

# UCUENCA

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Carrera de Medicina**

DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTO-ONCOGEN  
SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS  
EPIDEMIOLOGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA  
2019-2020

Trabajo de titulación previo a la  
obtención del título de Médico

Modalidad: Proyecto de  
investigación

**Autoras:**

Ximena Estefanía Mendieta Álvarez

CI: 0106121163

Correo electrónico: estefi\_mendieta@hotmail.com

Doménica Carolina Patiño Murillo

CI: 0104435037

Correo electrónico: caropat81997@hotmail.com

**Director:**

Dr. Marx Italo Bravo Muñoz

CI: 0102648508

Cuenca, Ecuador

12-septiembre-2022

## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer constituye una de las patologías más frecuentes en la actualidad. El cáncer de tiroides no es la excepción. En Latinoamérica se encuentra en séptimo puesto con una incidencia de 3,9% (54741 casos) y en el Ecuador ocupa el quinto puesto para ambos sexos con una incidencia de 5,7% (1597 casos).

Según el registro de tumores de SOLCA – Cuenca, se establece que dentro de las principales localizaciones de cáncer de residentes en el cantón Cuenca del período 2010 -2014, la glándula tiroides ocupa el primer lugar entre el sexo femenino con 387 casos, y para el sexo masculino ocupa el séptimo lugar con un total de 64 casos.

**Objetivo general:** Determinar la distribución del B-RAF según características epidemiológicas e histopatológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides atendidos en SOLCA-CUENCA desde el año 2019 al 2020

**Metodología:** Estudio descriptivo, retrospectivo aplicado en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides en quienes se haya realizado el estudio genético de la mutación de BRAF. Se analizaron 106 historias clínicas que cumplieron los criterios de selección. Esta información fue obtenida de base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA. Se utilizó el software SPSS versión 22.0

**Resultados:** La edad de presentación con mayor frecuencia fue el intervalo entre 30 y 39 años (27%) con 29 casos. Presenta una media de 46 años con la edad máxima de 79 y la edad mínima de 18 años.

El 83% de los pacientes fueron de sexo femenino (88 casos). En cuanto a la residencia el 85% pertenecían a zona urbana con 90 casos. El 48% (51 casos) de los pacientes se dedicaban actividades relacionadas con la limpieza. El 100% de los pacientes no presentaban antecedentes personales de exposición a radiación ionizante. El 72% de los mismos no presentaban antecedentes oncológicos familiares con 76 casos, mientras que el 28% (30 casos) si tenían. En cuanto a la mutación del gen BRAF el 75% de los pacientes presentaba

## UCUENCA

mutación con 80 casos. El 80% (85 casos) se encontraba en etapa clínica I. El sitio de lesión que más presentaba era el lóbulo derecho con 58% (61 casos).

La mutación del BRAF se presenta en mayor proporción en la edad mayor de 45 años con 55% (44 casos), así también en mujeres con 85% (68 casos), en los que residen en zonas urbanas y se dedican a la limpieza con 84% (67 casos) y 48% (39 casos) respectivamente, en los que no tenían antecedentes personales de exposición a radiación ionizante ni antecedentes oncológicos familiares con el 100% (80 casos) y 70% (56 casos) respectivamente, en etapa I con 84% (67 casos) y en cuanto al sitio de lesión se presenta mayormente en el lóbulo derecho con 59% (47 casos).

**Conclusiones:** La mutación del BRAF se presentó en el 75% de los casos y de los mismos pertenecían a una edad mayor de 45 años, eran mujeres, vivían en zonas urbanas, se dedicaban a limpieza, no presentaban antecedentes, se encontraban en etapa clínica I y se dio en mayor parte en el lóbulo derecho

**Palabras clave:** Cáncer de tiroides. BRAF (proto-oncogen serina/treonina kinasa). Cáncer papilar de tiroides.

## ABSTRACT

**Background:** Cancer is one of the most common pathologies today. Thyroid cancer is no exception. In Latin America it is in seventh place with an incidence of 3.9% (54741 cases) and in Ecuador it ranks fifth for both sexes with an incidence of 5.7% (1597 cases).

According to the tumor registry of SOLCA - Cuenca, it is established that within the main locations of cancer of residents in the canton of Cuenca in the period 2010 -2014, the thyroid gland occupies the first place among the female sex with 387 cases, and for the male sex ranks seventh with a total of 64 cases.

**General objective:** Determine the distribution of B-RAF according to epidemiological and histopathological characteristics in patients diagnosed with papillary thyroid cancer treated in SOLCA-CUENCA from 2019 to 2020.

**Methodology:** Descriptive, retrospective study applied to patients diagnosed with papillary thyroid cancer in whom the genetic study of the BRAF mutation has been carried out. 106 medical records that met the selection criteria were analyzed. This information was obtained from the SOLCA Cancer Institute database. SPSS version 22.0 software was used.

**Results:** The most frequent age of presentation was the interval between 30 and 39 years (27%) with 29 cases. It presents an average of 46 years with the maximum age of 79 and the minimum age of 18 years.

83% of the patients were female (88 cases). Regarding residence, 85% belonged to urban areas with 90 cases. 48% of patients dedicated to cleaning. 100% of the patients had no personal history of exposure to ionizing radiation. 72% of them did not have a family history of cancer, while 28% (30 cases) did. Regarding the mutation of the BRAF gene, 75% of the patients had a mutation with 80 cases. 80% (80 cases) were in clinical stage I. The most common lesion site was the right lobe with 58% (61 cases).

The BRAF mutation occurs in a greater proportion in those over 45 years of age with 55% (44 cases), as well as in women with 85% (68 cases), in those who reside in urban areas and are dedicated to cleaning with 84% (67 cases) and 48% (39 cases) respectively, in those who had no personal history of exposure to ionizing radiation or family cancer history with 100% (80 cases) and 70% (56 cases) respectively, in stage I with 84% (67 cases) and in terms of the site of injury, it occurs mostly in the right lobe with 59% (47 cases).

**Conclusions:** The BRAF mutation was present in 75% of the cases and they belonged to an age over 45 years, were women, lived in urban areas, were dedicated to cleaning, had no history, were in the clinical stage. I and it occurred mostly in the right lobe

**Keywords:** Thyroid cancer. BRAF (proto-oncogene, serine/threonine kinase). Papillary thyroid cancer.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	4
AGRADECIMIENTO.....	12
DEDICATORIA.....	13
CAPITULO I .....	14
1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
4. JUSTIFICACIÓN .....	16
CAPÍTULO II: FUNDAMENTO TEÓRICO.....	18
2.1. GENERALIDADES TIROIDES.....	18
2.1.1. Anatomía, histología y fisiología .....	18
2.2. CÁNCER DE TIROIDES .....	19
2.2.1. Epidemiología .....	19
2.2.2. Incidencia .....	19
2.2.3. Localización .....	20
2.3. FACTORES DE RIESGO.....	20
2.3.1. Sexo .....	20
2.3.2. Edad .....	21
2.3.3. Exposición a radiación.....	21
2.3.4. Antecedentes familiares de cáncer.....	21
2.3.5. Ocupación .....	22
2.3.6. Residencia.....	22
Vías de proliferación: .....	23
2.4. TIPOS HISTOLÓGICOS .....	23
2.5. ETAPA CLÍNICA .....	24
2.6. B-RAF .....	25
CAPÍTULO III .....	27
3.1. Objetivo general .....	27
3.2. Objetivos específicos .....	27

# UCUENCA

CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
4.1. Tipo de estudio.....	28
4.2. Área de estudio .....	28
4.3. Población de estudio.....	28
4.4. Universo .....	28
4.5. Muestra .....	28
4.6. Criterios de inclusión y exclusión .....	28
4.7. Variables .....	29
4.8. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos .....	29
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	31
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN .....	36
CAPÍTULO VII.....	40
7.1. Conclusiones.....	40
7.2. Recomendaciones .....	41
CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
CAPÍTULO IX: ANEXOS .....	48
9.1. Operacionalización de variables .....	48
9.2. Formulario .....	51
9.3. Oficio de solicitud de permiso a director de SOLCA-CUENCA .....	53

## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Yo, Ximena Estefanía Mendieta Álvarez, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTOONCOGEN SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA 2019-2020", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de septiembre del 2022



---

Ximena Estefanía Mendieta Álvarez  
CI: 0106121163

## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Yo, Doménica Carolina Patiño Murillo, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTO-ONCOGEN SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA 2019-2020", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de septiembre del 2022

carolina patiño

---

Doménica Carolina Patiño Murillo  
CI: 0104435037

## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Yo, Ximena Estefanía Mendieta Álvarez, autora del trabajo de titulación “DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTO-ONCOGEN SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA 2019-2020”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 12 de septiembre del 2022



---

Ximena Estefanía Mendieta Álvarez  
CI: 0106121163

## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Yo, Doménica Carolina Patiño Murillo, autora del trabajo de titulación "DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTO-ONCOGEN SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA 2019-2020", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 12 de septiembre del 2022

Carolina patiño

---

Doménica Carolina Patiño Murillo  
CI: 0104435037

## AGRADECIMIENTO

A nuestros padres y hermanos, por su apoyo incondicional y confianza que constituyen la base para poder avanzar y cumplir nuestras metas. A nuestros docentes y tutores por darnos las bases y conocimientos necesarios para poder llegar a ser excelentes médicas para el beneficio de nuestros pacientes.

A nuestra Alma Mater, por siempre formar profesionales de calidad.

## DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestros padres quienes nos han apoyado y alentado en todo nuestro proceso de formación profesional y nos han guiado con todos sus valores y enseñanzas.

A nuestros abuelos quienes siempre han sido un apoyo en todo momento y sin quienes nunca habiéramos podido llegar donde nos encontramos ahora.

A todos nuestros compañeros quienes siempre han estado acompañándonos en todo momento tanto en nuestra vida universitaria como en nuestras prácticas preprofesionales.

## CAPITULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología que representa un gran impacto en la sociedad por lo que la actualización constante sobre el mismo es de vital importancia, tanto para los profesionales médicos como para la sociedad. Los procesos oncológicos malignos constituyen un problema de salud pública que producen inversión económica alta. Además, cuando los pacientes muestran este tipo de enfermedades en fases avanzadas, la calidad de vida se compromete grandemente. Por ello el avance tecnológico que exista para el diagnóstico o prevención son de suma importancia.

El cáncer de tiroides está considerado como la neoplasia endócrina más común, representando el 3% de todos los tumores malignos (1,2); además, de acuerdo a datos mundiales, la incidencia y mortalidad del cáncer de tiroides ha presentado un incremento, siendo la edad de presentación entre los 25 y 65 años, con mayor afección al sexo femenino. En el Ecuador supera a los otros países latinoamericanos y se encuentran entre las más altas del mundo (3). Desde el punto de vista histológico, se originan de las células epiteliales foliculares en un 80% de los casos.

Se han descrito varios factores de riesgo asociados que van desde los ambientales hasta los genéticos. Los factores genéticos alterados en los carcinomas de tiroides se encuentran en las vías de transmisión de señales del receptor del factor de crecimiento.

Existen algunos factores de riesgo relacionados con su aparición como: edad, sexo, exposición a agentes medio-ambientales como la radiación y antecedentes familiares de procesos oncológicos. La edad de presentación oscila entre 20-40 años de edad para mujeres y de 40-60 años para los varones. La relación de presentación entre mujeres y hombres de 4:1. Existe también una relación en la exposición a radiación ionizante sobre todo durante la niñez. Finalmente se

menciona un aumento del riesgo de 5-10 veces en familiares de primer grado de pacientes con carcinoma papilar (5,6,7).

En la actualidad se han reconocido diversos tipos histológicos siendo la variante de carcinoma papilar (CPT) la más frecuente en comparación con los otros tipos histológicos, razón por la cual es motivo de nuestra investigación. El desarrollo científico en el último siglo se ha dado a pasos agigantados, sobre todo en el campo de biología molecular y estudios genéticos, que nos han permitido tratar de explicar comportamientos y predecir probables evoluciones. Existen diferentes alteraciones genéticas asociadas al carcinoma de tiroides, la más relevante en el CPT es la mutación BRAF relacionada con varios procesos celulares como crecimiento, división y diferenciación celular, los cuales están estrechamente relacionados con la patogenia del cáncer (4). En los CPT se ha visto que existe hasta en un 80% mutaciones en este gen, con alteraciones específicamente a nivel del V600F (4).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según el GLOBOCAN en su reporte del 2018 establece que, en el mundo, para ambos sexos, el cáncer de tiroides se encuentra en el puesto décimo de incidencia con un 3,1% (567233 casos) y en el puesto veinte y cinco de mortalidad con un 0,43% (41071 casos) Es importante destacar que en mujeres se encuentra en el quinto puesto con una incidencia de 5,1% (436344 casos).

Las cifras en Latinoamérica son coincidentes con las de GLOBOCAN, pues el cáncer de tiroides para ambos sexos se encuentra en el séptimo puesto con una incidencia de 3,9% (54741 casos) y con una mortalidad de 0,61% (4089 casos). De igual manera ocurre con el sexo femenino en donde este tipo de cáncer se posiciona en el cuarto puesto con una incidencia de 6,1% (44784 casos). En el Ecuador el cáncer de tiroides para ambos sexos se encuentra en quinto puesto con una incidencia de 5,7% (1597 casos) y la mortalidad asociada ocupa el décimo sexto que corresponde al 1,3% (196 casos). Según el registro de tumores de SOLCA-Cuenca en su séptimo informe, establece que dentro de las

# UCUENCA

principales localizaciones de cáncer en mujeres residentes en el cantón Cuenca período 2010-2014, la glándula tiroides presentó un total de casos de 387 encontrándose en primer lugar. También se mencionan los indicadores de edad considerando una edad mínima de presentación de 8 años y con una edad máxima de 89. Dentro de los hombres la glándula tiroides ocupa un séptimo lugar con un total de casos de 64 con una edad máxima de presentación de 85 años y mínima de 13 años (5,8).

De los datos presentados, se desprende que el cáncer de tiroides se ha convertido en una patología de gran importancia en la actualidad. Su incidencia se ha incrementado, con presentación en pacientes cada vez más jóvenes transformándose en un problema de salud pública. El conocimiento de características epidemiológicas de presentación es importante, así como el perfil molecular de la enfermedad.

Existen varios estudios a nivel mundial que demuestran asociación entre la mutación BRAF y el CPT. A pesar de que hay una gran incidencia de patologías tiroideas en nuestro medio, no se han realizado estudios suficientes para determinar la relación entre la mutación BRAF con el CPT, por lo que es necesario obtener datos locales certeros y relevantes que contribuyan al desarrollo de investigaciones en el área.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la distribución de la mutación BRAF según características epidemiológicas e histopatológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides, Solca-Cuenca 2019-2020?

### **4. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de tiroides es de los tumores endocrinos más frecuentes, según el reporte del GLOBOCAN del 2018, esta neoplasia ocupa el décimo puesto a nivel mundial y el quinto puesto en Ecuador (5). Su incidencia está en constante aumento, lo que constituye un problema de salud pública para el

país por lo que profundizar los conocimientos sobre esta patología es relevante en el ámbito científico y social. Dada la relevancia que está adquiriendo esta patología, la comunidad científica ha buscado mecanismos que puedan describirla mejor, y gracias a los avances en biología molecular, ahora es posible la detección de mutaciones genéticas asociadas al cáncer, entre ellas el BRAF implicado en el cáncer papilar de tiroides que nos permite tener una predicción de la evolución de la enfermedad y a su vez plantearse la posibilidades de clasificaciones moleculares que definan grupos diferentes de tratamiento

Varios autores concuerdan que la presencia de esta mutación constituye un factor pronóstico y de respuesta al tratamiento de la enfermedad (9,10); sin embargo, en nuestro medio no existen muchas investigaciones sobre la relación entre la mutación BRAF y cáncer papilar de tiroides; al ser esta una neoplasia que cada día es más frecuente, es imperioso realizar estudios en esta materia, pues se ajusta a las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública dentro del área de neoplasias, en la línea endócrina. Por la misma razón con los datos que hemos obtenido, tenemos información actualizada de nuestro medio de alteraciones moleculares del cáncer papilar de tiroides lo que beneficiará al posterior tratamiento de estos pacientes.

### IMPACTO ECONOMICO

El cáncer de tiroides se ha convertido en una patología de incidencia muy alta como fue mencionado anteriormente, por lo cual constituye un problema de salud pública con gastos grandes gubernamentales para el tratamiento de los mismos. La investigación de áreas moleculares que permitan un diagnóstico y tratamiento tempranos permitirán ahorrar e invertir de mejor manera los recursos económicos del país. Por tanto, el desarrollo de marcadores moleculares de recurrencia del carcinoma papilar de tiroides como la mutación BRAFV600E, tiene el potencial de mejorar el manejo de pacientes ayudando en la estratificación del riesgo.

## CAPÍTULO II: FUNDAMENTO TEÓRICO

### 2.1. GENERALIDADES TIROIDES

#### 2.1.1. Anatomía, histología y fisiología

La glándula tiroides es un órgano de función endócrina localizado anterior e inferiormente del cuello, delante de la tráquea cervical, por debajo de la laringe, entre el cartílago cricoides y también la escotadura esternal (11). Se halla constituida por un lóbulo izquierdo, un lóbulo derecho unidos por el istmo. Pesa 20g. Los ganglios cervicales superior, medio e inferior brindan inervación simpática, mientras que la inervación parasimpática se encuentra dada por el nervio vago por plexos periarteriales y laríngeos externo e inferior (12). Recibe un aporte vascular tanto de la arteria tiroidea superior que es rama de la arteria carótida externa y la arteria tiroidea inferior rama de la subclavia, mientras que sistema venoso se distribuye por medio de la vena tiroidea superior, tiroidea media y tiroidea inferior. Además, drena en los sistemas linfáticos cervicales (13).

Histológicamente presenta folículos en número de 20 a 40, revestidos de epitelio cúbico y células C. Cada folículo tiene una cavidad central llena de coloide y también contienen células C (14).

Cumple dos funciones principales, la secreción de las hormonas tiroideas (triyodotironina – T3 y tiroxina – T4) y producción de calcitonina responsable de la regulación de la concentración de calcio (2). La tiroxina se encuentra liberada principalmente por la tiroides y la triyodotironina se origina por la desyodación de T4. La secreción de las hormonas tiroideas se encuentra regulada por el eje hipotálamo – hipófisis – tiroides, produciendo un circuito de retroalimentación en la que la TRH estimula la producción de TSH y que simultáneamente produce la secreción de hormonas tiroideas (12). De esta forma, la concentración baja de hormona tiroidea aumenta la producción de TSH mediada por TRH, mientras que con una elevación de las hormonas tiroideas suprime de forma inmediata la secreción de TSH de igual forma mediada por TRH (15).

## 2.2. CÁNCER DE TIROIDES

El cáncer de tiroides es bastante común, como ya se ha mencionado anteriormente según estadísticas mundiales, regionales y locales. La mayor parte son derivados del epitelio folicular y en gran mayoría se encuentran bien diferenciados y suelen presentarse como nódulos asintomáticos (16).

### 2.2.1. Epidemiología

El carcinoma papilar es la neoplasia maligna de tiroides más frecuente, representando entre 80 al 85% de todos, su incidencia ha aumentado en los últimos años. En cuanto a la epidemiología es más frecuente en mujeres con relación 3:1 con respecto a los hombres, el promedio de edad de presentación máximo es 50 años; por otro lado, a pesar de que es poco común, es la neoplasia maligna de tiroides más frecuente en la población pediátrica. Por lo general suele aparecer como una masa sólida irregular y una característica importante de este es que tiene la capacidad de invadir estructuras adyacentes como ganglios linfáticos, mientras que la diseminación a distancia es poco frecuente (36). Los factores que conllevan un mal pronóstico son el sexo masculino, edad avanzada, crecimiento extra tiroideo y tamaño del tumor; sin embargo, con un tratamiento correcto el 90% de los presentan evolución favorable (18,37).

### 2.2.2. Incidencia

La incidencia de cáncer de tiroides ha ido aumentando mucho a lo largo de los últimos años. Es considerado como la neoplasia endócrina más común, representando un 3% de todos los tumores malignos. Presenta una mortalidad baja comparada con la gran incidencia considerando que pacientes que presentan cáncer de tiroides bien diferenciado tienen un pronóstico muy bueno con una supervivencia de 5 años cerca del 97,8% (7, 8). La recurrencia del mismo ocurre en un 20% de los pacientes y metástasis a distancia en un 10%; 10 años posterior al diagnóstico. El carcinoma anaplásico es el más raro y el que presenta

peor pronóstico, así también como el pobremente diferenciado (13) mientras que el más frecuente es el papilar con un porcentaje mayor a 85% (14).

### **2.2.3. Localización**

El carcinoma papilar de puede originarse en cualquier lóbulo o en istmo; en el estudio retrospectivo realizado por Hai-Zhen Lu et al. en donde se estudiaron a 108 pacientes se determinó que la localización anatómica que más se presentó fue en el lóbulo izquierdo (54,6%) mientras que en el lóbulo derecho se presentó en 45 pacientes (41,7%) y en el istmo en 4 pacientes (3,7%) (19). Por otro lado, en el estudio realizado descriptivo por Puerto Lorenzo et al. se analizó a 94 pacientes de los cuales existió predominio de localización derecha con 54 pacientes (57,5%) mientras que 27 pacientes presentaron en el lado izquierdo (28,7%) (20).

## **2.3. FACTORES DE RIESGO**

En la patogenia del cáncer de tiroides, en la actualidad se mencionan factores de origen genético y factores no genéticos asociados a su aparición. Dentro de los no genéticos tenemos:

### **2.3.1. Sexo**

Se presenta con más frecuencia en mujeres, el sexo femenino tiene 3 veces más riesgo de padecerlo que el masculino (1,21,22). Según los datos de GLOBOCAN, a nivel mundial, el cáncer de tiroides ocupa el quinto puesto para el sexo femenino con una incidencia de 5,1%, al contrario, para el sexo masculino no aparece dentro de los 15 más frecuentes; del total de nuevos casos para el 2018, el 76,92% fueron mujeres (5). Se ha asociado la presencia de cáncer de tiroides con polimorfismos en los receptores estrogénicos, además, el estrógeno aumenta en gran medida la proliferación celular en las células tiroideas cancerosas (23,24), este hecho podría explicar la diferencia epidemiológica en cuanto al sexo del paciente. También ha encontrado una relación entre los

estrógenos farmacéuticos como los contenidos en anticonceptivos orales con el desarrollo de cáncer de tiroides (25).

## **2.3.2. Edad**

Uno de los factores de riesgo muy conocido y estudiado dentro del cáncer de tiroides es la edad. Se considera que esta patología se presenta en su mayoría entre la cuarta y quinta década de vida con una media de 40 - 50 años para las mujeres y 60 - 70 años para los hombres. En el estudio realizado por Huang et al. se determinó que de un total de 2490 pacientes estudiados que tenían el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides con 1884 mujeres y 606 hombres, la edad media de presentación fue a los 43.3 años (26). Así también en el estudio realizado por Zeng et al. con 1198 casos, la edad media de presentación fue 42.3 años de edad (27).

## **2.3.3. Exposición a radiación**

Un factor que puede condicionar una mayor posibilidad de presentar alteraciones tiroideas es la terapia con radiación de cabeza y cuello en la niñez, representando un 9% de todos los casos, tanto de forma terapéutica como también radiación de cráneo debido a leucemia o por causas benignas (6,16). Por su posición, la tiroides es muy susceptible a recibir mayor radiación, lo que produce una pérdida de la estabilidad del ADN produciendo mutaciones que son consideradas factores de riesgo para desarrollo de cáncer en general (28). En la literatura se menciona que el subtipo de carcinoma de tiroides radioinducido más frecuente es el papilar, que generalmente se produce 5-10 años posterior a la exposición (29).

## **2.3.4. Antecedentes familiares de cáncer**

También historia familiar de patología tiroidea se relaciona con aparición de cáncer a una edad más joven y con una presentación más agresiva, presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y muerte secundaria a malignidad. Se tiene consideración de que esto sucede debido a que pacientes con antecedentes familiares, tienden a presentar variaciones histológicas más

## UCUENCA

agresivas de cáncer de tiroides (30). Según Haugen (6) cuando dos familiares de primer grado se encuentran afectados por patología tiroidea existe un 62% de probabilidad que se produzca patología de manera esporádica.

### **2.3.5. Ocupación**

A parte de lo relacionado a la exposición a radiación se pueden identificar riesgo asociado al uso de contaminantes químicos, dentro de los cuales encontramos: plaguicidas en áreas de cultivo, sustancias como ftalatos, bisfenol A, bifenilos policlorados, compuestos perfluorados, retardantes de llama bromados, percloratos, metales pesados y metaloides que se encuentran en detergentes, productos de limpieza y desinfección, disolventes y productos de fábricas industriales (7). Con lo expuesto podemos establecer que existe un mayor riesgo en tecnólogos y personal médico expuesto a radiación para diagnóstico o tratamiento de enfermedades; personal que trabaja en cultivos y control de plagas, personal de limpieza y obreros de fábricas (31).

### **2.3.6. Residencia**

La residencia de un individuo no es considerada como un factor de riesgo aislada, por el contrario, depende de la correspondencia existente entre la situación geográfica y los factores antes mencionados como exposición a radiación y ocupación (32). Un estudio sobre cáncer de tiroides en la población ecuatoriana desde 2001 hasta 2016 arrojó los siguientes resultados: el cáncer de tiroides es más frecuente en los sectores urbanos (3), esto puede corresponderse a la brecha existente entre poblaciones urbanas y rurales en cuanto al acceso a servicios de salud y por ende, al establecimiento de un diagnóstico (33,34). De acuerdo a las regiones es más frecuente en la Sierra, seguida por la Amazonia y por último la costa en conjunto con la región insular. La provincia con la tasa de prevalencia más baja es Orellana con 3 casos por 100,000 habitantes y la provincia con la tasa más alta es Azuay con 338 casos por 100,000 habitantes. Por último, el cantón con más alta prevalencia es Riobamba con 435 casos por 100,000 habitantes y la más baja San Lorenzo con 2.3 casos por 100,000 habitantes (3).

Dentro de los de origen genético tenemos:

### **2.3.7. Vías de proliferación:**

Las alteraciones en las vías de transmisión de señales del receptor del factor de crecimiento suelen estar presentes (mutaciones) en el CPT. Estas mutaciones, activan inadecuadamente el RAS que a su vez interviene en la vía MAP cinasa o en la PI3 cinasa. La consecuencia final que se produce es un crecimiento, proliferación y supervivencia celular incontrolada (17). El carcinoma papilar generalmente presenta mutaciones de ganancia de función, presentado un reordenamiento cromosómico en los genes que codifican las tirosina-cinasas receptoras RET o NTRK1 o mutaciones puntuales en la serina/treonina cinasa BRAF o RAS que forma parte de la vía MAP cinasa (17,18). Las mutaciones de los genes BRAF, RAS o RET se encuentran en casi el 70% de los casos de carcinoma papilar (18).

## **2.4. TIPOS HISTOLÓGICOS**

Según la clasificación de tumores de órganos endócrinos de la OMS podemos clasificar al cáncer de tiroides en tumores primarios y secundarios; dentro de los tumores primarios tenemos los epiteliales y no epiteliales. Los tumores epiteliales se dividen en foliculares y no foliculares y los primeros se subclasifican en tres grandes categorías: carcinomas tiroideos bien diferenciados (CTD), carcinomas tiroideos pobremente diferenciados (CTPD) y carcinomas tiroideos anaplásicos (CTA). Los carcinomas tiroideos bien diferenciados pueden a su vez subdividirse en aquellos de: origen papilar, origen folicular y oncocíticos (35).

Dentro de los subtipos histológicos aceptados de CPT tenemos:

- Carcinoma papilar
- Carcinoma papilar con patrón folicular
- Carcinoma papilar variante encapsulado

# UCUENCA

- Microcarcinoma papilar
- Carcinoma papilar variante de células altas
- Carcinoma papilar variante oncocítico

(47)

## 2.5. ETAPA CLÍNICA

La estadificación de un proceso oncológico es realizada para definir la presencia, ubicación, tamaño, diseminación del mismo dentro del cuerpo de una persona y de esta manera poder escoger las diferentes formas de tratamiento y posterior respuesta al mismo.

En la estadificación por etapa clínica se realiza estimación de cuanto se ha extendido el mismo basándose en exámenes médicos, estudios de imagen y también biopsias que hayan sido tomadas.

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer de tiroides es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que los clasifica de la siguiente manera (20, 48):

Estadio I: tamaño de tumor de 1cm o menos, sin adenopatías ni metástasis a distancia.

Estadio II: tamaño del tumor de 1cm o menos, sin adenopatías, pero metástasis a distancia.

Estadio III: tumor mide más de 4cm, pueden o no aparecer adenopatías y no existe metástasis a distancia.

Estadio IV: tumor se ha extendido más allá de la capsula, con adenopatías metastásica ipsilateral, contralateral o bilateral o mediastínica y presencia o no de metástasis a distancia.

## 2.6. B-RAF

Dentro de los subtipos de cáncer de tiroides existen diferentes alteraciones genéticas que en muchos casos se pueden encontrar relacionados con las diferentes variaciones clínico patológicas. Una de ellas, es la mutación del gen BRAF (41).

BRAF es el principal subtipo de RAF quinasa y cumple un papel muy importante en la carcinogénesis. Se encuentra localizado en el cromosoma 7q34 (que codifica una serina/treoninaprotein quinasa) involucrada en la regulación de transcripción de las células durante el crecimiento de las mismas, diferenciación y división, así también en la regulación de la morfología celular y la distribución del citoesqueleto. Participa en la activación de MAPK (vía de señalización proteincinasa activada por mitógenos) y junto con otros oncogenes como RET/PTC y RAS produce crecimiento anormal y también resistencia a señales proapoptóticas (4). Produce una desregulación del metabolismo del yodo ya que genera una expresión reducida y localización anormal de simportador Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS) en la membrana celular (10), además afecta también a la peroxidasa tiroidea (TPO), pendrina, tiroglobulina y el receptor de tirotropina (TSHR).

Esta mutación es más frecuente dentro del cáncer papilar de tiroides comparado con los otros tipos histológicos.

### **Asociación con cáncer de tiroides**

Las mutaciones de BRAF en PTC se asocian con una baja expresión de genes simportadores de yoduro de sodio, lo que hace que estos tumores sean refractarios a la terapia con yodo radiactivo

La mayoría de autores concuerdan que existe una relación entre la edad de presentación del CPT y la mutación BRAF, esta se encuentra en mayor proporción en pacientes mayores de 45 años (10,42); además, este punto de corte puede tener un efecto sinérgico con la mutación, empeorando el pronóstico (10). Este último punto se sustenta también con otros estudios que demuestran que el riesgo de mortalidad es más alto en pacientes mayores de 45 años únicamente cuando son BRAF positivos, por lo que la edad como variable

## UCUENCA

independiente no se asocia con la mortalidad del paciente (16,43). Asimismo se ha demostrado esta interacción sinérgica entre la mutación BRAF y la edad del paciente  $\geq 60$  años con respecto a la recurrencia, incluso en pacientes de bajo riesgo, correspondiente a los estadios I y II de la enfermedad (44). A pesar de que en la actualidad existen criterios y resultados diversos con respecto a la relación de la mutación BRAF V600E con cáncer de tiroides, varios estudios coinciden que la presencia de la mutación se asocia con características agresivas, como la presencia de metástasis ganglionares (4,21,42), estadio tumoral avanzado, específicamente etapa III y IV (4,19,42), extensión extratiroidea (19) y características histológicas agresivas (4,21).

Por último, en lo que respecta a la respuesta al tratamiento, estudios recientes demuestran que la mutación *BRAF* V600E está estrechamente relacionada con la elevación de la tiroglobulina sérica después del tratamiento con yodo 131, este hecho refleja una baja efectividad del mismo, por lo que detectar la mutación antes del tratamiento puede predecir los resultados del tratamiento (4,10).

En el estudio realizado por Hai Zhen, Tian Qiu, et al. establece que es de gran importancia establecer la relación entre los mecanismos moleculares con sus características clinicopatológicas dando relación al comportamiento agresivo del tumor. Además, los autores Paja Fano, Ugalde Olano, et. al mencionan que la mutación del gen se relaciona con un peor pronóstico y una recurrencia mayor de la enfermedad por lo que es importante su estudio (45). Uno de los pocos trabajos realizados en nuestro país, la autora Cucalón Barahona concluye que de 170 pacientes estudiados el 76,9% (131) presentaban mutación del gen BRAF V600E lo que significa que un porcentaje muy elevado de pacientes con CPT presentan esta variación genética en lo que radica la importancia de nuestro estudio.

## CAPÍTULO III

### 3. OBJETIVOS

**3.1. Objetivo general:** Determinar la distribución del BRAF según características epidemiológicas e histopatológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides atendidos en SOLCA-CUENCA desde el año 2019 al 2020

**3.2. Objetivos específicos:**

- Caracterizar demográficamente a la población en estudio.
- Establecer la frecuencia de la mutación del BRAF en pacientes con cáncer papilar de tiroides.
- Determinar la distribución del BRAF con respecto a las variables: sexo, edad, ocupación, residencia, antecedentes personales de exposición a radiación ionizante, antecedentes familiares de cáncer, etapa clínica y sitio de lesión.

## CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1. Tipo de estudio

Investigación descriptiva, retrospectiva, transversal

### 4.2. Área de estudio

Instituto del cáncer SOLCA-Cuenca

### 4.3. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides

### 4.4. Universo

El universo está formado por las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides en el Instituto de Cáncer SOLCA – Cuenca durante el período 2019-2020

### 4.5. Muestra

Se trabajó con la totalidad del universo por lo que el estudio no contempla la obtención de una muestra

### 4.6. Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión:** Para los casos se incluyeron las historias clínicas completas de pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides de todas las edades, hombres y mujeres que se encuentren registradas en el Instituto del Cáncer Cuenca SOLCA desde el año 2019 al 2020 y se hayan realizado la prueba del BRAF
- **Criterios de exclusión:**
  - Historias clínicas de pacientes que no presenten cáncer papilar de tiroides
  - Historias clínicas de pacientes con cáncer papilar de tiroides que no se han realizado el estudio de BRAF
  - Historias clínicas de pacientes con cáncer pailar de tiroides con información incompleta.

# UCUENCA

## 4.7. Variables

- Sexo
- Edad
- Antecedentes personales de exposición a radiación ionizante
- Antecedentes familiares de cáncer
- Ocupación
- Residencia
- Sitio de lesión
- Etapa clínica
- Mutación BRAF

## 4.8. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

### 4.8.1. Método

El método utilizado fue observación indirecta.

### 4.8.2. Técnica

Se seleccionaron los datos de acuerdo a las variables establecidas y se trasladó la información a un formulario.

### 4.8.3. Instrumento

Se elaboró un formulario diseñado para el registro de datos en donde se incluyan las variables sexo, edad, residencia, ocupación, antecedentes personales de exposición a radiación ionizante, antecedentes oncológicos familiares, sitio de lesión, etapa clínica y mutación BRAF.

### 4.8.4. Procedimiento

#### 4.8.4.1. Autorización

Se solicitó la autorización al director del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca para la obtención de información. (Anexo 9.3)

#### 4.8.4.2. Capacitación

Se realizó una revisión bibliográfica por parte de los investigadores de fuentes actualizadas y científicas. De esta manera también se realizó la validación de formulario.

### **4.8.4.3. Supervisión**

Se encontró a cargo del Dr. Marx Bravo, cirujano oncólogo del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca.

### **4.8.5. Tabulación y análisis**

Los datos y análisis de los resultados fueron ingresados en el software SPSS 22.0 versión gratuita.

#### **4.8.5.1. Tablas**

Se realizó tablas simples de frecuencia y porcentaje

#### **4.8.5.2. Medidas estadísticas**

Se realizó tablas simples de frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas; y medidas de dispersión y tendencia central para las variables cuantitativas.

### **4.8.6. Aspectos éticos**

Se solicitó la respectiva autorización para poder realizar el manejo de base de datos del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca. Se realizó el registro de datos encontrados en el formulario presentado (anexo 9.2), asegurando el anonimato de los pacientes. Los datos registrados fueron manejados únicamente por los investigadores. Al concluir el proceso de titulación estos formularios fueron eliminados y los resultados serán entregados al departamento de estadística de dicha institución. El trabajo fue financiado por los autores sin conflicto de interés, además se encontró bajo la supervisión de nuestro director de tesis.

**CAPÍTULO V: RESULTADOS**

Se analizaron 106 casos que cumplieron los criterios de inclusión.

**Tabla No 1 DISTRIBUCIÓN DE 106 PACIENTES CON CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES SEGÚN EDAD, SEXO Y RESIDENCIA SOLCA 2019-2020**

<b>FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS</b>	<b>FRECUENCIA (n=106)</b>	<b>PORCENTAJE 100%</b>
<b>EDAD</b>		
10-19 años	2	2
20-29 años	9	8
30-39 años	29	27
40-49 años	21	20
50-59 años	26	25
60-69 años	10	9
70-79 años	9	8
<b>SEXO</b>		
Hombre	18	17
Mujer	88	83
<b>RESIDENCIA</b>		
Rural	16	15
Urbana	90	85

**Fuente:** Base de datos SOLCA-CUENCA

**Elaborado por:** Estefanía Mendieta & Doménica Carolina Patiño

Del total de la población en estudio, la mayor parte de los pacientes pertenecían al rango de edad de 30-39 años con el 27% (29 casos) seguido por el rango de 40-49 años con un 20% (21 casos). En cuanto el sexo el 83% eran mujeres (88 casos) y en el caso de la residencia un 85% pertenecía a urbana (90 casos).

**Tabla No 2 DISTRIBUCIÓN DE 106 PACIENTES CON CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES SEGÚN OCUPACIÓN, ANTECEDENTES PERSONALES DE EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE Y ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS FAMILIARES. SOLCA 2019-2020**

<b>FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS</b>	<b>FRECUENCIA (n=106)</b>	<b>PORCENTAJE 100%</b>
<b>OCUPACIÓN</b>		
Agricultura	3	3
Construcción y minería	2	2
Limpieza	51	48
Profesional	22	21
Seguridad	1	1
Transporte	1	1
Ventas	17	16
Desempleado	9	8
<b>ANTECEDENTES PERSONALES DE EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE</b>		
Sí	0	0
No	100	100
<b>ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS FAMILIARES</b>		
Sí	30	28
No	76	72

**Fuente:** Base de datos SOLCA-CUENCA

**Elaborado por:** Estefanía Mendieta & Doménica Carolina Patiño

En el caso de la ocupación la gran mayoría se dedican a la limpieza con 48% (51 casos). Al considerar los antecedentes personales de exposición a radiación ionizante el 100% de los pacientes (106 casos) no habían tenido antecedentes personales de exposición y en el caso de antecedentes oncológicos familiares el 72% (76 casos) no tenían antecedentes familiares mientras que el 28% (30 casos) si tenían.

**Tabla No 3 DISTRIBUCIÓN DE 106 PACIENTES CON CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES SEGÚN BRAF, ETAPA CLÍNICA Y SITIO DE LESIÓN. SOLCA 2019-2020.**

<b>FACTORES HISTOPATOLÓGICOS</b>	<b>FRECUENCIA (n=106)</b>	<b>PORCENTAJE 100%</b>
<b>BRAF</b>		
Positivo	80	75
Negativo	26	25
<b>ETAPA CLÍNICA</b>		
I	85	80
II	15	14
III	2	2
IV	4	4
<b>SITIO DE LESIÓN</b>		
Derecho	61	58
Izquierdo	40	38
Ítmo	5	5

**Fuente:** Base de datos SOLCA-CUENCA

**Elaborado por:** Estefanía Mendieta & Doménica Carolina Patiño

En cuanto a los factores histopatológicos, el 75% (80 casos) presentaba mutación del BRAF. En la etapa clínica la gran mayoría se encontraba en etapa clínica I con un 80% (85 casos) mientras que el 2% (2 casos) se encontraba en etapa III. En cuanto al sitio de lesión el más frecuente fue en el lóbulo derecho con 58% (61 casos), mientras que el 5% (5 casos) se encontraba en el ítmo.

**Tabla No 4 DISTRIBUCIÓN DEL BRAF DE 106 PACIENTES  
SEGÚN EDAD, SEXO, ANTECEDENTES PERSONALES  
A EXPOSICIÓN DE RADIACIÓN IONIZANTE, ANTECEDENTES  
ONCOLÓGICOS FAMILIARES, ETAPA CLÍNICA  
Y SITIO DE LESIÓN. SOLCA 2019-2020**

	BRAF	
	POSITIVO	NEGATIVO
<b><u>EDAD</u></b>		
<45 años	36 (45%)	15 (58%)
>45 años	44 (55%)	11 (42%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>
<b><u>SEXO</u></b>		
Mujer	68 (85%)	20 (77%)
Hombre	12 (15%)	6 (23%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>
<b><u>RESIDENCIA</u></b>		
Urbana	67 (84%)	23 (88%)
Rural	13 (16%)	3 (12%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>
<b><u>OCUPACIÓN</u></b>		
Agricultura	3 (4%)	0 (0%)
Construcción y minería	2 (2%)	0 (0%)
Limpieza	39 (48%)	12 (50%)
Profesional	19 (23%)	3 (13%)
Seguridad	1 (1%)	0 (0%)
Transporte	1 (1%)	0 (0%)
Ventas	12 (15%)	5 (21%)
Desempleado	5 (6%)	4 (17%)
<b>TOTAL</b>	<b>82 (100%)</b>	<b>24 (100%)</b>
<b><u>EXPOSICIÓN A RADIACIÓN</u></b>		
Si	0 (0%)	0 (0%)
No	80 (100%)	26 (100%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>
<b><u>FAMILIARES ONCOLÓGICOS</u></b>		
Si	24 (30%)	6 (23%)
No	56 (70%)	20 (77%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (26%)</b>
<b><u>ETAPA CLÍNICA</u></b>		
I	67 (84%)	18 (60%)
II	7 (9%)	8 (27%)
III	2 (3%)	0 (0%)
IV	4 (5%)	0 (0%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>
<b><u>SITIO DE LESIÓN</u></b>		
Derecho	47 (59%)	14 (54%)
Izquierdo	30 (38%)	10 (38%)
Ítmo	3 (4%)	2 (8%)
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>

Fuente: Base de datos SOLCA-CUENCA

Elaborado por: Estefanía Mendieta & Doménica Carolina Patiño

A partir de los datos obtenidos podemos concluir que la mutación del BRAF se presenta en mayor proporción en la edad mayor de 45 años con 55% (44 casos), así también en mujeres con 85% (68 casos), en los que residen en zonas urbanas y se dedican a la limpieza con 84% (67 casos) y 48% (39 casos) respectivamente, en los que no tenían antecedentes personales de exposición a radiación ionizante ni antecedentes oncológicos familiares con el 100% (80 casos) y 70% (56 casos) respectivamente, en etapa I con 84% (67 casos) y en cuanto al sitio de lesión se presenta mayormente en el lóbulo derecho con 59% (47 casos).

## CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

El cáncer papilar de tiroides constituye una de las neoplasias con mayor frecuencia de presentación. La mutación del B-RAF no ocurre en lesiones benignas de tiroides y por lo tanto en la actualidad ha sido propuesto como uno de los mejores métodos a ser utilizado en estudios citológicos e histológicos.

En nuestra investigación la edad media de presentación fue de 46 años. Los intervalos con mayor porcentaje fueron las edades comprendidas entre los 30-39 años representando un 27% (29 casos), seguido del intervalo 50-59 años con un 25% (26 casos). Estos resultados van de acorde con la literatura. En el estudio realizado por Velázquez et al. con 453 casos, la edad media de presentación fue 43+-14 años (49). Esto se puede explicar debido a que este tipo de cáncer se presenta principalmente durante la cuarta y quinta década de vida asociado en muchas ocasiones con el tipo de vida que lleven los pacientes.

En cuanto el sexo en nuestro estudio existió mayor frecuencia en las mujeres con un 83% (88 casos) mientras que en el sexo masculino presentó un 17% (18 casos). En el estudio realizado por Sánchez Miño et al. donde se revisaron 363 casos con cáncer de tiroides, el 86% pertenecían al sexo femenino con un total de 312 casos (50) presentando relación con nuestros resultados. Muchos estudios han tratado de dar una probable explicación a esta relación y se ha mencionado que el sexo femenino al tener exposición hormonal, específicamente los estrógenos, constituye un factor de riesgo para proliferación celular dentro de la glándula tiroidea.

Considerando la residencia, nuestra casuística fue mayor en aquellos pacientes que vivían en la zona urbana con un 85% (90 casos) mientras que la zona rural con un 15% (16 casos). La investigación realizada por Salazar-Vega et al. se analizaron 23632 casos se determinó que el 90% de los pacientes eran residentes de zonas urbanas coincidiendo con nuestro estudio (3). Los pacientes que residen en estas zonas generalmente disponen de mayor accesibilidad a servicios de salud comparando con pacientes que viven en zonas rurales, lo que permite un temprano y mejor diagnóstico de patologías.

## UCUENCA

En el estudio publicado por Huang et al, analizaron 462 casos de pacientes con carcinoma papilar de tiroides; los resultados mostraron que la gran mayoría correspondieron a profesionales de la salud y tecnólogos que habían tenido exposición a sustancias químicas y radiación (31). En nuestro estudio los pacientes cuya ocupación fue actividades relacionadas con la limpieza estuvieron en primer lugar con 48% (51 casos). Podríamos inferir que la ocupación laboral podría ser un factor de riesgo sobre todo en aquellas actividades donde se halla en contacto con químicos y exposición a diferentes compuestos tóxicos, que terminarían provocando mutaciones.

En la literatura, se menciona la relación existente en el desarrollo de procesos neoplásicos asociados a herencia y la exposición a radiación ionizante. En nuestro estudio ninguno de los 106 casos presentó exposición a radiación ionizante, pero si llama la atención que 30 casos (28%) presentaban antecedentes oncológicos familiares. En una revisión realizada por Iglesias et al. se concluye que existe una fuerte relación entre la exposición a radiación ionizante más altas de 0.05-0.1 Gy sobre todo durante la niñez (29). Así también en un estudio realizado por Khan et al. con 1779 pacientes el 2% (39 casos) presentaron antecedentes familiares de cáncer mientras que el 98% (1740 casos) no presentaban antecedentes familiares de cáncer. (30) En personas que reciben radiación sobre todo de forma terapéutica en etapas de la niñez, son mayormente susceptibles para presentar cáncer, además debido a la posición de la tiroides es muy probable que reciba radiación generando mayor posibilidad de producir cáncer. Por otro lado, cuando los pacientes presentan historia familiar de esta patología, se menciona que existe posibilidad de mutaciones genéticas que incrementan la susceptibilidad de padecer cáncer.

Factores como la etapa clínica juegan un rol importante. El cáncer papilar de tiroides es una neoplasia de crecimiento lento. En nuestro estudio se observó que la etapa I fue el más frecuente con 85 casos que representó (80%). De los 106 casos el lóbulo derecho fue el más afectado con 61 casos (58%). En un estudio descriptivo realizado en Perú en donde se analizó 94 historias clínicas de los pacientes se concluyó que existió predominio de localización en lóbulo derecho con 57.5% (54 casos) coincidiendo con nuestro estudio. (20)

## UCUENCA

Los estudios moleculares han tenido un despunte muy grande en las enfermedades y sobre todo en las proliferaciones malignas. Permiten establecer grupos desde el punto de vista genético. La mutación del BRAF constituye uno de estos elementos dentro del carcinoma papilar de tiroides. Así tenemos que, de los 106 casos de nuestro estudio, existió mutación del B-RAF en 75% (80 casos), que representan más de la mitad. Varios estudios han demostrado resultados similares, así tenemos: Pessoa-Pereira et al., publicó un trabajo con 43 pacientes mostrando B-RAF positivo en el 65.1% (51) y Vieira Giorgenon et al. con 45 pacientes mostró una positividad del B-RAF del 66.7 (52). Cuando existe esta mutación se produce una alteración en el metabolismo y se genera un crecimiento anormal junto con resistencia a señales proapoptóticas; consecuentemente se menciona que se asocia con tipos más agresivos de cáncer y con mayor resistencia al tratamiento.

Cuando se realizó la distribución de los casos con B-RAF mutado, frente al resto de variables, percibimos que se presenta en mayor proporción en pacientes mayores de 45 años (55%), en mujeres (85%), residentes de zonas urbanas (84%), dedicados actividades de limpieza (48%), sin exposición a radiación (100%) ni referencias de antecedentes oncológicos familiares oncológicos familiares (70%). En etapa I con (84%), siendo el lóbulo derecho el mayormente afectado (59%). Estos resultados van de acorde con lo publicado actualmente. Yan et al. analizó 2048 pacientes con cáncer papilar de tiroides, de los cuales 1715 presentaron mutación del BRAF. Estos casos se distribuyeron de la siguiente forma: pacientes con edad mayor de 45 años (88.4%), en mujeres (83.4%), antecedentes familiares oncológicos (88.6%) (42). De igual forma en el estudio realizado por Lu et al. en 108 pacientes con cáncer papilar de tiroides de los cuales 59 presentaron mutación del gen BRAF se dio en una edad mayor a 45 años con 65.1%, en mujeres con 53.1%, ubicación en el lóbulo derecho con 55.9% mientras que el lóbulo izquierdo se presentó en 55.6% (9).

## UCUENCA

En lo relacionado con antecedentes personales a radiación y antecedentes oncológicos familiares dista de diferentes estudios lo que podemos atribuir a las diferencias geográficas, además de la falta de investigaciones de este tipo en nuestro medio.

Los datos obtenidos de este trabajo constituyen la base para nuevas investigaciones de tipo explicativos de vías oncogenéticas y posibilidades de mejores tratamientos.

## CAPÍTULO VII

### 7.1. Conclusiones

- La edad de presentación que presentó mayor frecuencia fue entre 30 y 39 años (27%) con 29 casos
- El 83% de los pacientes fueron de sexo femenino (88 casos)
- En cuanto a la residencia el 85% pertenecían a zona urbana con 90 casos
- El 48% de los pacientes se dedicaban al área de limpieza (51 casos)
- El 100% de los pacientes no presentaban antecedentes personales de exposición a radiación ionizante
- El 72% (76 casos) no presentaban antecedentes oncológicos familiares
- En cuanto a la mutación del gen BRAF el 75% de los pacientes presentaba mutación con 80 casos
- El 80% (85 casos) se encontraba en etapa clínica I
- El sitio de lesión que más presentaba era el lóbulo derecho con 58% (61 casos)
- La mutación del BRAF se presenta en edad mayor de 45 años con 55% (44 casos), en mujeres con 85% (68 casos), en los que residen en zonas urbanas y se dedican a la limpieza con 84% (67 casos) y 48% (39 casos) respectivamente, en los que no tenían antecedentes personales de exposición a radiación ionizante ni antecedentes oncológicos familiares con el 100% (80 casos) y 70% (56 casos) respectivamente, en etapa I con 84% (67 casos) y en cuanto al sitio de lesión se presenta mayormente en el lóbulo derecho con 59% (47 casos).

## 7.2. Recomendaciones

- Recomendamos invertir para capacitación del personal médico para atención primaria de esta patología para de esta forma reconocer casos potencialmente positivos en etapas tempranas
- Recomendamos socializar los resultados de este estudio para poner en conocimiento la importancia de este tema ya que no es muy conocido por el medio
- Recomendamos continuar trabajos de investigación acerca de la mutación del BRAF en cáncer papilar de tiroides en nuestro medio ya que no existen muchas investigaciones acerca del tema

## CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno E, Luque de Leon E, Muñoz M. Thyroid Cancer [Internet]. 2019 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/337258537\\_Thyroid\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/337258537_Thyroid_Cancer)
2. Quang T, Joo Lee E, Gingman Huang M, Park Y, Khullar A, Raymond A. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer [Internet]. 2015 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415174/>
3. Salazar-Vega J, Ortiz-Prado E, Solis-Pazmino P, Gómez-Barreno L, Simbaña-Rivera K, Henríquez-Trujillo AR, et al. Thyroid Cancer in Ecuador, a 16 years population-based analysis (2001-2016). *BMC Cancer*. 2019;19(1):1–8.
4. Domínguez Ayala M, Expósito Rodríguez A, Bilbao González A, Mínguez Gabiña P, Gutiérrez Rodríguez T, Rodeño Ortiz de Zarate E, et al. BRAF V600E Mutation in Papillary Thyroid Cancer and Its Effect on Postoperative Radioiodine ( <sup>131</sup> I) Therapy: Should We Modify Our Therapeutic Strategy? *Cirugía Española (English Ed [Internet]*. el 1 de mayo de 2018 [citado el 7 de octubre de 2020];96(5):276–82. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-cirugia-espanola-english-edition--436-articulo-braf-v600e-mutation-in-papillary-S2173507718301030>
5. Organization WH. Globocan [Internet]. 2018 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
6. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [Internet]. 2016 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/thy.2015.0020>
7. Fiore M, Conti GO, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, et al. Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: A brief review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(7):1–18.

8. Solca Cuenca. Séptimo Informe Incidencia del Cáncer en el Cantón Cuenca 2010-2014. En: Martínez-Reyes F, Abril Mogrovejo L, Castro C, editores. 1era ed. Cuenca; 2020. p. 13–8.
9. Lu H, Qui T, Ying J-M, Lyn N. Association between BRAF V600E mutation and the clinicopathological features of solitary papillary thyroid microcarcinoma [Internet]. 2017 [citado el 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403221/>
10. Ge J, Wang J, Wang H, Jiang X, Liao Q, Gong Q, et al. The BRAF V600E mutation is a predictor of the effect of radioiodine therapy in papillary thyroid cancer. *J Cancer*. 2020;11(4):932–9.
11. Martín Almendra MÁ. Estructura y función de la glándula tiroides [Internet]. Salamanca; 2016 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://revistas.usal.es/index.php/2444-7986/article/view/orl20167s2.14724>.
12. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19° edició. Mc Graw Hill Education; 2263–2289 p.
13. Fernandez M. Patología y Cirugía de las glándulas tiroides y paratiroides [Internet]. 2015 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://seorl.net/PDF/ponencias oficiales/2015 Patología y cirugía de las glandulas tiroides y paratiroides.pdf>
14. Kumar V, Abbas A, Aster J. Patología Estructural y Funcional. 9° edición. Elsevier; 2015. 1082 p.
15. García C. Fisiología tiroidea [Internet]. 2016 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim165i.pdf>
16. Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, Elisei R, Puxeddu E, et al. Patient age-associated mortality risk is differentiated by BRAF V600E status in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):438–45.
17. Robbins, Cotran. Patología Estructural y Funcional. 9a ed. Kumas, Aster, Abbas, editores. Elsevier; 2015.
18. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker

- investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450–60.
19. Lu HZ, Qiu T, Ying JM, Lyn N. Association between BRAFV600E mutation and the clinicopathological features of solitary papillary thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett.* 2017;13(3):1595–600.
  20. Puerto Lorenzo JA, Torres Aja L, Cabanes Rojas E. Cáncer de tiroides: comportamiento en Cienfuegos [Internet]. 2018 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v8n2/rf04208.pdf>
  21. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(12):1856–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
  22. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10061):2783–95. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
  23. Letelier C. Cáncer Hereditario De Tiroides, Síndromes Asociados Y Estudio Genético. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2017;28(4):610–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.06.008>
  24. Goodarzi, Moslem A, Feizhadad H, Jarrahi AM, Adineh HA, Sohrabivafa M, et al. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: An ecology study in 2018. *Adv Hum Biol* [Internet]. 2019 [citado el 10 de octubre de 2020];9(2):162. Disponible en: <https://www.aihbonline.com/article.asp?issn=2321-8568;year=2019;volume=9;issue=2;spage=162;epage=167;aulast=Goodarzi>
  25. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Redalyc.Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. *Investig Clínica Univ del Zulia* [Internet]. 2016;57(1):77–92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372945290009>
  26. Huang M, Yan C, Wei H, Lv YL, Ling R. Clinicopathological characteristics and prognosis of thyroid cancer in northwest China: A

- population-based retrospective study of 2490 patients [Internet]. 2018 [citado el 22 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209792/>
27. Zeng R, Shou T, Yang KX, Shen T, Zhang JP, Zuo RX, et al. Papillary thyroid carcinoma risk factors in the Yunnan plateau of southwestern China. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1065–74.
  28. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol*. 2017;2017(March 2014).
  29. Iglesias ML, Schmidt A, Al Ghuzlan A Al, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review [Internet]. 2017 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-39972017005002107&lng=pt&nrm=iso](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972017005002107&lng=pt&nrm=iso)
  30. Khan Z, Marcadis A, Rodriguez M, Lew J. Family History Correlates with More Aggressive Variants of Papillary Thyroid Cancer [Internet]. 2015 [citado el 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/family-history-correlates-with-more-aggressive-variants-of-papillary-thyroidcancer-2167-7948-1000175.pdf>
  31. Ba Y, Huang H, Lerro CC, Li S, Zhao N, Li A, et al. Occupation and Thyroid Cancer: A Population-Based, Case-Control Study in Connecticut. *J Occup Environ Med*. 2016;58(3):299–305.
  32. Vera Muthre E, Lazo Caicedo C, Cedeño Llor S, Bravo Bermeo C. Actualización sobre el cáncer de tiroides. *Recimundo*. 2018;2:16–42.
  33. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020;16(1):17–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0263-x>
  34. Ministerio de salud publica. Estrategia Nacional para el Control del Cáncer. Ministerio de salud publica [Internet]. 2017;3(2):814–400. Disponible en: [www.aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac\\_0059\\_2017.pdf](http://www.aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf)
  35. OMS. Clasificación de la OMS de tumores de órganos endocrinos. En:

- Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J, editores. 4ta ed. 2017.
36. Limaïem F, Rehman A, Mazzoni T. Cancer, Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [citado el 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725628>
  37. Romero Rojas AE, Parra Medina R, Chinchilla Olaya SI, de los Reyes Victoria A, Llamas Olier A. Diferencias y controversias entre el reporte de patología y la interpretación clínica en patología tiroidea. I parte: Factores pronósticos. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(3):160–5.
  38. García J, Mata J, Pinto Y, Borges M, Manzo A, Brito E, et al. II Consenso de Carcinoma Diferenciado de Tiroides [Internet]. 2020 [citado el 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3756/375661092008/375661092008.pdf>
  39. Sosa Martín G, Ernand Rizo S. Aspectos actuales del carcinoma bien diferenciado de tiroides. *Rev Cuba Cir*. 2016;55(1):54–66.
  40. Oncology AS of C. Cáncer de tiroides: Estadios [Internet]. 2019 [citado el 2 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-tiroides/estadios>
  41. Podolski A, Castellucci E, Halmos B. Precision medicine: BRAF mutations in thyroid cancer [Internet]. 2019 [citado el 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/pcm.2019.09.04>
  42. Yan C, Huang M, Li X, Wang T, Ling R. Relationship between braf v600e and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect*. 2019;8(7):988–96.
  43. Livhits MJ, Yeh MW. Patient Age Is Associated with Papillary Thyroid Cancer Mortality Only in Patients with BRAF V600E Mutation . *Clin Thyroidol*. 2018;30(2):53–5.
  44. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):42–50.
  45. Paja Fano M, Ugalde Olano A, Fuertes Thomas E, Oleaga Alday A. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in papillary

- thyroid carcinoma. Evaluation against real-time polymerase chain reaction. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2017;64(2):75–81.
46. Zhao J, Liu P, Yu Y, Zhi J, Zheng X, Yu J, et al. Comparison of diagnostic methods for the detection of a BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4661–6.
  47. Lloyd R, Osamura R, Rosai J, Who Classification of Tumours of Endocrine Organs, 2017, Pag 81-87
  48. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual.* 7th ed, Springer, (2010)
  49. Velázquez S, Romero F, López H, Ramírez A, Benítez A, Jiménez J, Cabrera F, Vigo L, Rodríguez I, Valdez S, Cabañas M. Prevalencia de Cáncer de Tiroides en Centros de Referencia de Paraguay. [Internet]. 2020 [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en:<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1119431>
  50. Sánchez J, Zenia B, García M, Proaño R, Salazar D, Orozco L, Aguilar A. Tendencias epidemiológicas del cáncer de tiroides en la zona centro de Ecuador en el período 2012-2016. [Internet]. 2021 [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en:<https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/1194>
  51. Pessoa-Pereira D, Da Silva M, Simpaio V, Da Silva J, De Oliveira T, Da Silva I, Espinheira L, Lobao L, Alves C, Estrela H. Association between BRAF (V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a brazilian sigle-centre case series. [Internet]. 2021 [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916170/>
  52. Vieira T, Tavares F, Alamos M, Oliveira T, Ramos H, Brandao J, Magalhaes T, Kunzle P, Zanini L, Ramos H. Preoperative detection of TERT promoter and BRAF V600E mutations in papillary thyroid carcinoma in high-risk thyroid nodules. [Internet]. 2021 [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en:<https://www.scielo.br/j/aem/a/R3Jf66h35B8n73t8hx7WtSR/?lang=en>

**CAPÍTULO IX: ANEXOS**

**9.1. Operacionalización de variables**

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA</b>
Sexo	Características biológicas de los seres humanos que diferencian un hombre de una mujer	Biológica	Fenotipo	Mujer Hombre
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo	Años cumplidos	1: 0-9 años 2: 10-19 años 3: 20-29 años 4: 30-39 años 5: 40 – 49 años 6: 50 – 59 años 7:60 – 69 años 8: 70 – 79 años 9: 80 – 89 años 10: 90 – 99 años
Residencia	Sitio geográfico registrado como domicilio	Área Geográfica	Localización geográfica con presencia o no de urbanización	Urbana Rural

Ocupación	Conjunto de actividades a las que se dedica un individuo rutinariamente en su día a día	Laboral	Ocupación de los pacientes	<p>1: Servicio administrativo y gerencial</p> <p>2: Agricultura y pesca</p> <p>3: Seguridad</p> <p>4: Construcción y minería</p> <p>5: Transporte y operación de maquinaria</p> <p>6: Profesional</p> <p>7: Fabricación</p> <p>8: Limpieza</p> <p>9: Ventas</p> <p>10: Desempleado</p>
Antecedentes personales de exposición a radiación ionizante	Presencia de antecedentes personales de exposición a radiación ionizante	Antecedentes personales de exposición a radiación ionizante	Antecedentes de los pacientes	Si No
Antecedentes oncológicos familiares	Presencia de antecedentes oncológicos familiares	Familiares con cáncer	Antecedentes oncológicos familiares de los pacientes	Si No

Sitio de lesión	Lugar de crecimiento	Anatomo patológica	Lóbulo en que se encuentre el sitio de la lesión	Lóbulo tiroideo derecho Istmo tiroideo Lóbulo tiroideo izquierdo
Mutación BRAF	BRAF es el principal subtipo de RAF quinasa y cumple un papel muy importante en la carcinogénesis. Localizado en el cromosoma 7q34 involucrada en la regulación de transcripción de las células durante el crecimiento de las mismas, diferenciación y división, así también en la regulación de la morfología celular y la distribución del citoesqueleto	Alteración del ADN	Análisis mediante secuenciación genética	Positivo Negativo
Etapas clínicas según NCCN	Estatificación (determinación de la etapa) del cáncer de tiroides	Valoración clínica e imagenológica	Estadificación tumoral	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV

## 9.2. Formulario



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

### FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA LA INVESTIGACIÓN

TEMA: DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTO-ONCOGEN SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA 2019-2020

OBJETIVO: Determinar la distribución del BRAF según características epidemiológicas e histopatológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides atendidos en SOLCA-CUENCA desde el año 2019 al 2020

INSTRUCTIVO: Este formulario tiene la finalidad de recolectar los siguientes datos de los pacientes en pacientes con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides atendidos en SOLCA-CUENCA desde el año 2019 al 2020: sexo, edad, ocupación, antecedentes personales de exposición a radiación ionizante, y antecedentes oncológicos familiares de cáncer de tiroides.

<b>Fecha de admisión:</b>	
<b>Número de Historia Clínica:</b>	

<b>Sexo:</b>	Mujer	
	Hombre	

<b>Edad:</b>		Años cumplidos
--------------	--	----------------

<b>Ocupación:</b>		Poner opciones: según revisión
-------------------	--	--------------------------------

<b>Residencia:</b>	Urbana	
	Rural	

<b>Antecedentes de exposición a radiación ionizante:</b>	Sí	
	No	

<b>Antecedentes oncológicos familiares de cáncer</b>	Sí	
	No	

<b>Etapa clínica según NCCN</b>	Estadío I	
	Estadío II	
	Estadío III	
	Estadío IV	

<b>Sitio de lesión</b>	Lóbulo tiroideo derecho	
	Istmo tiroideo	
	Lóbulo tiroideo izquierdo	

<b>Mutación BRAF</b>	Positiva	
	Negativa	

**9.3. Oficio de solicitud de permiso a director de SOLCA-CUENCA**

Cuenca 2022

Doctor

Raúl Alvarado Corral

DIRECTOR DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA, NÚCLEO CUENCA

Ciudad

De nuestras consideraciones,

Nosotras, Ximena Estefanía Mendieta Álvarez y Doménica Carolina Patiño Murillo, estudiantes de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, con un cordial saludo nos dirigimos hacia Usted para solicitarle de la manera más comedida su autorización para acceder a la base de datos del Instituto de Cáncer SOLCA, para la realización de nuestra tesis de pregrado previa a la obtención del título médico. Con la dirección del Dr. Marx Bravo, esperamos realizar dicha investigación con el título: DISTRIBUCIÓN DE LA MUTACIÓN BRAF (B-RAF PROTO-ONCOGEN SERINA/TREONINA KINASA) SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES. SOLCA-CUENCA 2019-2020

Agradeciendo de antemano toda su comprensión, colaboración y favorable acogida,

Atentamente,

---

Ximena Estefanía Mendieta Álvarez  
CI: 0106121163  
Celular: 0986815996  
Correo: estefania.mendieta@ucuenca.edu.ec

---

Doménica Carolina Patiño Murillo  
CI: 0104435037  
Celular: 0992790062  
Correo: carolina.patino@ucuenca.edu.ec