

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA.**

**Mutaciones genéticas y la sobrevida global en el carcinoma de tiroides
en adolescentes tratados en el Instituto Regional de Enfermedades
Neoplásicas norte del Perú 2022 - 2025**

Área de investigación:
Medicina Humana

Autor:

M.C. JAIME ENRIQUE CRUZ ZARE

Asesor:

Abad Licham, Milagros

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3530-6937>

TRUJILLO –PERU
2023

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

1. **TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:** “Mutaciones genéticas y la sobrevida global en el carcinoma de tiroides en adolescentes tratados en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas norte del Perú 2022 - 2025”

2. **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** Cáncer.

3. **TIPO DE INVESTIGACIÓN:**
 - 3.1. **De acuerdo a la orientación o finalidad:** Prospectivo.
 - 3.2. **De acuerdo a la técnica de contrastación:** Cohortes.

4. **ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:**
Unidad de Segunda Especialidad _ Facultad de Medicina Humana

5. **EQUIPO INVESTIGADOR**
 - 5.1. **Autor:** M.C. Jaime Enrique Cruz Zare
 - 5.2. **Asesor:** MSC. Milagros Abad Licham

6. **INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN:**
Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas Del Norte.

7. **DURACIÓN DEL PROYECTO:** 3 años 4 meses. (Setiembre 2021 - diciembre 2025).

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS.

El cáncer de tiroides es una enfermedad neoplásica endocrina cuya incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas debido a mejores herramientas diagnósticas. La edad media de presentación es 51 años y es raro en adolescentes. En los últimos años, ha quedado claro que el cáncer de tiroides pediátrico tiene diferencias significativas con el de adultos y estas diferencias involucran características clínicas y patológicas, así como las alteraciones genéticas subyacentes. Estudios recientes han incluido en el proceso diagnóstico a los marcadores moleculares tiroideos que se trata de mutaciones genéticas que tiene su origen en las células malignas de la glándula tiroides y pueden utilizarse para diagnosticar el cáncer de tiroides, predecir la agresividad de la enfermedad y predecir la eficacia de ciertos agentes terapéuticos en el tratamiento de cada caso individual. Con el objetivo de determinar la relación de las mutaciones genéticas y la supervivencia global en el carcinoma de tiroides en adolescentes se diseñó un estudio prospectivo de cohortes donde se incluirán a todos los pacientes adolescentes con carcinoma de tiroides tratados en el instituto regional de enfermedades neoplásicas norte en el periodo 2022 – 2025. Primeramente, se tomará muestra del tumor extirpado el día de la cirugía programada, el patólogo de turno seleccionará bloques de tejido apropiado, para realizar la secuenciación de genes específicos BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8-PPAR, P53. En segundo lugar, se agruparán los casos con mutación genética y no mutación genética a los cuales se realizará seguimiento periódico durante 3 años donde se recolectarán datos del estado actual de la enfermedad oncológica.

Se utilizará estadística descriptiva para organizar los datos. También se usará la curva de Kaplan- Meier para evaluar supervivencia global. Para comparar las curvas de supervivencia se usará la prueba de log-Rank o test de riesgos proporcionales, el procesamiento de los datos recolectados se realizará utilizando el programa SPSS versión 22.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de tiroides es la enfermedad oncológica endocrina más común a nivel mundial y su incidencia ha aumentado en todo el mundo, sin embargo, su presentación en población pediátrica es poco frecuente [1-3].

En Estados Unidos y en todo el mundo, la incidencia ha aumentado un 300% durante las últimas 3 décadas, debido principalmente a un aumento de cáncer de tiroides papilar (PTC) [1]

Entre las características más relevantes del cáncer de tiroides podemos encontrar al tipo histológico papilar, que es el más frecuente y tiene una supervivencia global a 5 años del 99%, a diferencia del tipo histológico anaplásico con una supervivencia global a 2 años del 18%. [4]

En un estudio de incidencia del cáncer de tiroides en Latinoamérica se encontró tasas de incidencia más altas en países como Ecuador, Brasil y Colombia entre los años 2003 y 2007, y en mujeres latinoamericanas fue el sexto cáncer más frecuente para el año 2012. En el Perú se reportaron 19 513 casos de cáncer de tiroides en los años 2005-2016. La frecuencia por grupos de edad fue de 30 a 59 años 57,7%, mayores de 60 años 30,4% y menores de 30 años 11,9%. [3]

Con el avance de la tecnología en últimos años se han desarrollado nuevas técnicas aplicadas al conocimiento molecular de las enfermedades; con ello se ha logrado la identificación de nuevos marcadores moleculares que ha permitido mejorar el conocimiento de la etiopatogenia de muchas enfermedades, especialmente en las enfermedades oncológicas, y se ha obtenido valiosa información para el tratamiento, diagnóstico y pronóstico. [5, 6]

Cuando hablamos de marcadores moleculares tiroideos nos referimos a mutaciones genéticas que tienen su origen en las células malignas de la glándula tiroides, y pueden reconocerse por técnicas de biología molecular. Se han descrito muchos tipos de mutaciones genéticas en enfermedades neoplásicas de tiroides, y se han identificado diferentes genes implicados en el desarrollo de este tipo de tumor permitiendo que se desarrollen nuevas conductas terapéuticas. [6] En Latinoamérica existe

escasa información sobre la relación de mutaciones genéticas y la sobrevida global en cáncer de tiroides. [7]

En nuestro país solo se ha descrito presencia de mutaciones genéticas en una variedad de cáncer de tiroides. No existe evidencia de las mutaciones genéticas en cáncer de tiroides y la sobrevida global a nivel general ni específicamente en adolescentes.

Por lo que se plantea:

Problema

¿“Existe relación entre las mutaciones genéticas y la sobrevida global en el carcinoma de tiroides en adolescentes tratados en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas norte del Perú 2022 - 2025”?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Actualmente, con nuevas tecnologías, se han identificado mutaciones genéticas específicas en las células del cáncer de tiroides con un papel en la sobrevida global en algunas de ellas. [8]

Se ha determinado anomalías genéticas asociadas a la patogénesis del cáncer de tiroides cuyo mecanismo radica en la disrupción de diferentes cascadas de quinasas como MAPK y P13K/AKT. [9]

Entre las mutaciones que se asocia con un pobre resultado clínico es la mutación BRAF p. V600E, así también la mutación HTERT tiene 8 veces más riesgo de recurrencia. [9, 10]

Zhao et al en el 2020 encontró en un metaanálisis, pacientes con cáncer de tiroides con triple mutación tienen un peor pronóstico. [11]

A nivel de Latinoamérica en países como Argentina Tolaba et al. en el 2020 identificó genes relacionados a cáncer de tiroides como el BRAF V600E y RET/PTC1, en el tamizaje de nódulos tiroideos, aunque no hubo estudios de asociación para pronóstico de enfermedad. [12]

Estrada-Florez et al. analizó, en Colombia, las mutaciones en genes BRAF y TET en paciente con cáncer papilar de tiroides, hallando que si ambos genes presentan mutaciones simultáneas constituye un factor pronóstico si lo comparamos con los que no tienen dichas mutaciones. [13]

En nuestro país, Barletta-Carrillo et al, ubicó mutaciones genéticas en el gen RET en pacientes con cáncer de tiroides variedad histológica medular, aunque no evalúa su relación con la sobrevida global. [14]

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El conocimiento acerca de los marcadores moleculares relacionados en la etiopatogenia del cáncer de tiroides ha aumentado en los últimos años, ello está permitiendo conocer mejor el pronóstico y la supervivencia, así como está establecer nuevas conductas terapéuticas.

Existe escasa información sobre la presencia de mutaciones genéticas en el cáncer de tiroides en nuestra población y mucho menos en la población adolescente, así como su relación con la sobrevida.

Por lo que realizar este estudio permitirá ayudar a tipificar el cáncer de tiroides en los adolescentes, ayudando a un mejor tratamiento. Además, va a contribuir con los datos sobre nuestra realidad.

5. OBJETIVOS

➤ General

Determinar la relación de las mutaciones genéticas y la sobrevida global en el carcinoma de tiroides en adolescentes tratados en el instituto regional de enfermedades neoplásicas norte del Perú 2022 – 2025

➤ Específicos

- Describir los tipos de mutaciones genéticas presentes en el carcinoma de tiroides de adolescentes tratados en el instituto regional de enfermedades neoplásicas norte del Perú 2022 – 2025.
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad en un periodo de seguimiento de 3 años
- Determinar la supervivencia global en un periodo de seguimiento de 3 años.

6. MARCO TEÓRICO

El cáncer de tiroides pertenece al grupo de neoplasias endocrinas, y es la más común cuya incidencia ha aumentado durante las últimas décadas debido tal vez a mejores herramientas diagnósticas [1, 15]. Es más frecuente en mujeres, con una relación mujeres: hombres de 3:1 según los estudios realizados en diferentes regiones geográficas y grupos demográficos, así como en adultos y en adolescentes [1, 2, 16 -19]. Su pico de mayor incidencia es a los 51 años al momento del diagnóstico, y el 43% de los casos ocurren en un rango de 45 y 64 años según el estudio revisado [1, 15, 20]. El cáncer de tiroides que deriva de las células foliculares se conoce como diferenciado (CTD) y sus tipos histológicos incluyen al cáncer de tiroides tipo papilar (PTC), cáncer de tiroides tipo folicular (FTC) y cáncer de tiroides tipo células de Hurthle [1, 18, 20, 21].

El CTD es rara en niños y adolescentes, cuya incidencia está aumentando a una tasa del 1,1% por año [2, 20, 22, 23]. Tiene distintas presentaciones en los pacientes pediátricos si los comparamos con la presentación en pacientes adultos con cáncer de tiroides. En los pacientes niños y adolescentes se presentan como una enfermedad extensa y agresiva en la mayoría de los casos mostrando mayor frecuencia de enfermedad persistente / recurrente, sin embargo, su pronóstico es excelente, con baja tasa de mortalidad, incluso si la enfermedad se encuentra avanzada al momento del diagnóstico [2, 15, 17, 20, 21, 23, 24]. Se ha informado que la exposición a la radiación en niños está asociada con la aparición de PTC [12, 22]; esto es debido a que la mayoría de los estudios anteriores se centraron en la incidencia de PTC en niños inducida por la exposición a la radiación, [25, 26] que se asocia principalmente con el accidente de Chernóbil [10, 23]. De hecho, solo unos pocos estudios se han centrado en la incidencia de PTC en niños y adolescentes en ausencia de exposición a la radiación [22].

En los últimos años, ha quedado claro que el CDT pediátrico tiene diferencias significativas con el CDT de adultos y estas diferencias

involucran características clínicas y patológicas, así como las alteraciones genéticas subyacentes [15, 25, 27].

La razón de esta discrepancia no está clara, pero se han sugerido algunas hipótesis para el CDT pediátrico. Algunos estudios han informado que la cantidad de ADN haploide era del 10% en el CDT pediátrico y del 20% en el CDT en adultos; los autores sugirieron que una baja incidencia de ADN haploide estaba relacionada con el buen pronóstico en el CDT pediátrico [2, 28]. La otra posibilidad es que la glándula tiroides durante la infancia y la niñez sea más susceptible a los estímulos cancerígenos. La TSH puede desempeñar un papel más destacado como factor promotor en pacientes más jóvenes; por lo tanto, suprimir la TSH en el post operatorio con sustituto de hormona tiroidea es más efectiva en dichos pacientes, asimismo la desdiferenciación de cáncer de tiroides bien diferenciado a cáncer pobremente diferenciado es infrecuente en pacientes pediátrico. [2, 29, 30]

Varios estudios han informado que las mutaciones BRAF V600E se presentan con mayor frecuencia en pacientes adultos con PTC agresivo y tiene una frecuencia significativamente menor en CDT pediátrico, y que el reordenamiento de RET / PTC es más común en niños con cáncer de tiroides papilar. Asimismo, se ha informado que el CDT pediátrico rara vez porta otras mutaciones puntuales y es más probable que tenga proteínas de fusión. Pero, la base biológica de tal diferencia es esencialmente desconocida [2, 15, 19, 25, 27, 31, 32]

Los marcadores moleculares en cáncer de tiroides estudian las mutaciones genéticas que tienen su origen en las células malignas de la glándula tiroides. Dicho estudio ha venido aumentando su valor convirtiéndose en un potente complemento a la hora de realizar estudios diagnósticos y preoperatorios cuando se tiene citología indeterminada, ya que hasta un 60 a 70% de cánceres de tiroides presentan alguna mutación genética [25, 33]. En los tumores de la tiroides puede haber diversos tipos de mutaciones genéticas. Los marcadores moleculares pueden utilizarse

para diagnosticar el cáncer de tiroides, predecir la agresividad de la enfermedad y predecir la eficacia de ciertos agentes terapéuticos en el tratamiento de cada caso individual [5, 6, 25]

En el siguiente estudio analizaremos los principales marcadores moleculares y se buscara su relación sobre el pronóstico en pacientes adolescentes con cáncer de tiroides atendidos en el IREN Norte, principal centro referencial oncológico de la Macro Región Norte del Perú

7. HIPÓTESIS

Las Mutaciones genéticas se relaciona con la sobrevida global en el carcinoma de tiroides en adolescentes tratados en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas norte del Perú 2022 – 2025

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio: Prospectivo. Tipo cohortes

Por su Finalidad: Aplicada.

Por su Profundidad: Explicativa.

b. Población, muestra:

Población de referencia: Todos los pacientes adolescentes con carcinoma de tiroides tratados en el instituto regional de enfermedades neoplásicas norte en el periodo 2022 – 2025.

Población de Estudio: Todos los pacientes adolescentes con carcinoma de tiroides tratados en el instituto regional de enfermedades neoplásicas norte en el periodo 2022 – 2025, que cumplan con los criterios de selección

Tamaño muestral: Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat 3.1, en la opción de tamaño de muestra para estudio de supervivencia, con una potencia del 90%, una confianza al 95%, con relative Hazard de 2% con datos tomados del estudio realizado de Alzharani et al, encontrando una muestra de 87 para cada grupo

c. Definición operacional de variables

Edad: Número de años al momento del diagnóstico.

Molestia principal: Síntoma característico al momento del diagnóstico

Tipo Histológico: Clasificado como tipo Papilar, Folicular, Medular, y Anaplásico.

Estadio Clínico: De acuerdo con la clasificación de la Red Nacional de Cáncer (NCCN) al ser menores de 55 años se clasifican en Estadio Clínico I caracterizado por cualquier tamaño tumoral, cualquier número de ganglios linfáticos sin metástasis a distancia y en Estadio Clínico II caracterizado por cualquier tamaño tumoral, cualquier número de ganglios linfáticos con metástasis a distancia

Tratamiento quirúrgico: Presencia o ausencia de tratamiento quirúrgico.

Otro Tratamiento realizado: Presencia o ausencia de otro tratamiento realizado.

Mutaciones genéticas: BRAF: Esta es la mutación genética asociado con formas agresivas de cáncer de tiroides, así como con un mayor riesgo de recurrencia.

RAS: Esta es la segunda mutación más común asociada típicamente con el carcinoma papilar o carcinoma folicular de tiroides.

RET/PTC: Es el resultado de una inversión del brazo largo cromosoma 10, el cual produce una fusión del dominio de la tirosina quinasa RET con el gen H4.

PAX8-PPAR: Esta mutación tiene asociación frecuente con el carcinoma folicular de tiroides; sin embargo, su asociación parece estar implicada en la transformación de adenoma a carcinoma. Por lo tanto, no es un marcador específico de carcinoma de tiroides.

P53: proteína supresora de tumores que cumple importante función en el control de la división celular y la apoptosis, así como la regulación de la reparación del daño de ADN por errores en la replicación.

Supervivencia global (SG): un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento hasta cuando el paciente fallece.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE): Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.

Cuadro N.º 01. Operacionalización de las Variables

Variables	Definición Operacional	Indicador	Tipo de Variable	Escala Medición
Edad	Diferencia entre la fecha de admisión y la fecha de nacimiento.	Años al momento del diagnóstico	Continua	Tasa o Razón
Molestia Principal	Síntoma principal al momento del diagnóstico	Presencia de Dolor Tumor	Discreta	Nominal
Tipo Histológico	Resultado de histopatología	Papilar Folicular Medular Anaplásico	Discreta	Nominal
Estadio Clínico	Según Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)	Estadio clínico I Estadio clínico II	Discreta	Ordinal
Tratamiento Quirúrgico	Cirugía a la tiroides realizada	Presencia o Ausencia de cirugía	Discreta	Nominal

Otro Tratamiento	Otro Tipo de tratamiento realizada	Presencia o Ausencia de otro tratamiento	Discreta	Nominal
Mutaciones genéticas	Secuenciación de los genes: BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8-PPAR, P53	Presencia o Ausencia de secuenciación de genes	Discreta	Nominal
Sobrevida Libre de Enfermedad	Diferencia en meses desde el ultimo tratamiento hasta la aparición de signos de enfermedad	Meses	Continua	Tasa o Razón
Sobrevida Global	Diferencia en meses desde el ultimo tratamiento hasta que el paciente fallece.	Meses	Continua	Tasa o Razón

d. Procedimientos y Técnicas

1. Se solicitará la autorización del comité de investigación y del comité de ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza". Luego de conseguir la autorización, se enviará una solicitud al jefe del

Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello requiriendo la respectiva autorización.

2. Se recolectará los casos según los criterios de inclusión en un periodo de 1 año y se obtendrá consentimiento informado.
3. Previa coordinación con el servicio de patología el día de la cirugía el patólogo de turno seleccionara bloques de tejido apropiado para realizar las respectivas pruebas moleculares.
4. Se realizará extracción de ADN, del bloque de tejido seleccionado, mediante extractor DNeasy Blood & Tissue Kits de QIAGEN.
5. Con el ADN extraído se enviará a secuenciación de genes específicos para determinar la mutación genética: BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8-PPAR, P53.
6. Se distribuirán los casos en 2 grupos: con mutación genética y no mutación genética.
7. Se realizará seguimiento de los casos post operados en un periodo mínimo de 3 años.
8. Los datos recolectados se registrarán en una ficha adaptada para dicho fin (Anexo 01).
9. Se procesarán los datos utilizando SPSS 22

Criterios de Inclusión

- Todos los casos de carcinoma de tiroides cuya edad sea menor o igual a 18 años al momento del diagnóstico, tratados en el instituto regional de enfermedades neoplásicas norte en el periodo 2022 – 2025.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no firmen consentimiento informado.
- Pacientes que se pierdan de vista de la institución en el periodo de seguimiento.

- Pacientes que presenten otras patologías crónicas no oncológicas.

Los pacientes adolescentes con cáncer de tiroides que cumplieron los criterios de inclusión se formaran en 2 grupos.	1.Grupo con mutaciones genéticas 2. Grupo sin mutaciones genéticas.	Al finalizar el seguimiento se reclasificará cada grupo en fallecidos y vivos.
Seguimiento periódico durante 3 años.		

Cohorte 01: Pacientes con cáncer de tiroides que presenten la Mutaciones genéticas descritas.

Cohorte 02: Pacientes con cáncer de tiroides que no presenten la Mutaciones genéticas descritas.

e. Plan de análisis de datos: Para el procesamiento de los datos se utilizará estadística descriptiva para organizar los datos. También se usará la curva de Kaplan- Meier para evaluar sobrevida global. Para comparar las curvas de supervivencia se usará la prueba de log-Rank o test de riesgos proporcionales. Los datos serán procesados mediante el programa SPSS versión 22.

Finalmente, los resultados obtenidos se expresarán en tablas de distribución de frecuencias, porcentajes, así como gráficos estadísticos.

f. Aspectos éticos: El presente estudio contará con los respectivos permisos del comité de Investigación, así como el comité de Ética de la Universidad Particular Antenor Orrego. Se respetará el derecho de reserva y confidencialidad, protegiendo la privacidad de la persona, no identificándola.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N.º	Actividad	Responsable	Setiembre 2021 - diciembre 2025							
			Meses							
			1	2	3	4	5 al 38	39	40	
1º	Planificación Elaboración	Investigador Asesor	X	X						
2º	Presentación y aprobación	Investigador			X					
3º	Recolección de casos y seguimiento	Investigador				X	X			
4º	Procesamiento de datos y análisis de resultados	Investigador Estadístico							X	
5º	Informe final del proyecto	Investigador Asesor								X

10. PRESUPUESTO DETALLADO.

El presente proyecto se ejecutará con autofinanciamiento

Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Papel Bond A4	Millar	1	24.00	Propio
Lapiceros	Unidad	6	6.00	Propio
Folders de Manila	Unidad	12	7.00	Propio
CD	Unidad	2	2.00	Propio
Archivadores	Unidad	5	15.00	Propio
Perforador	Unidad	1	7.00	Propio
Grapas	Paquete	1	5.00	Propio
Tinta para impresora LASER HP 1006	Unidad	1	100.00	Propio
		Subtotal	166.00	

Servicios	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Internet	Horas	720	720.00	Propio
Encuadernación	Ejemplar	2	54.00	Propio
Fotocopiado e Impresión	Páginas	1000	100.00	Propio
		Subtotal	874.00	

Total: 1040.00

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):23-35. Epub 2019/02/06. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002. PubMed PMID: 30717905.
2. Park S, Jeong JS, Ryu HR, Lee C-R, Park JH, Kang S-W, et al. Differentiated Thyroid Carcinoma of Children and Adolescents: 27-Year Experience in the Yonsei University Health System. *J Korean Med Sci.* 2013;28(5):693-9.
3. Atamari-Anahui N, Morales-Concha L, Moncada-Arias A, De Los Rios Pinto A, Huamanvilca Yopez Y, Rondón-Abuhadba E, et al. Tendencia nacional de la prevalencia y mortalidad por cáncer de tiroides con datos del Ministerio de Salud de Perú. *Medwave.* 2019;19: e7631. doi: 10.5867/medwave.2019.04.7631.
4. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncology.* 2020;6(9):1397-404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
5. Marrero Rodríguez MT, Sinconegui Gómez B, Cruz A. Marcadores moleculares en el cáncer de tiroides. *Revista Cubana de Endocrinología.* 2015; 26:93-104.
6. López Rojo I, Gómez Valdazo A, Gómez Ramírez J. Utilidad del estudio molecular de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *Cirugía Española.* 2018;96(7):395-400. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.04.007.
7. de Moraes Fernandes FCG, de Souza DLB, Curado MP, de Souza TA, de Almeida Medeiros A, Barbosa IR. Incidence and mortality from thyroid cancer in Latin America. *Tropical Medicine & International Health.* 2021;26(7):800-9. doi: <https://doi.org/10.1111/tmi.13585>.
8. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg.* 2018;42(3):615-22. Epub 2018/01/20. doi: 10.1007/s00268-018-4479-

- z. PubMed PMID: 29349484; PubMed Central PMCID: PMCPMC5801380.
9. Younis E. Oncogenesis of Thyroid Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(5):1191-9. Epub 2017/06/15. doi: 10.22034/apjcp.2017.18.5.1191. PubMed PMID: 28610401; PubMed Central PMCID: PMCPMC555522.
 10. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumourigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells.* 2021;10(5). Epub 2021/06/03. doi: 10.3390/cells10051082. PubMed PMID: 34062862; PubMed Central PMCID: PMCPMC8147376.
 12. Zhao L, Wang L, Jia X, Hu X, Pang P, Zhao S, et al. The Coexistence of Genetic Mutations in Thyroid Carcinoma Predicts Histopathological Factors Associated With a Poor Prognosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10:540238. Epub 2020/11/27. doi: 10.3389/fonc.2020.540238. PubMed PMID: 33240806; PubMed Central PMCID: PMCPMC7682272.
 13. Tolaba N, Spedaletti Y, Bazzoni P, Galindez M, Cerioni V, Santillan C, et al. Testeo de mutaciones en nódulos tiroideos con citología indeterminada: estudio prospectivo de 112 pacientes en Argentina. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2022;69(2):122-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.02.009>.
 14. Estrada-Flórez AP, Bohórquez ME, Vélez A, Duque CS, Donado JH, Mateus G, et al. BRAF and TERT mutations in papillary thyroid cancer patients of Latino ancestry. *Endocrine Connections.* 2019;8(9):1310-7. doi: 10.1530/ec-19-0376.
 15. Barletta-Carrillo C, Casavilca-Zambrano S, Castro-Mujica M, Poterico JA. Evaluation of germline RET proto-oncogene variants in Peruvian patients with medullary thyroid carcinoma. *Revista Médica del Hospital General de México.* 2020;83. doi: 10.24875/HGMX.20000050.
 16. Alzahrani AS, Alswailem M, Alswailem AA, Al-Hindi H, Goljan E, Alsudairy N, et al. Genetic Alterations in Pediatric Thyroid Cancer Using a Comprehensive Childhood Cancer Gene Panel. *The Journal*

- of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(10):3324-34. doi: 10.1210/clinem/dgaa389.
17. Anajar S, Tatari M, Lakhbal A, Abada R, Rouadi S, Roubal M, et al. [Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: about 22 cases]. *Pan Afr Med J.* 2017; 28:71. Epub 2017/12/20. doi: 10.11604/pamj.2017.28.71.11401. PubMed PMID: 29255541; PubMed Central PMCID: PMC5724735.
 18. Causeret S, Lifante JC, Borson-Chazot F, Varcus F, Berger N, Peix JL. [Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: therapeutic strategy according to clinic presentation]. *Ann Chir.* 2004;129(6-7):359-64. Epub 2004/08/07. doi: 10.1016/j.anchir.2004.04.013. PubMed PMID: 15297226.
 19. Sapuppo G, Hartl D, Fresneau B, Hadoux J, Breuskin I, Baudin E, et al. Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Long Term Outcome and Risk Factors for Persistent Disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(15). Epub 2021/08/08. doi: 10.3390/cancers13153732. PubMed PMID: 34359632; PubMed Central PMCID: PMC8345030.
 20. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distant Metastases from Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Course and Mutational Landscape. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;106(4):1683-97. doi: 10.1210/clinem/dgaa935.
 21. Zanella AB, Scheffel RS, Nava CF, Golbert L, Laurini de Souza Meyer E, Punaes M, et al. Dynamic Risk Stratification in the Follow-Up of Children and Adolescents with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018;28(10):1285-92. Epub 2018/08/22. doi: 10.1089/thy.2018.0075. PubMed PMID: 30129889.
 22. Pazaitou-Panayiotou K. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical course and therapeutic approach. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1 Suppl 3:508-12. Epub 2006/01/31. PubMed PMID: 16444184.
 23. Enomoto Y, Enomoto K, Uchino S, Shibuya H, Watanabe S, Noguchi S. Clinical Features, Treatment, and Long-Term Outcome of Papillary

- Thyroid Cancer in Children and Adolescents Without Radiation Exposure. *World Journal of Surgery*. 2012;36(6):1241-6. doi: 10.1007/s00268-012-1558-4.
24. Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of Disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007;3(5):422-9. doi: 10.1038/ncpendmet0499.
 25. La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg*. 2000;35(6):955-9; discussion 960. Epub 2000/06/29. doi: 10.1053/jpsu.2000.6935. PubMed PMID: 10873043.
 26. Chu Y-H, Wirth LJ, Farahani AA, Nosé V, Faquin WC, Dias-Santagata D, et al. Clinicopathologic features of kinase fusion-related thyroid carcinomas: an integrative analysis with molecular characterization. *Modern Pathology*. 2020;33(12):2458-72. doi: 10.1038/s41379-020-0638-5.
 27. Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2020;55(11):2273-83. Epub 2020/06/20. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.05.003. PubMed PMID: 32553450.
 28. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PubMed PMID: 25900731.
 29. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, 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(6):1157-66. Epub 1988/12/01. PubMed PMID: 3194843.
 30. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid*.

- 2009;19(11):1225-31. Epub 2009/11/06. doi: 10.1089/thy.2009.0073. PubMed PMID: 19888860.
31. Buckwalter JA, Thomas CG, Freeman JB. Is childhood thyroid cancer a lethal disease? *Ann Surg.* 1975;181(5):632-9. Epub 1975/05/01. doi: 10.1097/00000658-197505000-00018. PubMed PMID: 1130880; PubMed Central PMCID: PMCPMC1345555.
 32. Picarsic JL, Buryk MA, Ozolek J, Ranganathan S, Monaco SE, Simons JP, et al. Molecular Characterization of Sporadic Pediatric Thyroid Carcinoma with the DNA/RNA ThyroSeq v2 Next-Generation Sequencing Assay. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2016;19(2):115-22. doi: 10.2350/15-07-1667-oa.1.
 33. Ballester LY, Sarabia SF, Sayeed H, Patel N, Baalwa J, Athanassaki I, et al. Integrating Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Children with Thyroid Lesions. *Pediatr Dev Pathol.* 2016;19(2):94-100. Epub 2015/09/15. doi: 10.2350/15-05-1638-oa.1. PubMed PMID: 26366474.
 34. V R, Repetto E. Utilidad de los marcadores moleculares en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada. 2019; 56:51-60.

12. ANEXOS.

Anexo 01

FICHA DE RECOLECCION

HISTORIA CLINICA

EDAD AL DIAGNOSTICO

MOLESTIA PRINCIPAL:

DOLOR SI / NO

TUMOR CERVICAL SI/NO

TIPO HISTOLOGICO

PAPILAR

FOLICULAR

MEDULAR

ANAPLASICO

ESTADIO CLINICO:

TAMAÑO TUMORAL

NUMERO DE GANGLIOS

MESTASTASIS A DISTANCIA: SI/NO

Tratamiento quirúrgico: SI/NO.

Fecha de tratamiento

Otro Tratamiento realizado: SI/NO.

Fecha de tratamiento

Mutaciones genéticas:

BRAF: SI/NO

RAS: SI/NO

RET/PTC: SI/NO

PAX8-PPAR: SI/NO

P53: SI/NO

Fecha de recidiva:

Fecha de muerte:

Fecha de ultimo control: