

Cáncer papilar de tiroides con metástasis cervical gigante y presencia de la mutación del oncogenbraf

Papillary thyroid cancer with giant cervical metastasis and presence of the oncogenbraf mutation

Autores:

Manosalvas S Ricardo¹; Sánchez U Carlos¹; Romero Denise²

¹ Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HCAM). Servicio de Cirugía Oncológica Cabeza y Cuello.

² Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HCAM). Servicio de Imagenología.

Palabras clave: Cáncer de Tiroides (CT), Cáncer Papilar de Tiroides (CPT), Nódulo Tiroideo (NT), Tomografía Computarizada (TC).

Key words: Thyroid Cancer, Papillary Thyroid Cancer, Thyroid Nodule, Computed Tomography.

Comité de ética: Este estudio fue comunicado y aprobado por el Servicio de Imagen del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Correo para correspondencia del autor principal:
Dra. Denise Romero
ddena81@hotmail.com

Fecha de recepción:
15 de enero de 2020

Fecha de aceptación:
15 junio de 2020

Resumen: El cáncer de tiroides (CT), es una enfermedad frecuente en Ecuador. Es el segundo tumor más frecuente en mujeres en Ecuador según el Registro Nacional de Tumores (RNT). Ecuador ocupa el quinto lugar entre los países con mayor incidencia, por debajo de Corea, Brasil, Italia y Nueva Celedonia, de acuerdo al informe del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). La Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), indica que las ciudades ecuatorianas con más incidencia de casos son Quito, Loja, Guayaquil.

Ha tomado gran relevancia en la actualidad por el aumento exponencial y progresivo que ha experimentado en su diagnóstico en las últimas décadas. Se ha convertido en una de las patologías oncológicas de más rápido crecimiento en cuanto a su incidencia. (2) La mutación del gen BRAF V600E es la alteración genética más frecuente en el cáncer de tiroides papilar (CPT) (de 23 a 83%). La American Thyroid Association (ATA), reconoce su papel como marcador para el riesgo de recurrencia. El manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello implica un tratamiento multidisciplinario con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Las pruebas de imagen son cruciales en su valoración previa, tratamiento y seguimiento, sobre todo cuando la recurrencia tumoral no sea clínicamente evidente. (4).

Se reporta el caso de un paciente masculino de 58 años de edad, a quien en el año 2013 fue sometido a Tiroidectomía Total (TT) con Vaciamiento Cervical Nivel VI, por un CPT metastásico bien diferenciado, posteriormente recibe terapia con I 131. Seis años después se presenta con una masa cervical bilateral gigante que causó sintomatología obstructiva, requiriendo estudios tomográficos para ser sometido quirúrgicamente, se solicitó la investigación de la mutación del gen BRAF V600E, encontrándose la misma en la muestra estudiada.

Abstract: Thyroid cancer (CT) is a frequent disease in Ecuador. It is the second most frequent tumor in women in Ecuador according to the National Registry of Tumors (RNT). Ecuador ranks fifth among the countries with the highest incidence, below Korea, Brazil, Italy and New Celedonia, according to the International Center for Cancer Research (IARC) report. The Society for the Fight Against Cancer (SOLCA) indicates that the Ecuadorian cities with the highest incidence of cases are Quito, Loja, Guayaquil. (1)

It has become highly relevant today due to the exponential and progressive increase that it has experienced in its diagnosis in recent decades. It has become one of the fastest growing oncological pathologies in terms of its incidence. The BRAF V600E gene mutation is the most frequent genetic alteration in papillary thyroid cancer (CPT) (23 to 83%). The American Thyroid Association (ATA) recognizes its role as a marker for the risk of recurrence. The management of patients with head and neck cancer implies a multidisciplinary treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy. Imaging tests are crucial in their previous evaluation, treatment, and follow-up, especially when tumor recurrence is not clinically evident.

We report the case of a 58-year-old male patient, who in 2013 underwent Total Thyroidectomy (TT) with Level VI Cervical Emptying, due to a well-differentiated metastatic CPT, subsequently receiving therapy with I 131 Six years later, he presented with a giant bilateral cervical mass that caused obstructive symptoms, requiring tomographic studies to be surgically submitted, the investigation of the BRAF V600E gene mutation was requested, finding the same in the sample studied.

Introducción

El CT, es una enfermedad frecuente en Ecuador. A nivel mundial ocupa el quinto lugar entre los países con mayor incidencia, por debajo de Corea, Brasil, Italia y Nueva Caledonia, de acuerdo al informe del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC).

La Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), indica que las ciudades ecuatorianas con más incidencia de casos son Quito, Loja, Guayaquil.

En el reporte de la IARC en su volumen XI del año 2018 la incidencia de CT en mujeres residentes en Quito, Ecuador, se ubicó en el quinto lugar entre 69 países. La American Thyroid Association (ATA), reconoce su papel como marcador para el riesgo de recurrencia.^{1,2,3} Las pruebas de imagen son cruciales en su valoración previa, tratamiento y seguimiento, sobre todo cuando la recurrencia tumoral no sea clínicamente evidente.⁴

Es importante mencionar que las tasas de incidencia son 4 y 5 veces más altas en hombres y mujeres de países con altos ingresos versus países con ingresos bajos.

La Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), indica que las ciudades ecuatorianas con más incidencia de casos son Quito, Loja, Guayaquil.⁵

La historia natural de un nódulo tiroideo (NT) comienza con una lesión única o multinodular intratiroidea, radiológicamente distinta del parénquima que la rodea, pudiendo ser de características benignas o malignas.⁶

Los NT no constituyen en sí mismo una enfermedad, sino que representan la expresión física de un espectro amplio de enfermedades tiroideas. La prevalencia de los NT detectados mediante palpación oscila entre 4-8% de la población general, incrementándose al 19-67% con el uso del ultra sonido (US) y hasta un 50% en las muestras obtenidas de autopsias.⁷

El rol de la radiología es esencial para el manejo del cáncer, con una gran variedad de herramientas y técnicas disponibles para la detección, la estadificación y el tratamiento de la enfermedad. Se ha demostrado que el US es el mejor estudio para la identificación y caracterización de los NT, permitiendo así identificar una mayor cantidad de NT que son susceptibles de seguimiento, observación o punción.

El uso de otras técnicas como la Tomografía Computarizada (TC), la Resonancia Magnética (RM), están limitadas en casos especiales como tumores de gran tamaño, con importante relación de estructuras vasculares o con extensión de hacia otras regiones.⁸

El estadiaje preoperatorio se basa en la valoración clínica, US, Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF), que tienen por objetivo determinar tamaño, ubicación, relación capsular, extensión extratiroidea, lateralidad y focalidad, así como detallar compromiso ganglionar e investigar metástasis a distancia.⁶

Una vez establecido el diagnóstico el tratamiento de elección continúa siendo la TT seguida o no de vaciamiento cervical ganglionar en función de los hallazgos clínicos y los estudios de imagen realizados.

La tasa de recaída puede ser de hasta 30%, principalmente a nivel de ganglios regionales y con menor frecuencia a nivel pulmonar, especialmente en pacientes de mayor edad, y con características tumorales agresivas.⁹

La mutación del oncogén BRAF V600E es la alteración genética más frecuente en el CPT (del 23 al 83%), sirve como marcador pronóstico para estratificación de riesgo molecular, características clínico pa-

tológicas más agresivas, aumento de recidiva, refractariedad al I131 en enfermedad metastásica e incluso mortalidad.¹⁰

Presentación de Caso:

Se trata de un paciente masculino de 58 años de edad, casado, agricultor, procedente de Paute, residente en Puyo, con antecedente de Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT), que en junio de 2013 fue sometido a Tiroidectomía Total más disección nivel VI, recibió terapia ablativa con yodo radioactivo 150mci, y continuó su seguimiento por la especialidad de endocrinología donde se indicó el usodelevotiroxina 150 mg/día, calcio 1gr/día, calcitriol 0.5mg/día hasta agosto de 2013, siendo esta su última atención registrada.

Transcurrieron 6 años y en junio de 2019 el paciente se presentó en el Hospital Básico El Puyo por haber presentado un cuadro de expectoración blanquecina de una semana de evolución que se acompañó de hemoptisis, dificultad respiratoria, sangrado a nivel de una masa cervical y limitación para sus actividades laborales desde hace un año aproximadamente, se catalogó como bronquitis aguda recibiendo tratamiento ambulatorio, fue derivado a segundo nivel para valoración de la masa cervical.

En julio de 2019, fue atendido en el servicio de Oncología del Hospital General IESS de Riobamba, Ecuador, donde se decidió su ingreso a hospitalización para manejo multidisciplinario por riesgo de compresión de vía aérea ya que el paciente presentó un cuadro de dificultad respiratoria muy marcado, desaturando hasta 80%, por lo que requirió suplementación de oxígeno.

Fue transferido al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) inmediatamente a cargo del servicio de Cirugía Oncológica Cabeza y Cuello, al examen físico se evidenció gran masa cervical bilateral que invadía región torácica con zonas de fluctuación, áreas de ulceración con sangrado y salida espontánea de contenido necrótico con mal olor y marcado cuadro de dificultad respiratoria (Figura 1), requirió oxígeno suplementario, presentó Karnofsky basal 50, con pronóstico reservado.

Se inició un tratamiento integral y se analizó la posibilidad de opción quirúrgica respetando la autonomía del paciente y dando a conocer los riesgos y las consecuencias del procedimiento quirúrgico.



Figura 1. Paciente en su segundo día de ingreso, se evidencia gran masa cervical bilateral que ocupa tercio superior del tórax y región cervical, se denota áreas de necrosis, y gran congestión venosa colateral. Causa una gran desfiguración de la anatomía normal. **Fuente:** Servicio de Imagen HCAM.

Ante las características de malignidad de la lesión se requirió determinar su extensión, vascularidad, infiltración y compromiso de la vía aérea por lo que se realizó angiotomografía de cuello y tórax (Figuras 2 y 3) con sus respectivas imágenes de reconstrucción 3D. (Figura 4).

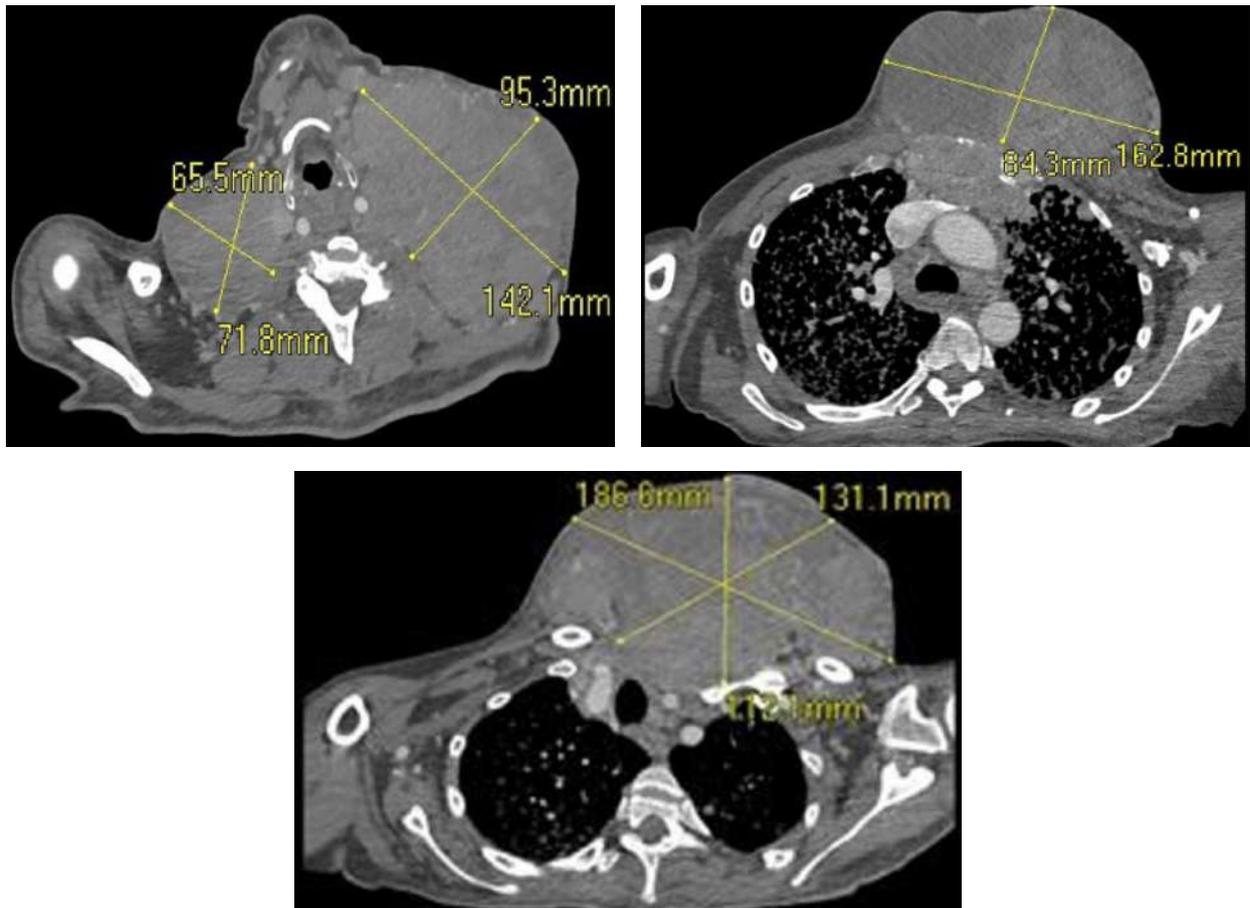


Figura 2: El estudio tomográfico de cuello y tórax reveló la presencia de conglomerados ganglionares de gran tamaño proyectados desde región cervical hasta opérculo torácico, con múltiples áreas de necrosis. **Fuente:** Servicio de Imagen HCAM.



Figura 3: Cortes basales del parénquima pulmonar donde se observaba múltiples micronodulaciones compatibles con metástasis.
Fuente: Servicio de Imagen HCAM.



Figura 4: Reconstrucción en tercera dimensión que facilitó el estudio para determinar la extensión de la masa cervical y su compromiso óseo y vascular.
Fuente: Servicio de Imagen HCAM.

Se decidió realizar procedimiento quirúrgico con la finalidad de realizar descompresión extrínseca de la vía aérea y con la posibilidad de retirar toda la masa tumoral.

La incisión fue peritumoral a nivel de torácico con el objetivo de desprender el tumor desde abajo hacia arriba, durante transquirúrgico se evidenció que el tumor se encontraba firmemente adherido a la parrilla costal derecha e izquierda, con grandes áreas de necrosis con salida de contenido líquido de color negro y mal olor, al llegar a la región cervical derecha se

logró reseca el gran conglomerado ganglionar que comprimía la tráquea, la cual se encontraba desplazada y se reconfiguro parcialmente.

Debido a la gran vascularidad del tumor el paciente sufrió shock hipovolémico por lo que se decidió finalizar el procedimiento. Se logró realizar un tumorectomía parcial retirando un 20% del mismo. (Figura 5)



Figura 5: Piezas quirúrgicas, la primera muestra piel con tumor con aspecto necrótico, la segunda pertenece a parte del conglomerado ganglionar cervical derecho que comprimía la tráquea, se observa su aspecto sólido, de color negro.

Fuente: Servicio de Cirugía oncológica Cabeza y Cuello HCAM.

El paciente requirió el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos por tres días, egresando en regulares condiciones y con pronóstico reservado, se mantuvo en piso de hospitalización de Cirugía Oncológica durante diez días.

El reporte final de patología indicó resultado positivo para metástasis de CPT (Figura 6), ante la agresividad del tumor se decidió realizar los estudios para la detección de mutación BRAF V600E por PCR en tiempo real la misma que reportó su presencia en el ADN del tejido extraído.

Discusión

El CT es la neoplasia endocrina más frecuente, constituyendo casi el 3% de todos los tumores malignos.

Ha tomado gran relevancia en la actualidad por el aumento exponencial y progresivo que ha experimentado en su diagnóstico en las últimas décadas. Se ha convertido en una de las patologías oncológicas de más rápido crecimiento en cuanto a su incidencia.¹¹

Según datos del Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha con el Cáncer (SOLCA), es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres, por debajo del de mama y seguido por el de piel y cuello uterino.¹

La tasa de incidencia en Ecuador es de 23.5 por 100.000 habitantes. Con respecto a los hombres la proporción es de 1 caso por cada 10 mujeres. Geográficamente los lugares con más alta incidencia se dan en la región andina del Ecuador. Siendo su

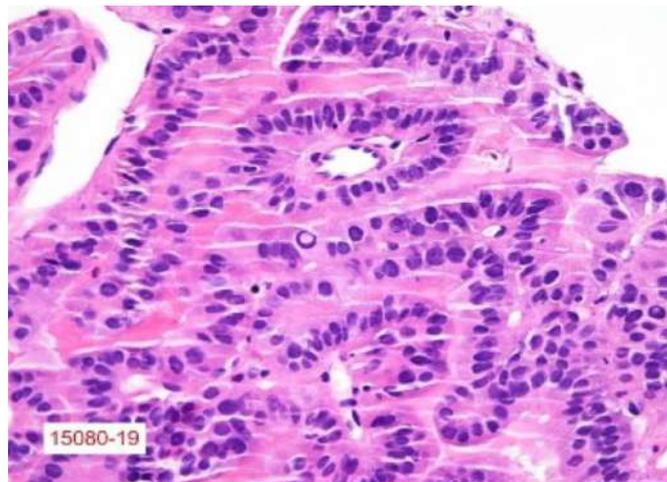


Figura 6: Fotografía microscópica de la lesión tumoral gigante. Se observa una lesión metastásica de cáncer papilar de tiroides, se aprecia núcleos con tinción uniforme correspondiente a orphan-Annie.

Fuente: Servicio de Anatomía Patológica HCAM.

Luego del procedimiento el paciente fue referido a clínica de cuidados paliativos y manejo domiciliario en su ciudad de residencia ya que el comité de tiroides del HECAM decidió que paciente no posee nueva opción terapéutica por riesgo elevado de muerte.

Posteriormente el paciente falleció en diciembre 2019.

capital, Quito, la ciudad con la mayor tasa de incidencia con 4.1/23.5, mientras que la mortalidad en el Ecuador alcanza una tasa de 0.7 por 100.000 mujeres una de las más altas de la región y del mundo.⁶

Diferentes investigadores sugieren que el crecimiento sustancial de la incidencia de cáncer podría deberse a la mejoría de tecnologías en detección, mayor acceso a los servicios de salud o a un aumento de los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. Según la Epidemiología del Cáncer en Quito 2011 – 2015 SOLCA, el CT se ubica en el primer lugar en frecuencia con el 16.4% en mujeres. La relación hombre/mujer es 0.2:1, es decir, un varón por cada cinco mujeres con CT.⁵

Sobre la base de la histopatología, los CT se dividen en 3 subtipos principales: carcinomas diferenciados de tiroides (CDT): Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT) con el 85%, Carcinoma Folicular de Tiroides (CFT) el 10% (ambos con sus variantes) y el carcinoma de células de Hürthle(CH) 3%.

Carcinomas medulares y carcinomas anaplásicos de tiroides. Otros subtipos mucho menos frecuentes son: Linfoma Tiroideo, Sarcoma y Carcinoma Epidermoide.⁹

El CDT comienza en la glándula, cuando el crecimiento del mismo presenta una alteración que determina un crecimiento descontrolado a nivel celular. El único factor conocido para el CDT es la radiación ionizante como antecedente importante de presentar a edades tempranas una exposición.¹²

En la práctica clínica esto puede suceder en pacientes que recibieron radiación terapéutica en el cuello a dosis bajas (20 Gy).⁶

El diagnóstico de un nódulo tiroideo debe iniciar con una determinación de TSH se complementará con determinación de hormonas tiroideas si es del caso y un rastreo por US el cual debe ser realizado con un equipo de alta resolución, por un profesional imagenológico.⁶ En condiciones normales, la ecogenicidad de la glándula es homogénea, mayor que la de los músculos. Sus bordes están bien definidos y se separa con nitidez del resto de las estructuras circundantes. Con ecografía Doppler color, se pueden identificar en ambos polos las arterias y venas tiroideas.¹³

Los nódulos tiroideos (NT) pueden mostrar un patrón ecográfico muy diverso que muchas veces dificulta una segura catalogación con respecto a su malignidad. Por ello, Horvath et al. en el año 2009 propusieron un sistema de evaluación de los NT denominado TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System).

En el año 2011, Kwak et al. complementaron esta clasificación agregando un subtipo. Los NT presentan distintos patrones ecográficos, con una estructura hipo, iso o hiperecogénica, asociado a cambios quísticos, calcificaciones, alteraciones en sus bordes.

Esta diversidad ocasiona serias dificultades en la correcta catalogación.¹⁴

En el Ecuador se ha desarrollado por Mena et al un modelo de predicción llamado ALPHA Score, útil y simple para diagnosticar malignidad mediante las características del NT asociado al diagnóstico citopatológico mediante PAAF. El estudio evaluó 429 NT, estableciendo 4 categorías de riesgo en función de la puntuación obtenida.

El estudio concluye su utilidad y la replicación del mismo para facilitar las decisiones terapéuticas de patología tiroidea.¹⁵ En el Ecuador se sugiere utilizar

el sistema ACR – TIRADS para evaluar y cuantificar los patrones ecográficos del NT e indicar la PAAF/US.

Así mismo se recomienda utilizar el sistema Bethesda para reporte de citología de NT según Guía de práctica clínica la Nódulo tiroides y cáncer de diferenciado de tiroides diagnóstico tratamiento y seguimiento.

El CPT es el tumor maligno más habitual, de lento crecimiento y afecta por lo general a un solo lóbulo de la glándula, presenta propagación a ganglios linfáticos en los niveles cervicales III, IV y VI, pero presenta un buen pronóstico.⁴ De estos un 90 a 95% corresponden a carcinomas diferenciados, de lento crecimiento y con una tasa de supervivencia estimada superior a 90% a diez años.¹⁶

Según la ATA, a pesar del buen pronóstico general de el CDT, entre el 5 y el 20% de los pacientes desarrollan una recidiva regional que requiere tratamiento adicional y del 10 al 15% desarrolla metástasis a distancia, sobre todo a los pulmones. Existen factores clínicos que se han relacionado con mal pronóstico, como: la edad avanzada (>45 años), el tamaño del tumor (mayores de 5 cm), la presencia de extensión extratiroidea, tumores multifocales, la metástasis a ganglios linfáticos y mutación del oncogén B-RAF.¹⁷

La TC de tórax es el método más sensible para el diagnóstico de lesiones pulmonares, ya que es capaz de detectar micronódulos de hasta 2mm. Las metástasis óseas son en general osteolíticas puras.

El compromiso así como su extensión hacia los tejidos circundantes se visualiza mejor con tomografía por emisión de positrones con 18 flúor-desoxi-glucosa (DGPET/CT), RM o TC. La RM es el método de elección para metástasis cerebrales, óseas o hepáticas. La TC o RM de cerebro o abdomen deben considerarse en paciente con Tiroglobulina elevada e imágenes de cuello y tórax normales, o en aquellos que presentan síntomas referidos a esos órganos.¹⁸

En la literatura actual no existen casos reportados con una gran metástasis o masa cervical asociada a CT como el caso presentado, su grado de severidad y complejidad quirúrgica, así como la elevada mortalidad. Los métodos de imagen facilitaron el estudio del paciente, valorando el riesgo/beneficio, así como la correcta elección de abordajes para el procedimiento quirúrgico.

La mutación consiste en la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína BRAF.

Como consecuencia, el CPT mutado presenta una disminución de la avidéz por el I131, debido en parte a la activación de la vía de señalización proteincinasa activada por mitógenos (MAPK).¹⁹

Esta vía de señalización de la que forma para el oncogén BRAF es esencial para la homeostasis de las células tiroideas, por lo que sería razonable pensar que, para este grupo de pacientes, una cirugía más agresiva sería la mejor opción terapéutica.²⁰

En el caso del paciente, fue sometido a una tiroidectomía total con disección cervical nivel VI, sin embargo, recibió yodo radioactivo con un mal control y falta de apego a su tratamiento y seguimiento, lo que explicaría en parte la presencia varios años después de una gran masa cervical metastásica.²⁰

La presencia del gen BRAF no es considerado un estudio rutinario en nuestro medio debido a su alto costo son pocos los estudios realizados.

En nuestro país, en el año 2018 Cucalón realizó el estudio de 169 muestras de ADN genómico de tejido tiroideo en el Hospital Eugenio Espejo de Quito, y se evaluó la presencia de mutaciones, de las cuales el 78,1 % resultaron positivas para la mutación del oncogén BRAF.

Estudios semejantes relacionados al cáncer de tiroides realizados en Latinoamérica en países como Colombia son congruentes a lo encontrado en ese estudio, Guzmán y sus colaboradores en el año 2016 reporta un predominio de la mutación V600E de 66% siendo más frecuente en el cáncer papilar de tiroides con un 95,8%, la mayoría con presencia de la mutación en el 74% de los casos. (16)

Conclusiones

Podemos determinar que el cáncer papilar de tiroides puede ser tratado correctamente siempre y cuando exista un adecuado manejo del mismo y sobre todo un apego al tratamiento por parte del paciente.

Se deberían realizar más estudios en nuestro país sobre la expresión del gen BRAF en pacientes con cáncer de tiroides sobre todo si el Ecuador presenta alta prevalencia del mismo y que sirva como predictor demalignidad.

La utilidad de cada uno de los estudios de imagen para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento son esenciales para valorar y caracterizar a cada tipo de paciente.

Grado de contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea, diseño del estudio, análisis y redacción del artículo final.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés en esta investigación.

Fuente de financiamiento: Recursos propios.

Bibliografía

- 179-el-cancer-de-tiroides-uno-de-los-tumores-mas-frecuente-en-mujeres-en-el-ecuador@www.solcaquito.org.ec [Internet]. Available from: <http://www.solcaquito.org.ec/inicio/noticias/179-el-cancer-de-tiroides-uno-de-los-tumores-mas-frecuente-en-mujeres-en-el-ecuador>.
2. Shah JP. Thyroid Carcinoma: Epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(4):3–6.
3. 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 (131I) therapy: Should we modify our therapeutic strategy? *Cir Esp*. 2018;96(5):276–82.
4. González Moreno IM, Torres del Río S, Vázquez Olmos C. Follow-up in head and neck cancer. What the radiologist must know. *Radiología* [Internet]. 2020;62(1):13–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2019.07.006>
5. Cueva, P.; Yépez, J.; Tarupi W. Sociedad de Lucha contra el Cáncer Registro Nacional de Tumores. *Epidemiología*. 2019. 55 p.
6. Torres C, Villena F, García C, Silva P, Rosado V, Navarrete G, et al. Ministerio de Salud Pública, Nódulo Tiroideo y Cáncer Diferenciado de Tiroides: Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento. Guía de Práctica Clínica (GPC) [Internet]. 2019. 150 p. Available from: <http://salud.gob.ec>
7. Fernández C G, Serrano-moreno C, Donnay-candil S. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición Clasificación TI-RADS*. 2018;65(4):206–12.
8. *Radiology ES of. El rol del diagnóstico por imágenes en Oncología*. 2012.
9. Fernández-Vañes L, Llorente JL, García-Cabo P, Menéndez M, Pedregal D, Rodrigo JP, et al. Management of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019;70(4):200–6.
10. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF V600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 2012;118(7):1764–73.
11. Cordero F C, Ayala P C, Maldonado J Y, Montenegro W T. Trend in cancer incidence and mortality over three decades in Quito-Ecuador. *Colomb Med*. 2018;49(1):35–41.
12. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavito W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2187–95.
13. Manso García S, Velasco Marcos MJ. Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos. Revisión de las últimas guías clínicas de actuación. *Radiología* [Internet]. 2015;57(3):248–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2014.03.001>
14. Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. *Rev Argentina Radiol*. 2014;78(3):138–48.
15. Glenn M, Raul B, Rocio V, Marco M, Santiago MB, Mariela M, et al. Assessment of Malignancy Risk in Thyroid Nodules Using a Practical Ultrasound Predictor Model: “Alpha Score.” *Open J Radiol*. 2018;08(04):191–202.
16. Barahona J M C. Prevalencia de las mutaciones en el codón 600 del oncogén BRAF en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides de tipo papilar del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el Servicio de Anatomía Patológica de junio 2014 a junio 2017. Universidad Central del Ecuador. 2018.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
18. Schmidt A, Cross G. De Tiroides: Diagnóstico Y Tratamiento. 2017;4(2):92–100.
19. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cell sex pressing the V600E-BRAF mutant. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1341–9.
20. O’Neill C J, Bullock M, Chou A, Sidhu SB, Delbridge L W, Robinson B G, et al. BRAF V600E mutation is associated with an increased risk of nodal recurrence requiring operative surgery in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery* [Internet]. 2010;148(6):1139–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.09.005>
19. Dunham, G. M., Ingraham, C. R., Maki, J. H., & Vaidya, S. S. (2016). Finding the Nidus: Detection and Workup of Non-Central Nervous System Arteriovenous Malformations. *RadioGraphics*, 36(3), 891–903.
20. Croteau, S. E., Liang, M. G., Kozakewich, H. P., Alomari, A. I., Fishman, S. J., Mulliken, J. B., & Trenor, C. C. (2013). Kasabach-Merritt Phenomenon: Atypical Features and Risks of Kasabach-Merritt Phenomenon in 107 Referrals. *The Journal of Pediatrics*, 162(1), 142–147.