical Recurrence in Thyroglobulin-Negative Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] el 1 de diciembre de 2008 [citado el 14 de julio de 2021];93(12):4683–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/12/4683/2627299>
  33. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell* [Internet] octubre de 2014 [citado el 14 de julio de 2021];159(3):676–90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867414012380>
  34. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma. :5.
  35. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* [Internet] enero de 2017 [citado el 14 de julio de

2021];24(1):41–52.

Disponible

en:

<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/1/41.xml>

36. Indo Y, Mardy S, Tsuruta M, Karim MA, Matsuda I. Structure and organization of the humanTRKA gene encoding a high affinity receptor for nerve growth factor. *Jap J Human Genet* [Internet] junio de 1997 [citado el 14 de julio de 2021];42(2):343–51. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/jhg199721>
37. Jhiang SM, Sag JE, Parker-Thornburg J, Capen C. Targeted Expression of the ret/PTCl Oncogene Induces Papillary Thyroid Carcinomas. 1996;137(1):4.
38. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct Pattern of ret Oncogene Rearrangements in Morphological Variants of. :6.
39. Roa I, Game A, Bizama C, Schalper K. Mutación del gen BRAF en pacientes con cánceres de colon y recto con KRAS no mutado. *Rev méd Chile* [Internet] enero de 2014 [citado el 14 de julio de 2021];142(1):55–60. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000100009&lng=en&nrm=iso&tIng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000100009&lng=en&nrm=iso&tIng=en)
40. Mondragón-Terán P, López-Hernández LB, Gutiérrez-Salinas J, Suárez-Cuenca JA, Luna-Ceballos RI, Erazo Valle-Solís A. Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides. *Cirugía y Cirujanos* [Internet] septiembre de 2016 [citado el 14 de julio de 2021];84(5):434–43. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009741116300512>
41. Stock JM. The BRAF V600E gene mutation in papillary thyroid cancer. :1.
42. Knauf JA, Ma X, Smith EP, Zhang L, Mitsutake N, Liao X-H, et al. Targeted Expression of BRAF V600E in Thyroid Cells of Transgenic Mice Results in Papillary Thyroid Cancers that Undergo Dedifferentiation. *Cancer Res* [Internet] el 15 de mayo de 2005 [citado el 14 de julio de 2021];65(10):4238–45. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-05-0047>
43. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E Mutation with Poor Clinicopathological Outcomes in 500 Consecutive Cases of Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] el 1 de noviembre de 2007 [citado el 14 de julio de 2021];92(11):4085–90. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/11/4085/2597925>
44. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in Thyroid Oncogenesis: Figure 1. *Clin Cancer Res* [Internet] el 15 de diciembre de 2011 [citado el 14 de julio de 2021];17(24):7511–7. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-11-1155>
45. Hershman JM. The BRAF V600E Mutation Increases Mortality in Papillary Thyroid Cancer. *CLINICAL THYROIDOLOGY*. 2013;25(5):2.
46. Vasko V, Hu S, Wu G, Xing JC, Larin A, Savchenko V, et al. High Prevalence and Possible de Novo Formation of BRAF Mutation in Metastasized Papillary Thyroid Cancer in Lymph Nodes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. el 1 de septiembre de 2005 [citado el 14 de julio de 2021];90(9):5265–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/90/9/5265/2838702>

47. Lima J, Trovisco V, Soares P, Máximo V, Magalhães J, Salvatore G, et al. BRAF Mutations Are Not a Major Event in Post-Chernobyl Childhood Thyroid Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] septiembre de 2004 [citado el 14 de julio de 2021];89(9):4267–71. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-032224>
48. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* [Internet] el 3 de enero de 2005 [citado el 14 de julio de 2021];115(1):94–101. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/23237>
49. Cradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, Erickson LA, McIver B, Grebe SKG. Mutant BRAF T1799A Can Be Detected in the Blood of Papillary Thyroid Carcinoma Patients and Correlates with Disease Status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] el 1 de diciembre de 2009 [citado el 14 de julio de 2021];94(12):5001–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/12/5001/2597101>
50. Salerno P, De Falco V, Tamburrino A, Nappi TC, Vecchio G, Schweppe RE, et al. Cytostatic Activity of Adenosine Triphosphate-Competitive Kinase Inhibitors in BRAF Mutant Thyroid Carcinoma Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet] enero de 2010 [citado el 14 de julio de 2021];95(1):450–5. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-0373>
51. Ilera V, Dourisboure R, Colobraro A. MUTACIÓN V600E DEL ONCOGÉN BRAF EN NÓDULOS TIROIDEOS EN ARGENTINA. 2016;7.