



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**Título: INMUNOEXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA BRAF V600E EN EL
CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SU
ASOCIACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS.**

DRA. GRACIELA ADRIANA GARCÍA RODRÍGUEZ

ASESOR
DRA. CLAUDIA PEÑA ZEPEDA

CO – ASESORES
DRA. MARY CARMEN GUTIÉRREZ GIL
DR. MAURICIO PIERDANT PÉREZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

TÍTULO DE TESIS
**INMUNOEXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA BRAF V600E EN EL CARCINOMA
PAPILAR DE TIROIDES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SU ASOCIACIÓN
CON FACTORES CLÍNICOS**

PRESENTA
DRA. GRACIELA ADRIANA GARCÍA RODRÍGUEZ

Firmas

Asesor DRA. CLAUDIA PEÑA ZEPEDA	
Co – asesor DRA. MARY CARMEN GUTIÉRREZ GIL	
Co – asesor DR. MAURICIO PIERDANT PÉREZ	

Sinodales	
DRA. MARY CARMEN GUTIÉRREZ GIL PRESIDENTE	
DR. CUAUHTÉMOC OROS OVALLE	
M.C. NADIA JUDITH GÓMEZ HERNÁNDEZ	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	M. en C. Nadia Judith Gómez Hernández Coordinador de la Especialidad en Anatomía Patológica

RESUMEN

Introducción: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y el tercer tumor sólido en el mundo. Representa el 1.4% de las neoplasias pediátricas malignas, y su incidencia parece estar incrementando un 1.1% por año. En adultos, la mutación del gen BRAF se ha encontrado asociada a características clínico-patológicas agresivas y peor pronóstico. Los estudios han sido limitados en la población pediátrica. El presente estudio va dirigido a evaluar la expresión de BRAF mediante inmunohistoquímica en niños menores de 18 años de nuestro hospital a fin de complementar una adecuada categorización pronóstica. **Objetivo general:** Determinar la inmunoexpresión de la proteína BRAF V600E en muestras de carcinoma papilar de tiroides pediátrico y correlacionar con las condiciones clínicas en el expediente. **Diseño de estudio:** Estudio transversal analítico. **Material y métodos:** Se identificaron los casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides en pacientes pediátricos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, de Enero del 2005 a Octubre del 2019. Se evaluó y seleccionó uno de los bloques de parafina con tumor para realizar el estudio de inmunohistoquímica con el anticuerpo BRAF V600E (RM8 BIOSB, prediluido) y fue valorado mediante una escala dicotómica. **Resultados:** Del total de los 13 casos; seis (46.2%) fueron niños y siete (53.8%) niñas. El promedio de edad fue de 11.9 años. De las niñas, cuatro fueron BRAF V600E positivo (57%) y en tres (43%) resultó negativo. De los niños, seis fueron positivos para la mutación (100%). Hubo expresión de BRAF V600E en 5/5 (100%) pacientes con carcinoma papilar clásico, en 4/7 (57.1%) de variante folicular y 1/1 (100%) variante clásico y folicular. Siete se ubicaron en riesgo alto (53.8%) y seis en riesgo bajo (46.1%). La inmunoexpresión de BRAF V600E se identificó en 10 de los 13 casos (76.9%), de los cuales el 100% se expresó en los grupos de alto riesgo (7/7) y en los grupos de bajo riesgo se observó solo en el 50% de los casos (3/6). **Conclusiones:** No hay asociación entre la expresión de BRAFV600E y los factores clínicos, ya que es independiente del estatus de la



enfermedad, recurrencia y evolución de la enfermedad por lo cual el manejo de los pacientes debe ser de manera individualizada, integral e interdisciplinaria.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

DEDICATORIAS

A mi familia, a mi esposo y a mis maestros.



AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

A los patólogos adscritos al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, por ser grandes maestros y excelentes personas.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	8
HIPÓTESIS.	9
OBJETIVOS.	10
SUJETOS Y MÉTODOS.	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	15
ÉTICA.....	16
RESULTADOS.	17
DISCUSIÓN.	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	25
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.	27
ANEXOS.	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia estimada por tipo de cáncer y continente para 2012.....	1
Tabla 2. Mediana de la mortalidad de 10 tipos de cáncer, México 2008-2014.....	2
Tabla 3. Características generales.....	17
Tabla 4. Inmunoexpresión de BRAF y factores clínico-patológicos evaluados.....	20

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Defunciones por neoplasias malignas en menores de 18 años de edad residentes de San Luis Potosí.....	2
Gráfica 2. Proporción de BRAF con respecto a variante histopatológica.....	19

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Expresión de BRAF V600E en series de carcinomas tiroideos.....	23
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	30
Anexo 2. Expresión de BRAF V600E en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides.....	31
Anexo 3. AJCC TNM Octava edición.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

IHQ: Inmunohistoquímica

BRAF: Protooncogén B-Raf

RAF: Serina/Treonina protein quinasa protooncogén

RAS: Oncogén de sarcoma de ratas

MAPK: mitogen activated protein kinase

CPT: Carcinoma papilar de tiroides

TNM: Sistema de estadificación de cáncer

AHF: Antecedentes heredofamiliares

CaCu: Cáncer cervicouterino

ATA: American Thyroid Association

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMES: Age-Metastasis-extent of disease-size of tumor

LISTA DE DEFINICIONES

Factores clínicos/condiciones clínicas: Elementos que forman parte de las características de un paciente en un proceso de enfermedad, se considerarán la edad, género, diagnóstico, localización del tumor, cirugía realizada, linfadenectomía, tratamiento, evolución y metástasis.

Recurrencia: Presencia de cáncer con nueva prueba de captación de yodo radiactivo o biopsia en cualquier paciente que haya estado libre de cáncer.

Libre de enfermedad: Paciente con resultados negativos en pruebas diagnósticas de gammagrafía de cuerpo completo, ultrasonido de cuello, tomografía computarizada de tórax y niveles bajos o indetectables en suero en la prueba de estimulación de tiroglobulina.

ANTECEDENTES.

El cáncer de tiroides es el tumor maligno más frecuente del sistema endocrino, ¹ representa alrededor de 1.4% de las neoplasias pediátricas malignas. ² Para definir de manera más exacta los cambios fisiológicos del crecimiento y desarrollo en el comportamiento del tumor, la edad pediátrica máxima será definida como menor o igual a 18 años de edad.³ Es una enfermedad poco común en la infancia, sin embargo, la tasa de incidencia está incrementando un 1.1% por año en el mundo, potencialmente aunado a la detección más temprana, debido a mejores procedimientos diagnósticos y/o a factores ambientales. ⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del proyecto GLOBOCAN de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), estimó que para el año 2012 la incidencia anual de cáncer en menores de 15 años en el mundo fue de 88 casos por millón de habitantes, y se muestran por continente en la siguiente tabla ⁵:

Tabla 1. Incidencia estimada por tipo de cáncer y continente para 2012.

TIPOS DE CÁNCER	Incidencia* por Continente					
	Mundial	África	Asia	Oceanía	Europa	América
Todos los tipos de cáncer excepto melanoma	8.8	8.5	7.5	12.0	13.9	12.6
Leucemia	2.7	1.1	2.7	4.3	4.7	4.4
Linfoma No-Hodgkin	0.9	1.6	0.6	1.0	0.9	0.8
Linfoma de Hodgkin	0.4	0.4	0.3	0.5	0.7	0.4
Sistema Nervioso Central (SNC)	1.1	0.5	0.9	1.4	2.4	2.3
Renales	0.5	0.8	0.3	0.6	1.0	0.7
Hepáticos	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2
Sarcoma de Kaposi	0.1	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Cavidad oral	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
Nasofaringe	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
Tiroides	0.1	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2

*Incidencia estimada por 100 mil menores de 15 años
Fuente: IARC, GLOBOCAN 2012.

En la siguiente tabla se muestran las cifras de mortalidad anual para los 10 tipos de cáncer con mayor mortalidad en México⁵.

Tabla 2. Mediana de la mortalidad de 10 tipos de cáncer, México 2008-2014

Tipo de cáncer	Mortalidad* por Año de registro							Mediana
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Leucemias	2.61	2.75	2.8	2.75	2.64	2.66	2.88	2.75
SNC	0.69	0.66	0.81	0.72	0.72	0.71	0.77	0.71
Linfomas	0.4	0.36	0.27	0.32	0.32	0.27	0.36	0.37
Óseos	0.31	0.31	0.39	0.35	0.36	0.33	0.39	0.31
Otros y N.E.	0.13	0.18	0.26	0.21	0.19	0.16	0.12	0.26
Tejidos conectivos y blandos	0.22	0.18	0.14	0.18	0.15	0.18	0.15	0.18
Hepáticos	0.13	0.16	0.15	0.14	0.11	0.1	0.13	0.14
Renales	0.13	0.12	0.12	0.12	0.13	0.09	0.13	0.12
Glándulas endocrinas	0.13	0.14	0.16	0.14	0.11	0.12	0.11	0.12
Gonadales	0.08	0.1	0.1	0.11	0.09	0.1	0.15	0.1

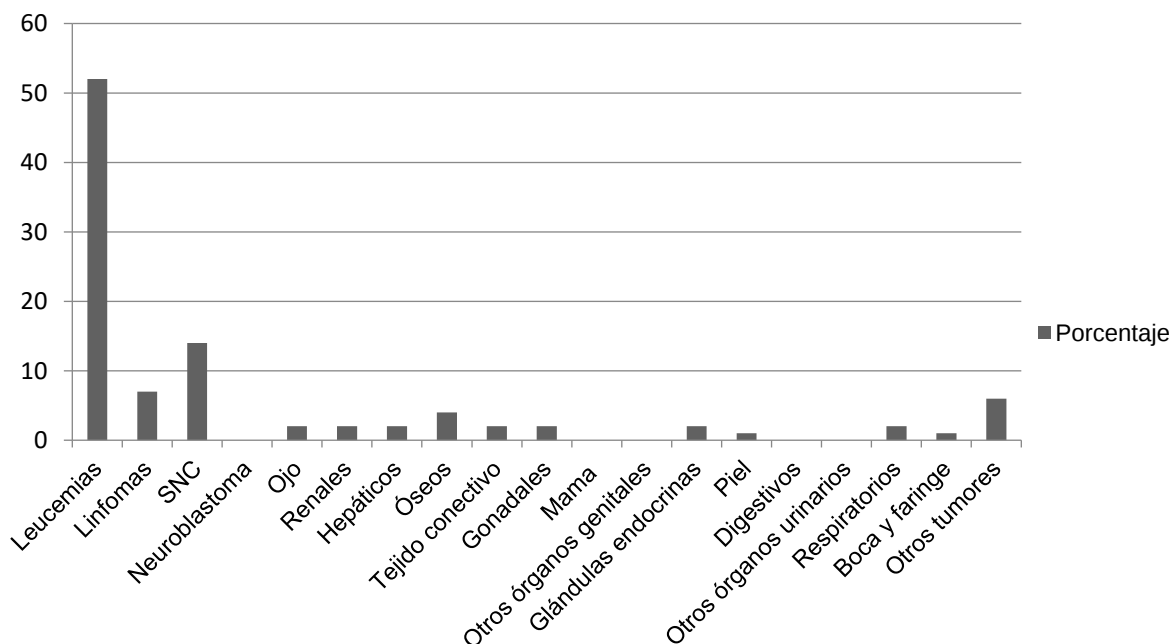
* Mortalidad por 100 mil menores de 18 años

Fuente: Generado a partir de Secretaría de Salud, Cubo de Defunciones y Proyecciones de población CONAPO

La proporción de las defunciones por neoplasias malignas en menores de 18 años de edad residentes de San Luis Potosí, 2008-2014 se muestran a continuación⁵

Gráfica 1

Tipo de cáncer



Los factores predisponentes que se han descrito en la literatura son: exposición previa a radiación, quimioterapia, enfermedad tiroidea autoinmune, proceder de una zona geográfica con deficiencia de yodo y algunos síndromes hereditarios.⁶ El factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la radiación, en especial en los niños menores de 5 años, quienes son más sensibles, y aparentemente no existe un comportamiento clínico diferente a la forma esporádica.³ Ron et al.⁷ mencionan que, en los estudios realizados en niños tratados con radiación por neoplasias benignas y malignas, dosis tan bajas como 0.10 Gy o tan altas como 60 Gy pueden inducir tumores tiroideos. Sinnott et al.⁸ explican que la exposición de la glándula tiroides a la radiación, particularmente con fines médicos, se ha reconocido como un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma, especialmente a menor edad, y puede perdurar por décadas y probablemente de por vida posterior a la radiación.

El aparente riesgo incrementado de neoplasias secundarias y la mortalidad entre los niños tratados mediante radiación sustentan la necesidad de una mejor clasificación del riesgo con el fin de proporcionar una terapia más agresiva en aquellos con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad.³ Harach y Zimmerman citados en la Guía de ATA hacen referencia en sus artículos que en los niños menores de 10 años principalmente, los carcinomas papilares de tiroides presentaron las siguientes características: extensamente invasivos, no encapsulados sin la histomorfología clásica del carcinoma papilar de tiroides asociando el papel de las hormonas sexuales con la carcinogénesis.² Con relación a la localización se presentan frecuentemente de manera multifocal y bilateral, con metástasis a ganglios linfáticos cervicales.³ McHenry et al.⁹ reportaron una incidencia de adenopatía cervical en el 62% de sus pacientes así como Zimmerman et al.¹⁰ reportaron hasta un 90% de incidencia. Mientras que en más del 25% de los casos se pueden presentar de manera simultánea con metástasis a pulmón y ganglios linfáticos regionales. A pesar de la extensión en la presentación clínica, es menos común la defunción debida a la enfermedad (2% o menos) que en adultos (5.8-15%), y muchos niños con metástasis pulmonares desarrollan una enfermedad persistente aunque estable posterior al tratamiento con ¹³¹I.³ La mayoría serán

diagnosticados por el crecimiento de un nódulo tiroideo o por un ganglio linfático cervical persistente.⁶ Ocasionalmente el diagnóstico se realiza posterior a la identificación de metástasis a distancia. Los nódulos tiroideos en la infancia sugieren un mayor riesgo de malignidad, comparados con los nódulos en adultos (22%–26% contra 5%–10% en la mayoría de las series).³ La clasificación TNM es excelente para describir la extensión de la enfermedad y para estadificar un acercamiento a la evaluación y manejo, sin embargo, debido a las diferencias clínicas, moleculares y patológicas importantes en el carcinoma papilar de tiroides entre niños y adultos es importante al desarrollo de guías pediátricas.³ El conocimiento sobre el estatus de los ganglios linfáticos en el paciente con carcinoma papilar de tiroides es especialmente útil para la categorización.³ Los niños con involucro de ganglios linfáticos al diagnóstico tiene más riesgo de presentar enfermedad multifocal (89% contra 16%), mayor incidencia de metástasis pulmonares (20% contra 0%), enfermedad persistente (30% contra 0%) y recurrente (53% contra 0%).³ Utilizando el sistema de clasificación TNM, específicamente la categorización de ganglios linfáticos y metástasis a distancia se puede dividir a los pacientes pediátricos en tres grupos de riesgo. Esta estrategia de clasificación no define el riesgo de mortalidad (la cual es baja en el estadio I y II) sino que identifica aquellos pacientes con riesgo de enfermedad cervical persistente y ayuda a determinar qué pacientes deben someterse a categorización postoperatoria para rastrear la presencia de metástasis a distancia. Estos grupos son:

1. **Bajo riesgo:** Enfermedad confinada a la tiroides con N0 o NX, o con N1a incidental (metástasis microscópica a un pequeño número de ganglios linfáticos cervicales centrales). Aparentemente tienen menor riesgo de presentar metástasis a distancia, pero aún pueden encontrarse en riesgo de enfermedad cervical residual, especialmente si en la cirugía inicial no se realizó disección ganglionar cervical central.
2. **Riesgo intermedio:** N1a extenso o N1b mínimo. Estos pacientes tienen aparentemente menor riesgo de metástasis a distancia, pero tienen un riesgo incrementado de resección linfática incompleta y enfermedad cervical persistente.

3. **Riesgo alto:** Enfermedad regional extensa (N1b extenso) o enfermedad localmente invasiva (tumor T4) con o sin metástasis a distancia. Los pacientes en este grupo tienen mayor riesgo de resección incompleta, enfermedad persistente y metástasis a distancia.³

El tratamiento en edad pediátrica está basado en la experiencia obtenida en adultos; considerando la falta de estudios terapéuticos prospectivos, es un reto determinar cuál es el manejo óptimo. A pesar de la curación, este enfoque consistió en una terapia que incluía tiroidectomía total seguida de ablación mediante yodo radioactivo con I¹³¹. El manejo tiene como objetivo mantener la baja tasa de mortalidad y reducir las complicaciones potenciales del tratamiento.³ Sin embargo la morbilidad causada por el tratamiento sigue siendo considerada, con complicaciones post quirúrgicas como hipoparatiroidismo permanente y daño al nervio laríngeo recurrente, y complicaciones secundarias al uso del yodo radioactivo como disfunción de glándulas salivales, lagrimales y disfunción gonadal transitoria.⁴

Los efectos adversos de la supresión de la hormona estimulante de tiroides en el sistema cardiovascular y en el metabolismo óseo han sido demostrados en el adulto. Esto es menos claro en la población pediátrica.⁴

El pronóstico es excelente, con tasas de supervivencia a 30 años >95%.⁴

Patología molecular

Las alteraciones genéticas que se relacionan con la progresión y la diferenciación celular pueden englobarse en dos categorías principales: 1) *rearrreglo cromosomal* y 2) *mutación puntual*. Ambas alteraciones afectan principalmente a dos genes llamados BRAF y RAS. Las mutaciones de alguno de estos dos genes se han encontrado en más del 80% de los casos con CPT y raramente se encuentran traslapados en el mismo tumor.⁴ El mecanismo más común de activación de BRAF es una mutación puntual que implica el cambio de una tiamina por adenosina en la posición nucleotídica 1799, que resulta en una sustitución de valina-a-glutamato en el residuo 600¹¹, causa estímulos aberrantes en las células foliculares y resulta en un incremento de más de 400 veces la actividad de BRAF.¹² Las mutaciones en este gen fueron inicialmente descritas en la mitad de los pacientes con melanoma y

una pequeña proporción de carcinoma colorrectal. Otros tumores incluyen el carcinoma de ovario, colangiocarcinomas y carcinoma prostático.¹³ BRAF y RAS alteran el sistema de señalización intracelular de las proteínas conocidas como “cinasas de proteínas activadas por mitógenos” (MAPK, por sus siglas en inglés para *mitogen activated protein kinase*) y que se componen de “módulos” de proteínas de señalización interna (Receptor/Ras/Raf/MEK/ERK), que van de la membrana celular al núcleo y que en el cáncer de tiroides regulan diversos procesos celulares, como la diferenciación, crecimiento, desarrollo y apoptosis. Tienen un papel importante en la patogénesis del cáncer de tiroides, debido a que son usados como biomarcadores moleculares, como elementos de diagnóstico, pronóstico y como posibles blancos terapéuticos moleculares.¹ Tomado del artículo Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides de Paul Mondragón-Terán¹, en la **Figura 1** se muestra la cascada de señalización intracelular.

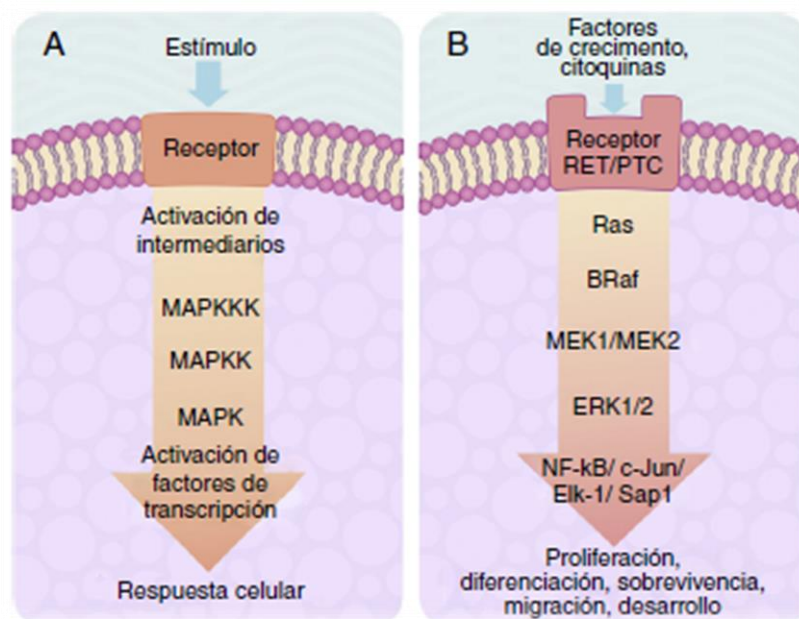


Figura 1. A) El estímulo llega al receptor de membrana el cual activa “corriente abajo” una serie de cinasas agrupadas una tras otra en secuencia MAPKKK-MAPKK-MAPK y termina en la activación de un factor de transcripción que origina una respuesta celular. **B)** Esquema de activación del factor de transcripción ERK-1/2 a través del sistema de señalización intracelular de cinasas en el cáncer de tiroides. La activación inicial es a través de un receptor de membrana tipo tirosincinasa (RET/PTC) y se continúa corriente abajo a través de la secuencia de las cinasas RAS/BRAF/MEK-1/2.

El CPT en niños se caracteriza por una mayor prevalencia de rearrreglos genéticos, y en menor frecuencia mutaciones puntuales de los proto-oncogenes implicados. Los estudios moleculares han demostrado que las mutaciones de BRAF son las mas frecuentemente encontradas en el CPT de los adultos (36-83%).³ La incidencia de la mutación de BRAF en la población pediátrica se piensa que es menor que en adultos con rangos de 0-30%, aunque una serie reciente reportó 63% (Henke et al)¹⁴. Esta mutación puede estar asociada a características agresivas en el carcinoma tiroideo.¹²

Diferentes investigaciones han mostrado la relación de la presencia de la mutación BRAF con ciertas características clínico-patológicas; sin embargo, no todos los resultados son consistentes.²

JUSTIFICACIÓN.

Recientes estudios moleculares en adultos han mostrado que la mutación de BRAF en el carcinoma papilar de tiroides se ha encontrado asociada a características clínico-patológicas agresivas y peor pronóstico. En contraste los estudios han sido limitados en la población pediátrica, con escasos datos disponibles, encontrando una variación en la frecuencia de esta mutación de un 0-63%. En los últimos años se ha observado un incremento en los casos de carcinoma tiroideo en la población pediátrica de nuestro hospital. El tratamiento y pronóstico debe establecerse de acuerdo con el riesgo de enfermedad persistente/recurrente con el fin de otorgar una terapia óptima que reduzca la posibilidad de un tratamiento y/o seguimiento agresivo o inadecuado.

El rol de la mutación de BRAF en este grupo es controversial, por lo que se pretende analizar la inmunoeexpresión de este marcador y su posible asociación a factores clínicos, con el fin de complementar un adecuado manejo y seguimiento de los pacientes pediátricos.



HIPÓTESIS.

Existen diferencias en las condiciones clínicas de pacientes con CPT que tienen la inmunoeexpresión de la proteína BRAF V600E de los que no lo tienen.

OBJETIVOS.

Objetivo general

- Determinar la inmunoexpresión de la proteína BRAF V600E en muestras de carcinoma papilar de tiroides (CPT) pediátrico y correlacionar con las condiciones clínicas en el expediente.

Objetivos específicos

- Determinar la presencia o no de la inmunoexpresión de la proteína BRAF V600E en muestras de CPT.
- Identificar las condiciones clínicas en los expedientes de los pacientes con CPT.
- Comparar las condiciones clínicas en los pacientes con CPT que tuvieron inmunoexpresión de la proteína BRAF V600E contra los que no la tuvieron.

Objetivos secundarios

- Comparar la inmunoexpresión de la proteína BRAF V600E en las variantes de CPT folicular y clásico.
- Iniciar una base de datos para futuras investigaciones.

SUJETOS Y MÉTODOS.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Bloques de parafina de pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años de edad registrados en el servicio de Anatomía Patológica, que cuenten con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides en cualquiera de sus variantes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión:
 - Todos los casos que desde el nacimiento hasta los 18 años tengan el diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides en cualquiera de sus variantes.
 - Todos los casos que tengan la disponibilidad de bloques de parafina en el archivo, del Departamento de Patología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- No inclusión:
 - Todos los casos en los cuales el material sea inadecuado para el proceso de inmunohistoquímica.
- Eliminación:
 - Todos los casos en los que el material presente algún daño irreparable durante el proceso.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
BRAF V600E	Expresión del anticuerpo en el citoplasma de células neoplásicas	0= Negativa 1= Positiva	Nominal	Dicótoma
Edad	Edad biológica del paciente	0-18	Años	Continua
Sexo	Género biológico del paciente	M= Mujer H= Hombre	NA	Dicótoma
Diagnóstico	Variante histológica del carcinoma papilar de tiroides	Pc= Papilar clásico Pf= Papilar patrón folicular	Nominal	Dicótoma
Localización	Ubicación del tumor dentro de la glándula tiroides	LD= Lóbulo derecho LI= Lóbulo izquierdo MC= Multicéntrico Bi= Bilateral BiM= Bilateral y multicéntrico	NA	Nominal
Estadio clínico	Sistema de clasificación que categoriza a los pacientes en grupos de riesgo de enfermedad cervical persistente	RA=Riesgo alto RI= Riesgo intermedio RB= Riesgo bajo	Nominal	Ordinal
Tratamiento	Manejo terapéutico administrado al paciente	Ht= Hemitiroidectomía Tc= Tiroidectomía con linfadenectomía Ts= Tiroidectomía sin linfadenectomía I=Iodo Ts= Terapia sustitutiva	NA	Nominal
Evolución	Situación clínica del paciente al momento del estudio	Le= Libre de enfermedad R= Recurrencia M= Metástasis D= Defunción	NA	Nominal

TIPO DE MUESTREO

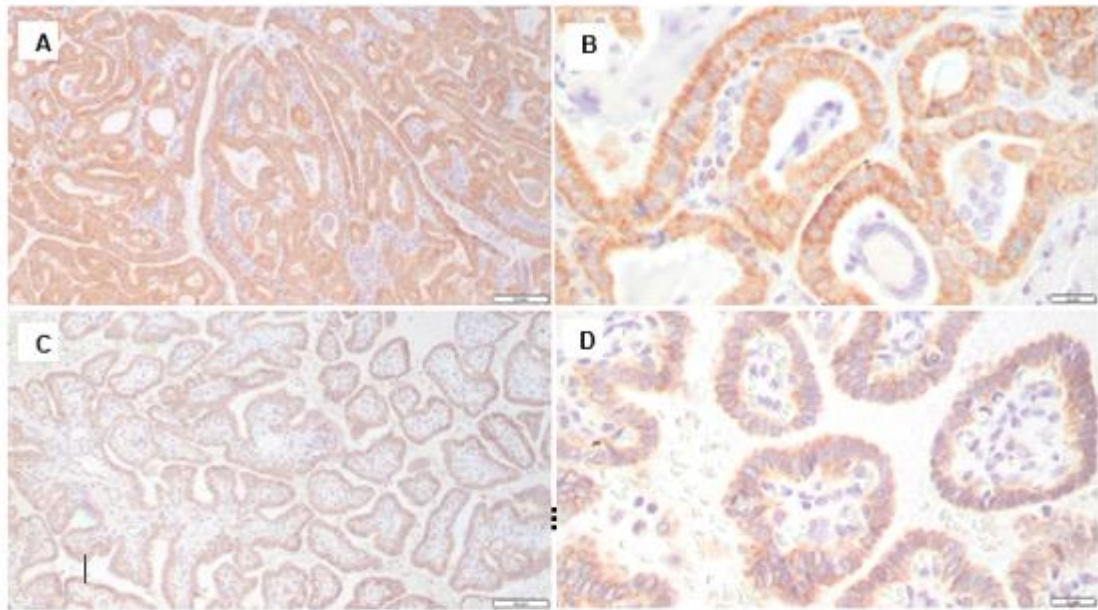
Consecutivo por conveniencia

MATERIAL Y MÉTODOS

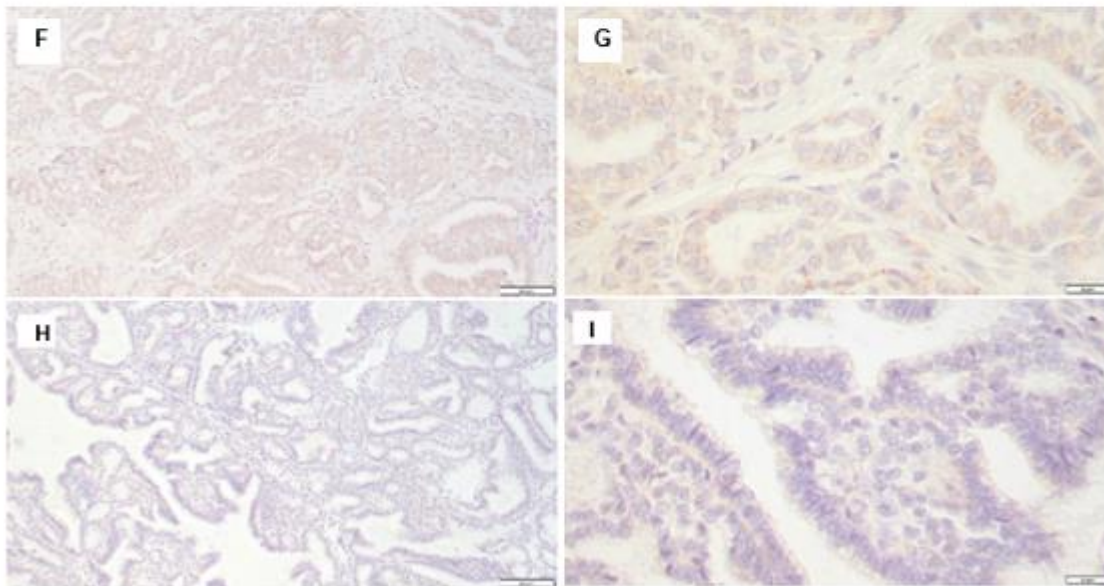
Se obtuvo la aceptación del comité de Ética en Investigación para la recolección de datos del Sistema Estandarizado del Servicio de Anatomía Patológica. Se identificaron los casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides en pacientes pediátricos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, del 1 de enero del 2005 al 31 de octubre del 2019. Se obtuvieron los bloques de parafina de pacientes pediátricos con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, a los cuales se les haya realizado resección parcial o total de ésta. Se revisaron cortes teñidos con hematoxilina & eosina para una revaloración del carcinoma, así mismo se seleccionó el material con bloque de parafina disponible, para la inmunotinción con BRAF V600E (RM8 BIOSB, prediluido). Se consideró positiva la muestra en presencia de inmunoexpresión citoplasmática difusa, con tres grados posibles: leve, moderada o intensa, y cualquiera de ellos era informado como positivo de acuerdo con los artículos de Capper D. y cols.¹⁵ y Miguel Paja F. y cols.¹⁶; se valoró mediante una escala dicotómica de la siguiente manera:

- Expresión ausente, tinción nuclear, tinción débil en escasas células de manera focal o tinción en macrófagos/monocitos se interpretó negativa.
- Expresión citoplasmática difusa con tres grados posibles se interpretó positiva.

Ver **Figura 2.**



A-B Inmunoeexpresión citoplasmática positiva intensa. C-D Inmunoeexpresión citoplasmática positiva moderada.



F-G Inmunoeexpresión citoplasmática positiva débil.

H-I Inmunoeexpresión negativa.

Figura 2. Expresión de BRAFV600E.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Será incluido el total de la población pediátrica con carcinoma papilar de tiroides en un periodo de 15 años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Prueba exacta de Fisher para contraste de dos proporciones.

ÉTICA.

Investigación sin riesgo. En el presente estudio no será necesario hacer partícipe a los pacientes de manera directa, ya que solo será basado en los informes histopatológicos y los bloques de parafina disponibles en el archivo. La manera de identificación de cada caso será sólo con el número de quirúrgico asignado, y los datos de cada uno de ellos se manejarán con estricta confidencialidad. Por lo tanto, no será necesario obtener el consentimiento informado. Todos los datos se mantuvieron en estricta confidencialidad y se hicieron los esfuerzos necesarios para que la información no pueda ser relacionada con la persona de quien proviene, conforme a lo referido por las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud. Posterior a revisar la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana del expediente clínico, se concluyó que no existe riesgo alguno para los pacientes. Durante el proceso se siguió la metodología y buenas prácticas clínicas que marca el manual de bioseguridad del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

RESULTADOS.

Se identificaron 16 casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma papilar de tiroides en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” del 1 de Enero del 2005 al 31 de Octubre del 2019. Se excluyeron tres casos por falta de bloques de parafina para la realización del estudio de inmunohistoquímica, sus características son resumidas en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Características generales.

	NÚMERO (%)
MUJERES	7 (53.8%)
HOMBRES	6 (46.2%)
DIAGNÓSTICO	
VARIANTE CLÁSICA	5 (38.4%)
VARIANTE FOLICULAR	7 (53.8%)
VARIANTE CLÁSICA Y FOLICULAR	1 (7.7%)
LOCALIZACIÓN	
UNILATERAL	6 (46.1%)
UNILATERAL Y MULTICÉNTRICO	2 (15.4%)
BILATERAL	2 (15.4%)
BILATERAL Y MULTICÉNTRICO	3 (23%)
CIRUGÍA	
TIROIDECTOMÍA TOTAL	12 (92.3%)
HEMITIROIDECTOMÍA	1 (7.7%)
LINFADENECTOMÍA	8 (61.5%)
METÁSTASIS AL DIAGNÓSTICO	5 (38.4%)
GRUPO DE RIESGO	
ALTO	7 (53.8%)
BAJO	6 (46.1%)
EVOLUCIÓN	
LIBRE DE ENFERMEDAD	10 (76.9%)
RECURRENCIA	1 (7.7%)
METÁSTASIS	2 (15.4%)
BRAF V600E	
POSITIVO	10 (76.9%)
NEGATIVO	3 (23%)

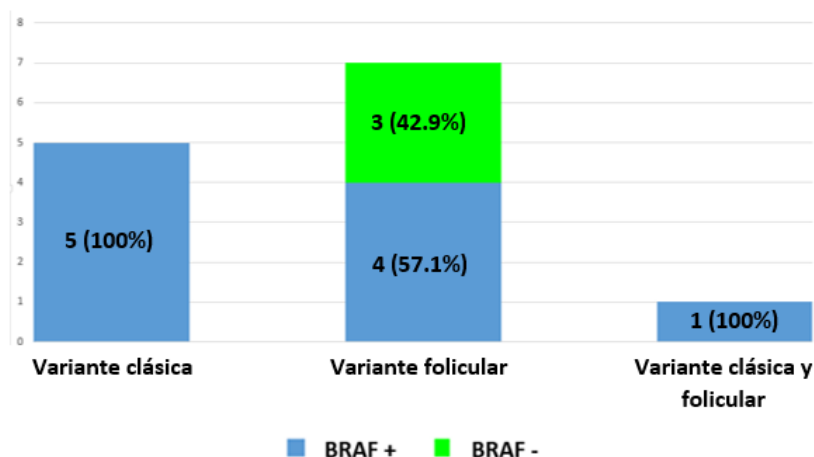
Del total de los 13 casos; seis (46.2%) fueron del género masculino y siete (53.8%) del género femenino. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 11.9 años, con intervalo entre los 3 y los 17 años. Del género femenino cuatro pacientes fueron BRAF V600E positivo (57%) y en tres pacientes (43%) resultó negativo. Del género masculino seis pacientes fueron positivos para la mutación (100%). Sin diferencia estadísticamente significativa para la positividad de BRAF V600E entre ambos sexos, $p=0.24$.

En cuanto a la edad, los pacientes menores de 10 años ($t=3$) fueron dos positivos a la inmunexpresión de BRAF V600E y uno negativo, mientras que en los pacientes mayores de 10 años ($t=10$) ocho fueron positivos y dos negativos. Sin diferencia estadísticamente significativa para la positividad de BRAF V600E entre los pacientes mayores y menores de 10 años, $p=1$.

Con relación a los grupos de riesgo, siete se ubicaron en riesgo alto (53.8%) y seis en riesgo bajo (46.1%). La inmunexpresión de BRAF V600E se identificó en 10 de los 13 casos (76.9%), de los cuales el 100% se expresó en los grupos de alto riesgo (7/7) y en los grupos de bajo riesgo se observó solo en el 50% de los casos (3/6); sin diferencia estadísticamente significativa para la expresión de BRAF V600E con respecto a los grupos de riesgo bajo y alto, $p=0.14$.

El carcinoma papilar de tiroides de variante clásica se encontró en cinco (38.4%) pacientes, la variante folicular en siete (53.8%) y uno (7.7%) presentó ambas variantes. Hubo expresión de BRAF V600E en 5/5 (100%) pacientes con carcinoma papilar clásico, en 4/7 (57.1%) de variante folicular y fue negativa la inmunexpresión en 3/7 (42.9%); y 1/1 (100%) variante clásico y folicular (ver Gráfica 2). Sin diferencia estadísticamente significativa para la expresión de BRAF V600E entre las tres variantes histopatológicas, $p=0.38$.

Grafica 2. Proporción de BRAF+ con respecto a variante histopatológica.



En cuanto a la localización del tumor se presentó unilateral en seis pacientes de los cuales cuatro fueron positivos y dos negativos. Con presentación unilateral y multicéntrico fueron dos pacientes, ambos BRAF V600E positivo. Con presentación bilateral fueron dos pacientes, siendo uno positivo y uno negativo. Los casos con presentación bilateral y multicéntrico fueron tres pacientes, todos positivos. En cuanto a la expresión de BRAF V600E con respecto a su localización, no hubo diferencia estadísticamente significativa $p=0.59$.

De los casos con linfadenectomía ($t=8$), 7(87.5%) fueron positivos para el marcador y 1(12.5%) fue negativo. De los pacientes sin linfadenectomía ($t=5$), 3 (60%) fueron positivos y 2(40%) negativos. Con una p no estadísticamente significativa para la expresión de BRAF V600E con respecto a la realización de linfadenectomía, $p=0.63$. El 100% ($t=5$) de los casos de metástasis pulmonar al momento del diagnóstico fueron positivos para BRAF V600E; mientras que los ocho casos negativos a metástasis; 5(62.5%) fueron positivos a BRAF V600E y 3(37.5%) fueron negativos, con una p no estadísticamente significativa para la expresión de BRAF V600E con respecto a la presentación de metástasis al momento del diagnóstico, $p=0.37$. Con relación al seguimiento durante el estudio, 10 pacientes se encuentran al momento libre de enfermedad, dos desarrollaron metástasis y uno presentó recurrencia de la enfermedad. De los 10 casos positivos para BRAF V600E, siete se encuentran libres de enfermedad, uno presentó recurrencia de la enfermedad y dos desarrollaron metástasis. Con una p no estadísticamente significativa para BRAF V600E positivo

con respecto a la presentación de complicaciones, $p=1$. Se realizó tiroidectomía a un total de 12 (92.3%) pacientes y hemitiroidectomía a uno (7.7%); así mismo se les dio tratamiento sustitutivo y yodo a los 13 casos excepto a uno, quien fue manejado únicamente con tratamiento sustitutivo.

Los resultados son resumidos en la tabla 4.

Tabla 4. Inmunoexpresión de BRAF y factores clínico-patológicos evaluados

BRAF V600E +		BRAF V600E -	p
Género			
Mujer	4 (57%)	3 (43%)	0.24
Hombre	6 (100%)	-	
Edad			
0-10 años	2 (66.6%)	1 (33.3%)	1
10-18 años	8 (80%)	2 (20%)	
Variante histológica			
Clásica	5 (100%)	-	0.38
Folicular	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
Clásica y folicular	1 (100%)	-	
Localización			
Unilateral	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0.59
Unilateral y multicéntrico	2 (100%)	-	
Bilateral	1 (50%)	1 (50%)	
Bilateral y multicéntrico	3 (100%)	-	
Grupo de riesgo			
Alto	7 (100%)	-	0.14
Bajo	3 (50%)	3 (50%)	
Linfadenectomía			
Si	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0.63
No	3 (60%)	2 (40%)	
Metástasis pulmonar			
Si	5 (100%)	-	0.37
No	5 (62.5%)	3 (37.5%)	
Evolución			
Libre de enfermedad	7 (70%)	3 (30%)	1
Recurrencia	1 (100%)	-	
Metástasis	2 (100%)		

DISCUSIÓN.

La mutación V600E de BRAF condiciona una activación constitutiva de la vía señalizada con quinasas MAP (*mitogen-activated protein*), lo que provoca un aumento de la proliferación celular y resistencia a la apoptosis. Está demostrada su asociación a predictores de agresividad tumoral en los CPT, fundamentalmente extensión extratiroidea y afectación ganglionar, y un riesgo incrementado de recurrencia, aunque no de mortalidad. Así mismo, la mutación reduce la sensibilidad tumoral al radioyodo a través de la translocación del NIS (*Na/I symporter*) desde la membrana al citoplasma, impidiendo la entrada del isótopo en la célula maligna. La mutación también se ha confirmado como una potencial diana terapéutica para los fármacos inhibidores de BRAF, a semejanza de los tratamientos con vemurafenib en el melanoma maligno, esta relevancia diagnóstica y terapéutica hacen que su detección, idealmente preoperatoria, tenga un gran interés.

En adultos la mutación de BRAF V600E se ha mostrado asociada a características celulares más agresivas y peor pronóstico. En contraste; la frecuencia de la mutación en pacientes pediátricos ha sido estudiada de manera limitada, y en los pocos estudios disponibles se estima un rango de 0 a 63% siendo su presencia controversial, no obstante; en nuestro estudio 76.9% de los pacientes presentaron inmunoexpresión de BRAF V600E.

A diferencia del estudio de Henke y colaboradores, no hubo una relación estadísticamente significativa con respecto al género masculino, aunque si se observó la inmunoexpresión en el total de nuestros pacientes siendo clínicamente significativo con una diferencia del 43%; a diferencia de Geng y Cols, los cuales no encontraron ninguna relación con el género. Otro punto de vista a considerar en la revisión de la literatura es lo referido por Geng y colaboradores con relación a los grupos de riesgo en donde el autor señala la asociación de la mutación con los grupos de bajo riesgo, no así en nuestro estudio el cual se presentó en el total de los casos de riesgo alto y en la mitad del grupo de bajo riesgo; sin la obtención de un p estadísticamente significativa ante estos datos. Es interesante resaltar que la

mayoría de los autores ¹⁴⁻²⁰ hacen referencia a la presencia de la mutación en la variante clásica del carcinoma papilar de tiroides, mientras que Geng¹⁷, Givens²⁰ y Hardee²¹ y Gertz ²² además de describir que la mutación se asoció a la variante clásica, señalaron que los casos de CPT variante folicular no presentaron dicha mutación; de manera similar a nuestro estudio. Por otra parte, cabe mencionar que Sassolas y cols. y demás autores ¹⁴⁻²⁰ no encontraron asociación entre la mutación y características agresivas de la enfermedad, comparándolo con nuestro estudio podemos señalar que no existe tampoco ninguna asociación con las características clínicas, evolución y seguimiento de los casos estudiados.

Sükran Poyrazoğlu y cols.¹² refiere la presencia de mutación BRAF en el 25% de los pacientes siendo mayor en niños en la pubertad, probablemente relacionado a cambios hormonales, no obstante; dicha teoría sigue siendo motivo de estudio y finalmente no se encontró relación entre la mutación y la edad; aunque si encontraron significancia estadística de la mutación con la variante clásica del CPT y la multicentricidad, empero; en nuestro estudio esto no pudo ser comprobado.

Aunque en la literatura se ha descrito la asociación de los antecedentes familiares con diferentes tipos de cáncer de tiroides; en nuestro estudio ningún caso presentó dicha información.

En el siguiente cuadro se resumen los hallazgos encontrados en las principales series, con respecto a la expresión de BRAF V600E y las características clínico-patológicas de diferentes poblaciones estudiadas. (Ver **Cuadro1**)

Cuadro 1. Expresión de BRAF V600E en series de carcinomas tiroideos

Autores	Número de pacientes	Hallazgos histológicos	Mutación BRAF V600E	Conclusiones
Henke et al. (2014)	27 (<22 años) De 1973-2005, Washington	Papilar clásico 21 Variante foliular 5 Variante trabecular 1	Papilar clásico 15/21 Variante foliular 1/5 Variante trabecular 1/1	La mutación ocurre en un porcentaje comparable al de los adultos. Hubo una correlación con el sexo masculino. No se encontró correlación con la supervivencia, la extensión de la enfermedad al diagnóstico, tamaño tumoral, invasión capsular, tejidos blandos, vascular, márgenes o lateralidad.
Geng et al. (2017)	48 (3-13 años) De 1994-2014, Beijing Children's Hospital	Papilar clásico 41 Variante foliular 5 V. difusa esclerosante 2	Papilar clásico 17/41 Variante foliular 0/5 V. difusa esclerosante 0/2	Correlación con estadio bajo (AJCC, ATA, AMES). Fue asociado a tumores pequeños. No asociación con el género.
Zagzag et al. (2013)	37 todas las edades NYU Langone Medical Center, New York	Papilar clásico 37	Papilar clásico 28/37	No correlación con signos clínico-patológicos de mayor agresividad tumoral. Los tumores con una inmunexpresión más intensa mostraron mayor extensión extratiroidea.
Gertz et al. (2016)	Total 84 14 pediátricos (8-18 años) 70 adultos (20-83 años) De 2008-2012,	Papilar clásico 59 Variante foliular 16 Variante sólida 6 V. difusa esclerosante 1 Variante células altas 1 Morfología no clasificable 1	Papilar clásico 4/9 Variante foliular 0/4 V. difusa esclerosante 0/1	La mutación de BRAF V600E es menor en población pediátrica que en adultos (31% vs 67%). No se encontró asociación de la mutación, en ninguno de los grupos, con mayor tamaño tumoral, invasión linfocascular, ganglios linfáticos positivos o extensión extratiroidea.

	University of Wisconsin Hospital and Clinics, Wisconsin			Mutación asociada a variante clásica.
Sasolias et al. (2012)	103 (8-35 años) De 2002-2010, Francia	Papilar clásico 54 Variante folicular 40 Variante sólida 6 V. difusa esclerosante 1 Con componente insular 2	Papilar clásico 20/54 Variante folicular 14/0 Variante sólida 0/6 V. difusa esclerosante 0/1 Con componente insular 0/2	No asociación entre la mutación y características agresivas de la enfermedad (tamaño tumoral, extensión, metástasis a ganglios linfáticos).
Givens et al. (2014)	19 (2.8-18 años) De 1999-2012, una institución Utah	Papilar clásico 11 Variante folicular 7 Variante oncocítica 1	Papilar clásico 7/11 Variante folicular 0/7 Variante oncocítica 0/1	Variante folicular asociada a la ausencia de mutación. No asociación con metástasis a ganglios linfáticos o a distancia, edad, tamaño tumoral, extensión extratiroidea, invasión linfovascular, escala NACIS o microcarcinoma.
Hardee et al. (2017)	50 (0-12 años) De 2003-2015, Yale New Haven Hospital Connecticut	Papilar clásico 36 Variante folicular 4 V. difusa esclerosante 4 Variante sólida 3 Con componente insular 2 Sin especificar 1	Papilar clásico 24/36 Variante folicular 0/4 V. difusa esclerosante 0/4 Variante sólida 0/3 Con componente insular 0/2 Sin especificar 0/1	Sin relación con metástasis a ganglios linfáticos, tamaño del tumor y recurrencia de la enfermedad.
Poyrazoğlu et al. (2017)	56 (0-18 años) De 1983-2015, una institución, Turquía	Papilar clásico 28 Variante folicular 22 V. difusa esclerosante 5 Variante sólida 1	Papilar clásico 12/28 Variante folicular 1/22 V. difusa esclerosante 1/5 Variante sólida 0/1	La mutación de BRAF se encontró en el 25% de los pacientes y fue mayor en niños en la pubertad, sin embargo, no se encontró relación entre la mutación y la edad. La variante clásica y la multicentricidad se asociaron a la mutación.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Aunque se incluyeron en la presente serie la casuística de quince años del Hospital Central, es importante señalar que representa sólo una parte de la población con la enfermedad pues la institución no es un centro de referencia; por lo que una alternativa para conocer la incidencia de dicha patología sería incrementar el número de casos con otros pacientes de varios centros hospitalarios del país, continuar el estudio de manera prospectiva disminuirá la probabilidad de tener datos incompletos, tener un mejor seguimiento de los casos y la obtención de material mejor preservado para realizar el estudio de inmunohistoquímica y complementar con estudios moleculares.

CONCLUSIONES.

Con base en los estudios realizados se puede concluir que no hubo correlación entre la mutación de BRAF V600E con los factores clínicos, la evolución, recurrencia y el estatus de la enfermedad, tanto para una asociación negativa como positiva.

En contraste a lo reportado en diferentes series, la inmunoexpresión de la mutación se encontró en un alto porcentaje de nuestra población (76.9%).

La variante folicular del carcinoma papilar de tiroides fue la más frecuente en nuestra población; seguida de la variante clásica del CPT, siendo ésta la más comúnmente observada en población pediátrica.

Aunque se encontró una asociación de la expresión de BRAF V600E con el género masculino, la variante clásica del CPT, el grupo de riesgo alto y con la multicentricidad, éstos no fueron estadísticamente significativos, con lo cual se puede señalar que no hay una asociación clínica entre la expresión de la mutación y la enfermedad, así como con un valor pronóstico, en consecuencia consideramos que el manejo del paciente en cada caso debería ser de manera individualizada e independiente de la expresión de BRAFV600E; así mismo, cabe señalar que el mayor predictor pronóstico sigue siendo el estatus de los ganglios linfáticos, específicamente útil para la categorización en los pacientes pediátricos y el tratamiento del paciente debe ser de manera integral e interdisciplinaria.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Paul Mondragón-Terán, Luz Berenice López-Hernández. Mecanismos de señalización intracelular en cáncer de tiroides. *Cirugía y Cirujanos*. 2016;84(5):434-443
2. Frederik A Verburg. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Oncotargets and Therapy* 2017;10 165–175.
3. Gary L. Francis. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 25, Number 7, 2015.
4. Bernadette L. Dekker, Kate L. Newbold, Dagmar Führer. Survey on Paediatric Differentiated Thyroid Cancer Care in Europe. *Horm Res Paediatric*, November 17, 2017.
5. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014.
6. García-Castillo Lizbeth Ariana y cols., Factores asociados a estadios avanzados de cáncer tiroideo en pacientes pediátricos de una UMAE del noreste de México. *Gac Med Mex*. 2015; 151:726-30
7. Elaine Ron, et. al. Thyroid Cancer after Exposure to External Radiation: A Pooled Analysis of Seven Studies. *Radiation Research* 141, 259-277 (1995)
8. Bridget Sinnott, Elaine Ron, Arthur B. Schneider. Exposing the Thyroid to Radiation: A Review of Its Current Extent, Risks, and Implications. *Endocr Rev*. 2010 Oct; 31(5): 756–773.
9. McHenry C, Smith M, Lawrence AM, Jarosz H, Paloyan E. Nodular thyroid disease in children and adolescents: a high incidence of carcinoma. *Am Surg*. 1988; 54:444–447.
10. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988; 104:1157–1166.

11. Verburg Frederik A. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *OncoTargets and Therapy* 2017;10 165–175.
12. Sükran Poyrazoğlu, et al. Clinicopathological Characteristics of Papillary Thyroid Cancer in Children with Emphasis on Pubertal Status and Association with BRAF^{V600E} Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(3):185-193.
13. Dienstmann, Rodrigo y Tabernero, Josep. BRAF as a Target for Cancer Therapy. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2011, 285-295.
14. Henke LE, Perkins SM, Pfeifer JD, Ma C, Chen Y, DeWees T, Grigsby PW. BRAF V600E Mutational Status in Pediatric Thyroid Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1168-1172. Epub 2014 Mar 27.
15. Capper David et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol* (2011) 122:11–19.
16. Miguel Paja Fano et al. Detección inmunohistoquímica de la mutación BRAFV600E en el carcinoma papilar de tiroides. Evaluación frente a la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64(2):75-81.
17. Jiangqiao Geng et al. Correlation between *BRAFV600E* mutation and clinicopathological features in pediatric papillary thyroid carcinoma. Science China Press and Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017.
18. Zagzag Jonathan et al. Clinical utility of immunohistochemistry for the detection of the BRAF v600e mutation in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* December 2013.
19. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Ferraro A, et al. Oncogenic alterations in papillary thyroid cancers of young patients. *Thyroid.* 2012; 22(1):17–26.
20. Givens D, Buchmann L, Agarwal A, Grimmer J, Hunt J. BRAF V600E does not predict aggressive features of pediatric papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2014; 124(9): E389–E393.
21. Hardee Steven et al. Pathologic Characteristics, Natural History, and Prognostic Implications of BRAFV600E Mutation in Pediatric Papillary

Thyroid Carcinoma. Pediatric and Developmental Pathology 2017, Vol. 20(3)
206–212

22. Gertz Ryan J., Nikiforov Yuri, William Rehrauer, Lee McDaniel, and Ricardo V. Lloyd Mutation in BRAF and Other Members of the MAPK Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma in the Pediatric Population. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: February 2016, Vol. 140, No. 2, pp. 134-139.

ANEXOS.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

	Año	Nombre	Bloque	Edad	Género	Residencia	AHF	Diagnóstico	Localización	Cirugía	Linfadenectomía	Riesgo	Tratamiento	Evolución	Metástasis	BRAF
1	2011	Juan Manuel Olvera Ruiz	Q-8442-11	8	2	Ciudad del Maíz	Abuelo paterno Ca de pulmón, tía Ca de mama	2	1	2	1	3	3	1	1	1
2	2010	Cesar Aaron Aguilar Rodríguez	Q-12491-10	13	2	Matehuala	Hermana y abuela materna con asma	1	4	2	1	3	3	1	1	1
3	2011	Joel Antonio Rivera Gaytán	Q-6461-11	15	2	SLP	Padre con asma, abuela materna CaCu	2	1	2	2	1	3	1	2	1
4	2012	Betssy Victoria Castillo Castillo	Q-3243-12	13	1	SDGS, SLP	DM2 y HAS	2	1	2	1	1	3	1	2	2
5	2014	Regina Izen Loredó Ipiña	Q-2365-14	3	1	SLP	Sin AHF de importancia	2	1	2	2	1	3	1	2	2
6	2012	Alejandra Hinojosa Gallegos	Q-4321-13	10	1	Pinos, Zacatecas	Sin AHF de importancia	2	3	2	1	3	3	1	1	1
7	2017	Beatriz Silva Gutiérrez	Q-5720-17	13	1	Tamulín	Sin AHF de importancia	2	4	2	1	3	3	3	1	1
8	2017	Deyda Janette Ávalos Hernández	Q-1852-17	17	1	Alaquines	Sin AHF de importancia	1	2	2	2	1	3	1	2	1
9	2016	Lilean Michelle Cortez Flores	Q-0830-16	14	1	Matehuala	Sin AHF de importancia	3	2	2	1	3	3	2	2	1
10	2016	Mario Acuña González	Q-1530-16	8	2	Tamasopo	Tía ca de mama	1	4	2	1	3	3	3	1	1
11	2005	Nicolás Hernández Briones	Q-5193-05	13	2	Santa María del Río	Sin AHF de importancia	1	1	2	1	3	3	1	2	1
12	2017	Ma. Begoña Bear Araujo	Q-1634-17	15	1	SLP	Sin AHF de importancia	2	3	2	2	1	3	1	2	2
13	2019	Efren Arcadio Martel García	Q-7395-19	13	2	Tampamolón	Sin AHF de importancia	1	1	1	2	1	1	1	2	1

Edad (ED)

- 0-10 años (1)
- >10 años (2)

Género (G)

- Mujer (1)
- Hombre (2)

Diagnóstico (D)

- Ca. papilar de tiroides clásico (1)
- Ca. papilar de tiroides folicular (2)
- Ca. papilar de tiroides clásico y folicular (3)

Localización (L)

- Unilateral (1)
- Unilateral y multicéntrico (2)
- Bilateral (3)
- Bilateral y multicéntrico (4)

Cirugía (C)

- Hemitiroidectomía (1)
- Tiroidectomía total (2)

Linfadenectomía (LD)

- Si (1)
- No (2)

Riesgo (R)

- Bajo (1)
- Moderado (2)
- Alto (3)

Tratamiento (T)

- Sustitutivo (1)
- Yodo (2)
- Sustitutivo + Yodo (3)

Evolución (E)

- Libre de enfermedad (1)
- Recurrencia (2)
- Metástasis (3)
- Defunción (4)

Metástasis (M)

- Pulmón (1)
- Sin metástasis (2)

BRAF V600E (B)

- Positivo (1)
- Negativo (2)

Anexo 2. Expresión de BRAF V600E en los pacientes con carcinoma papilar de tiroides.

CASO	GÉNERO	EDAD	AHF	DIAGNÓSTICO	IHQ	RIESGO	CIRUGÍA	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN	METÁSTASIS
1	H	8	Abuelo paterno Ca de pulmón, tía Ca de mama	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	Pulmón
2	H	13	Hermana y abuela materna con asma	Carcinoma papilar de tiroides clásico	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	Pulmón
3	H	15	Padre con asma, abuela materna CaCu	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Positivo	Bajo	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No
4	M	13	DM2 y HAS	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Negativo	Bajo	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No
5	M	3	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Negativo	Bajo	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No
6	M	10	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	Pulmón
7	M	13	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Metástasis	Pulmón
8	M	17	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides clásico	Positivo	Bajo	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No
9	M	14	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides clásico y folicular	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Recurrencia	No
10	H	8	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides clásico	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Metástasis	Pulmón
11	H	13	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides clásico	Positivo	Alto	Tiroidectomía total	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No
12	M	15	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides folicular	Negativo	Bajo	Hemitiroidectomía	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No
13	H	13	Sin AHF de importancia	Carcinoma papilar de tiroides clásico	Positivo	Bajo	Hemitiroidectomía	Sustitutivo Yodo	Libre de enfermedad	No

Anexo 3. AJCC TNM Octava edición

TUMOR	
<i>TX</i>	Se desconoce el tumor
<i>T0</i>	No evidencia de tumor primario
<i>T1</i>	Tumor menor o igual a 2 cm limitado a la tiroides
<i>T1a</i>	Tumor menor o igual a 1 cm limitado a la tiroides
<i>T1b</i>	Tumor mayor a 1 cm, pero menor o igual a 2 cm limitado a la tiroides
<i>T2</i>	Tumor mayor a 2 cm, pero menor o igual a 4 cm limitado a la tiroides
<i>T3</i>	Tumor mayor a 4 cm limitado a la tiroides o extensión extratiroidea hasta fibras musculares
<i>T3a</i>	Tumor mayor a 4 cm limitado a la tiroides
<i>T3b</i>	Extensión extratiroidea hasta fibras musculares de un tumor de cualquier tamaño
<i>T4</i>	Extensión extratiroidea más allá de las fibras musculares
<i>T4a</i>	Extensión extratiroidea hasta tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente de un tumor de cualquier tamaño
<i>T4b</i>	Extensión extratiroidea con invasión a fascia prevertebral o revistiendo la arteria carótida o vasos mediastinales de un tumor de cualquier tamaño
GANGLIOS	
<i>NX</i>	No se pueden establecer los ganglios linfáticos regionales
<i>N0</i>	Sin evidencia de metástasis locorregional a ganglios linfáticos
<i>N0a</i>	Uno o más ganglios linfáticos benignos confirmados citológica o histológicamente
<i>N1</i>	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
<i>N1a</i>	Metástasis a ganglios linfáticos en niveles VI o VII, de manera unilateral o bilateral
<i>N1b</i>	Metástasis a ganglios linfáticos en niveles I, II, III, IV o V de manera unilateral, bilateral o contralateral o ganglios linfáticos retrofaríngeos.
METÁSTASIS	
<i>MX</i>	No es posible establecerla
<i>M0</i>	Sin metástasis
<i>M1</i>	Metástasis a distancia



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica