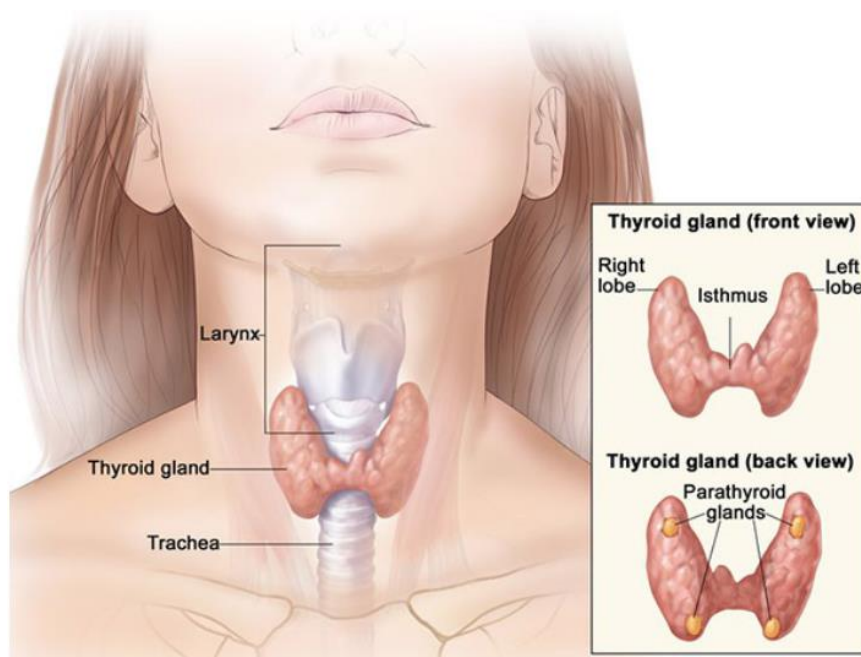




# FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE TIROIDES METASTÁSICO



Cristina López Nieto  
Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia





UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
TRABAJO FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA

# **FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE TIROIDES METASTÁSICO**

CRISTINA LÓPEZ NIETO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA  
TUTORA: ESTEFANÍA BURGOS MORÓN  
CO-TUTOR: JOSE MANUEL CALDERÓN MONTAÑO  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA  
Sevilla, septiembre de 2021

## **RESUMEN**

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina con mayor número de casos y muertes. En general, presenta un buen pronóstico, aunque la supervivencia del paciente depende fuertemente de la etapa y del tipo histológico (diferenciado, medular o anaplásico). En casos localizados existe alta probabilidad de curación, mientras que ésta empeora si el cáncer se vuelve metastásico. Tan solo la mitad de los casos de cáncer de tiroides metastásico tiene una supervivencia relativa a 5 años. El objetivo de esta revisión bibliográfica es proporcionar una descripción actualizada de los tratamientos llevados a cabo en la metástasis de cáncer de tiroides y de los ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo.

El tratamiento utilizado en metástasis para cada tipo histológico es diferente, aunque todos se caracterizan por presentar un abordaje multidisciplinar, tanto con terapias locales como sistémicas. La mayoría de las terapias locales se utilizan para el control de la sintomatología y su uso exclusivo no es suficiente en metástasis, por lo que también se deben utilizar terapias sistémicas. La terapia con yodo radioactivo es la de elección en cáncer diferenciado de tiroides metastásico, no siendo útil ni en cáncer medular ni anaplásico. La quimioterapia se utiliza en todos los tipos, pero es de segunda línea debido a que presenta baja eficacia y graves acontecimientos adversos. En los últimos años y por el mejor conocimiento de la biología molecular implicada en cáncer de tiroides, se han aprobado nuevos fármacos de terapia dirigida que resultan ser la mejor opción terapéutica actual. Con esta terapia se consigue una mayor supervivencia libre de progresión, pero no se ha conseguido demostrar mejora en la supervivencia global del paciente. Además, solo existe un fármaco de inmunoterapia aprobado en la actualidad, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Para ello, existen ensayos clínicos en desarrollo que buscan el progreso en el tratamiento de cáncer de tiroides metastásico, basados fundamentalmente en fármacos biológicos.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de tiroides, metástasis, terapia con radioyodo, terapias dirigidas.

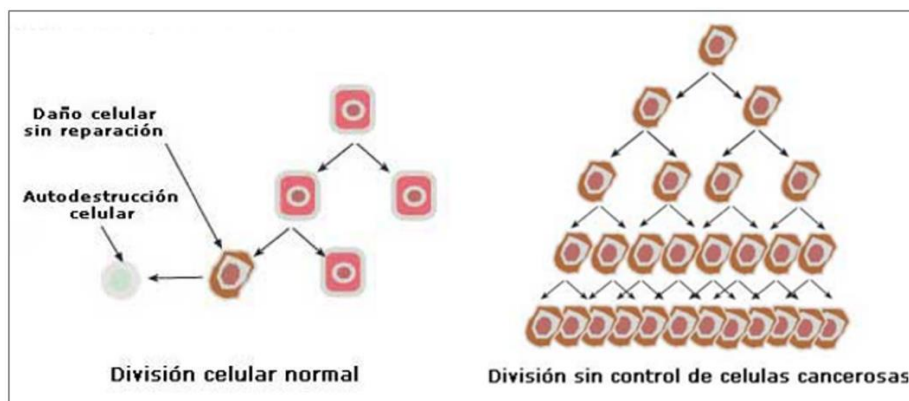
# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....   | 3  |
| 1.1 Generalidades del cáncer .....   | 3  |
| 1.2 Generalidades del cáncer de tiroides .....                                   | 4  |
| 1.2.1 Etiología.....   | 6  |
| 1.2.2 Epidemiología.....   | 7  |
| 1.2.3 Manifestaciones clínicas.....  | 8  |
| 1.2.4 Estadificación .....   | 9  |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....  | 11 |
| <b>3. METODOLOGÍA</b> .....  | 11 |
| <b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....   | 12 |
| 4.1 Terapias locales en cáncer de tiroides metastásico.....                      | 12 |
| 4.1.1 Cirugía .....  | 12 |
| 4.1.2 Radioterapia de haz externo .....  | 13 |
| 4.1.3 Nuevas terapias locales.....   | 13 |
| 4.2 Terapias sistémicas en cáncer de tiroides metastásico.....                   | 14 |
| 4.2.1 Terapia con radioyodo .....  | 14 |
| 4.2.2 Terapia hormonal supresora .....   | 15 |
| 4.2.3 Quimioterapia .....  | 15 |
| 4.2.4 Fármacos biológicos o terapias dirigidas.....                              | 17 |
| 4.2.5 Inmunoterapia.....   | 26 |
| 4.3 Ensayos clínicos .....   | 28 |
| 4.4 Regímenes de primera y segunda línea en cáncer de tiroides metastásico ..... | 30 |
| <b>5. CONCLUSIONES</b> .....   | 32 |
| <b>6. ABREVIATURAS</b> .....   | 33 |
| <b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | 34 |

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Generalidades del cáncer

Las células poseen un conjunto de mecanismos que controlan su división. Éstos se encargan de reparar las alteraciones producidas en ellas y, si alguna no puede ser corregida, se induce la apoptosis celular para evitar que el daño pase a las células hijas. Si estos mecanismos celulares no funcionan correctamente, se obtienen células con mutaciones sin reparar que tienen la capacidad de dividirse de forma masiva (figura 1).

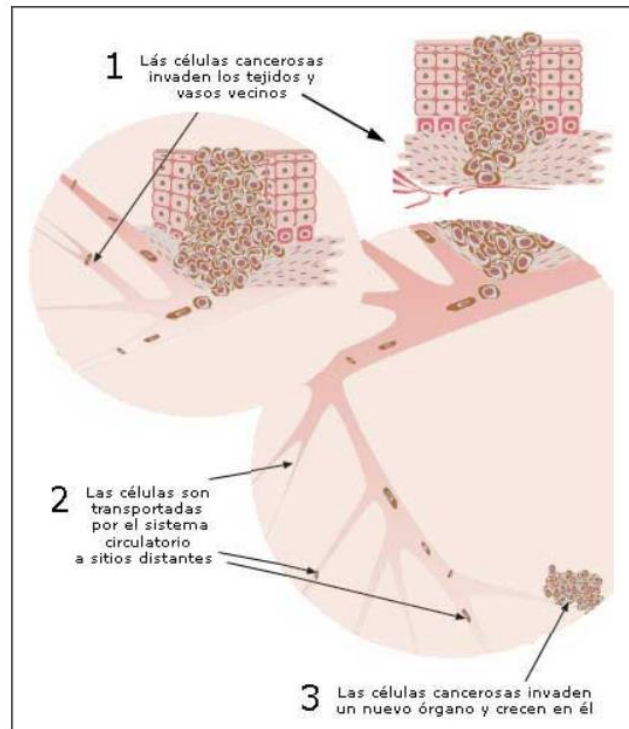


**Figura 1.** Diferencia entre la división de células normales y cancerosas (AECC, 2018).

Esta división sin control da lugar a un cúmulo de células, llamado tumor, que puede ser de dos tipos en función de las características que presente. Si la multiplicación es lenta y no se propaga a otras partes del cuerpo, se considera que el tumor es benigno. Sin embargo, si el crecimiento celular del tumor es rápido y tiene la capacidad de invadir otros órganos y proliferar en ellos provocando su destrucción, el tumor se considera maligno denominándose así como cáncer.

El término “cáncer” comprende una serie de enfermedades en las que se produce la proliferación de células malignas en cualquier parte del organismo. Las células malignas surgen por la aparición reiterada de mutaciones genéticas y fallos en los mecanismos celulares de división que están causados por factores externos o hereditarios. Los factores externos involucrados en la generación de mutaciones son conocidos como carcinógenos y son los responsables del 90% de las neoplasias que se producen. Los más importantes son el sedentarismo, el tabaquismo, el alcohol y el sobrepeso (SEOM, 2019; AECC, 2018).

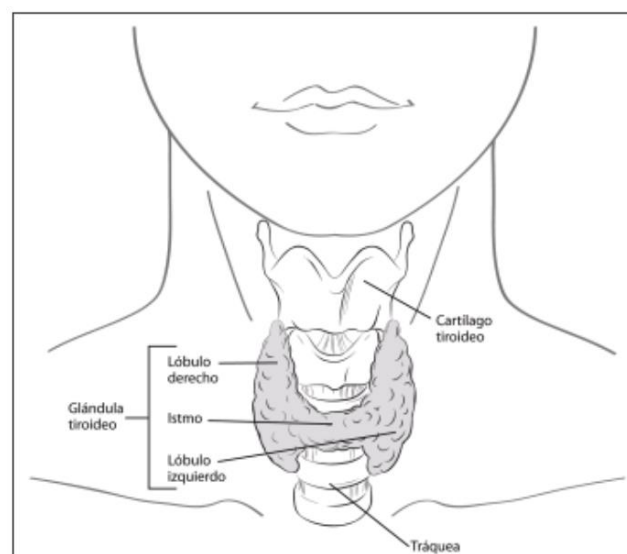
Como se muestra en la figura 2, las células cancerosas que forman parte de un tumor primario pueden valerse del sistema circulatorio para propagarse a otras partes del cuerpo, siendo los lugares más comunes de diseminación el hueso, el hígado y los pulmones. Este proceso se conoce como metástasis. Las células que constituyen la metástasis son células del mismo tipo que las que constituyen el cáncer originario (NIH, 2020).



**Figura 2.** Propagación del cáncer a otras partes del cuerpo (AECC, 2018).

## 1.2 Generalidades del cáncer de tiroides

El tiroides es un tipo de glándula endocrina que se encuentra situada por delante de la tráquea, bajo el cartílago tiroideo. Está constituida por dos lóbulos que se conectan por una zona más estrecha, el istmo (figura 3). Tiene forma característica de mariposa y, en condiciones normales, tiene un pequeño tamaño y no se aprecia con el tacto (AECC, 2018; SAC, 2019).



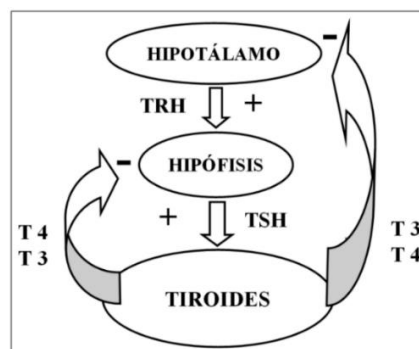
**Figura 3.** Localización y partes del tiroides (SAC, 2019).

Su función es sintetizar hormonas que se encargan de regular el metabolismo y la termogénesis, además de contribuir en el desarrollo de tejidos y órganos. Son imprescindibles en la diferenciación celular y en la formación neurológica del feto y de la infancia (SEOM, 2020).

La glándula tiroidea está formada por dos tipos de células:

- Células foliculares. Sintetizan una proteína llamada tiroglobulina y, a partir de ésta y del yodo captado de la sangre, producen las hormonas tiroideas: triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4). El yodo es obtenido a partir de la dieta y la cantidad diaria necesaria que se debe ingerir, normalmente alcanzada, oscila entre 80 y 200 µg (AECC, 2018).
- Células C o parafoliculares. Sintetizan calcitonina, una hormona peptídica que disminuye los niveles sanguíneos de calcio en caso de hipercalcemia (SAC, 2019).

La liberación de hormonas tiroideas y la formación de células en el tiroides es estimulada por la tirotropina (TSH), una hormona hipofisaria. Como se observa en la figura 4, la secreción de TSH está regulada por los valores plasmáticos de hormonas tiroideas mediante retroalimentación negativa: una cantidad baja hace que la glándula pituitaria produzca más TSH, mientras que una cantidad alta conlleva a una menor producción de TSH (SAC, 2019).



**Figura 4.** Regulación de la secreción de hormonas tiroideas (AECT, 2014).

En la parte posterior del tiroides se localizan las cuatro glándulas paratiroides. Segregan la hormona paratiroidea, cuya función es mantener los valores plasmáticos de calcio normales, por lo que realiza el efecto contrario a la calcitonina (SEOM, 2020).

El cáncer de tiroides es un tipo de neoplasia endocrina en la que se produce la proliferación anormal de las células que constituyen la glándula. En función de la célula que origina el tumor, se producen diferentes tipos de cáncer de tiroides:

#### 1) Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Se produce a partir de las células foliculares, constituye el 90% de todos los tumores tiroideos y es más frecuente en mujeres. Dentro de éste, se encuentran 2 tipos:



- Cáncer papilar de tiroides (CPT). Representa el 80% de las neoplasias tiroideas diagnosticadas y aparece a cualquier edad. Suele presentarse como un único nódulo en uno de los lóbulos y su multiplicación no es rápida. Acostumbra a diseminarse a los ganglios linfáticos cercanos, pero es infrecuente que pase a los vasos sanguíneos.
- Cáncer folicular de tiroides (CFT). Representa el 10% de las neoplasias tiroideas y suele diagnosticarse a edades mayores. Se presenta como uno o múltiples nódulos en la glándula y es más probable que se propague a otros órganos a través de la sangre, preferentemente a hueso y pulmones. El cáncer de células Hürthle es un tipo de cáncer folicular poco común que se suele diagnosticar en edades y estadios más avanzados.

En general, el CDT presenta un buen pronóstico. Por las características comentadas, se puede observar que el cáncer papilar tiene mayor probabilidad de curación que el folicular.

### 2) Cáncer medular de tiroides (CMT)

Se desarrolla a partir de las células C o parafoliculares, constituye el 5% de los tipos histológicos que conforman el cáncer de tiroides y su pronóstico no es tan favorable. Es posible que se disemine a los ganglios linfáticos y a otras partes del cuerpo, como hígado y pulmones. Puede ser de dos tipos: esporádico o familiar. El primero representa el 80% de los CMT, se suele presentar en uno de los lóbulos y es más frecuente en edades avanzadas. El familiar representa el 20% de los CMT, suele afectar a toda la glándula y es más común en edades tempranas.

### 3) Cáncer anaplásico de tiroides (CAT)

Se desarrolla a partir de las células foliculares, constituye aproximadamente el 2% de las neoplasias tiroideas, se diagnostica en edades avanzadas y tiene casi la misma incidencia en ambos sexos. (Patel et al., 2020) Su crecimiento es muy rápido y tiene alta capacidad de propagación a otros órganos, como pulmones, huesos y cerebro. Por tanto, es el tipo de cáncer de tiroides de peor pronóstico.

También existen sarcomas, linfomas y otros tipos de tumores tiroideos, pero son muy poco comunes (SAC, 2019; SEOM, 2020; AECC, 2018).

## 1.2.2 Etiología

El cáncer de tiroides es originado por las mutaciones que se producen en el ADN de sus células, que pueden estar relacionadas con factores hereditarios o adquiridos durante la vida.

La mayoría de estas neoplasias no se deben a cambios genéticos hereditarios. Los tipos histológicos afectados por éstos son el CMT y el CDT. El CMT se puede transmitir a la descendencia si es de tipo familiar o si se presenta neoplasia endocrina múltiple (NEM) (SAC,

2019). En extrañas ocasiones se desarrolla CPT o CFT al presentar alguno de los siguientes síndromes hereditarios: poliposis adenomatosa familiar, enfermedad de Cowden o complejo de Carney tipo I (SAC, 2020).

En general, las personas con cáncer de tiroides no presentan factores de riesgo conocidos, lo que indica que actualmente no se conoce su causa. No obstante, existen situaciones que incrementan el riesgo de padecer la enfermedad. Las principales son:

- La exposición a radiación ionizante en cabeza o cuello con finalidad terapéutica (radioterapia) o debida a catástrofes nucleares. El riesgo aumenta con la dosis administrada y es inversamente proporcional a la edad, de modo que es importante evitar la radiación durante la infancia. Este factor se relaciona sobre todo con CPT.
- La cantidad de yodo que se ingiere en la dieta. La carencia se relaciona con CFT y el exceso con CPT. Este factor depende de la zona geográfica en la que se viva (SEOM, 2020; SAC, 2020).

### **1.2.3 Epidemiología**

El cáncer de tiroides presenta la mayor incidencia y mortalidad de las neoplasias endocrinas. Sin embargo, representa solo el 3% de casos nuevos de cáncer y se sitúa en el noveno puesto a nivel mundial en la actualidad (SEOM, 2021).

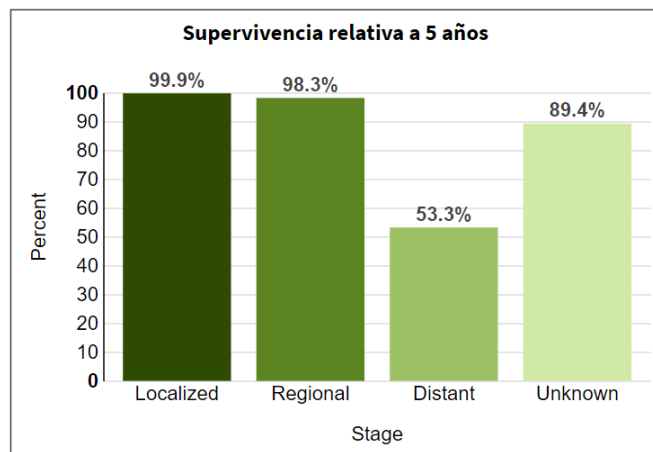
En el año 2020, el país con más casos nuevos diagnosticados fue China al presentar un 37,7% de incidencia, seguido de EE. UU con un 9% (Cancer Today, IARC, 2021).

En los últimos años, la mortalidad asociada al cáncer de tiroides en España no ha variado mucho, pero la incidencia ha crecido por la mejora en los procesos diagnósticos (SEOM, 2020). En el año 2020, la incidencia de España con respecto al resto de Europa fue del 5,8%, siendo el séptimo país del continente con mayor número de casos nuevos (Cancer Today, IARC, 2021). Según los datos recogidos en el informe “Cifras de cáncer en España”, se estima que en 2021 serán diagnosticados 5.431 casos nuevos de cáncer de tiroides en España, de los cuales 1.154 será en hombres y 4.277 en mujeres.

La probabilidad de sufrir este cáncer es mayor en mujeres que en hombres, mientras que la mortalidad en ambos es similar. Esto indica que los hombres tienen menores posibilidades de sobrevivir si se les diagnostica la enfermedad (ASCO, 2021).

La aparición de este cáncer es más común a una edad media y, en comparación con el resto, se caracteriza por ser temprana. No obstante, la mayor mortalidad se recoge en edades más avanzadas (SAC, 2021; SEOM, 2020).

Este cáncer tiene un buen pronóstico, ya que el porcentaje de personas que sobrevive a los 5 años desde su diagnóstico es del 98,3%. Esta supervivencia depende de varios factores, como la etapa de la enfermedad. En la figura 5 se observa que la supervivencia es muy alta en casos localizados o regionales y que disminuye a la mitad en metástasis (SEER, 2021; SEOM, 2020).



**Figura 5.** Porcentaje de supervivencia relativa a 5 años del cáncer de tiroides por etapa entre los años 2014 y 2018 en EE. UU (SEER, 2021).

Otro factor importante en la supervivencia es el tipo histológico de forma que, en caso de metástasis, las tasas de supervivencia a 5 años son de 76% en CPT, 64% en CFT, 38% en CMT y 3% en CAT (ASCO, 2021).

### 1.2.3 Manifestaciones clínicas

El síntoma más característico en cáncer de tiroides es el aumento de volumen de la glándula, de tal manera que se puede observar y palpar (SEOM, 2020). Este incremento de tamaño se denomina bocio y la mayoría de las veces ocurre por desequilibrios hormonales, no por cáncer (SAC, 2019).

Esta situación puede dar lugar a complicaciones en cáncer avanzado, como disfagia o dificultad para tragar, disnea o dificultad para respirar por compresión de las vías respiratorias, cambios en la voz por daño de las cuerdas vocales, tos persistente y dolor en cuello, mandíbula y oído.

Aun así, en la mayoría de los casos no se manifiestan síntomas. Lo más frecuente es que el cáncer sea detectado en exámenes rutinarios de cuello o de manera accidental por la exploración realizada en otras patologías (SEOM, 2020; ASCO, 2019).

### 1.2.4 Estadificación

La estadificación clasifica el cáncer en etapas según su gravedad con el objetivo de conocer su supervivencia y aplicar el mejor tratamiento posible (SAC, 2019).

En el cáncer de tiroides se utiliza el sistema TNM, que determina el estadio del cáncer mediante la valoración del tamaño del tumor (T) y la propagación a ganglios linfáticos adyacentes (N) o a otras partes del cuerpo (M). Las etapas pueden ir desde la una hasta la cuatro (I, II, III y IV) y, dentro de ellas, es posible realizar una subdivisión utilizando letras. En cualquier caso, el aumento de número o letra indica un estadio más avanzado de la enfermedad (AECC, 2018).

Según el tipo de cáncer de tiroides, se obtiene distinta clasificación por etapas:

- Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Como se muestra en la tabla 1, este tipo de cáncer tiene en cuenta la edad para los estadios I y II, puesto que existe menor posibilidad de sobrevivir en edades más avanzadas (SAC, 2019).

En las etapas mencionadas, la supervivencia a los 10 años se encuentra entre el 75 y el 95%, mientras que disminuye al 60% y a menos del 50% para los estadios III y IV, respectivamente (Lorusso et al., 2021).

| Etapa | Edad al momento del diagnóstico | Agrupación por etapas        | Descripción   |
|-------|---------------------------------|------------------------------|---|
| I     | Menores de 55                   | Cualquier T, cualquier N, M0 | Tumor de cualquier tamaño que puede haberse diseminado a ganglios linfáticos cercanos.  |
|       | 55 años o más                   | T1, N0 o NX, M0              | Tumor menos o igual a 2 cm localizado en la glándula.   |
|       | 55 años o más                   | T2, N0 o NX, M0              | Tumor de 2-4 cm localizado en la glándula.  |
| II    | Menores de 55                   | Cualquier T, cualquier N, M1 | Tumor de cualquier tamaño que puede haberse diseminado a ganglios linfáticos cercanos. Se ha diseminado a otros lugares (ganglios linfáticos distantes, órganos internos, huesos).                |
|       | 55 años o más                   | T1, N1, M0                   | Tumor menos o igual a 2 cm localizado en la glándula. Se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos.  |
|       |                                 | T2, N1, M0                   | Tumor de 2-4 cm localizado en la glándula. Se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos.   |
|       | 55 años o más                   | T3a o T3b, cualquier N, M0   | Tumor mayor a 4 cm localizado en la glándula o prolifera en los músculos adyacentes. Puede haberse propagado a ganglios linfáticos cercanos.  |
| III   | 55 años o más                   | T4a, cualquier N, M0         | Tumor de cualquier tamaño que ha proliferado hacia los tejidos cercanos al cuello. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.   |
| IVA   | 55 años o más                   | T4b, cualquier N, M0         | Tumor de cualquier tamaño que ha proliferado hacia la columna vertebral o hacia vasos sanguíneos grandes cercanos. Puede haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos.                    |
| IVB   | 55 años o más                   | Cualquier T, cualquier N, M1 | Tumor de cualquier tamaño que puede o no haberse propagado a ganglios linfáticos cercanos. Se ha diseminado a otros lugares del cuerpo (ganglios linfáticos distantes, órganos internos, huesos). |

**Tabla 1.** Clasificación TNM del CDT (SAC, 2019).

➤ Cáncer medular de tiroides (CMT)

Como se observa en la tabla 2, la edad del paciente no es un componente para tener en cuenta en la clasificación por etapas del CMT (SAC, 2019).

| Etapa | Agrupación por etapas        | Descripción   |
|-------|------------------------------|---|
| I     | T1, N0, M0                   | Tumor menor o igual a 2 cm localizado en la glándula.   |
| II    | T2, N0, M0                   | Tumor de 2-4 cm localizado en la glándula.  |
|       | T3, N0, M0                   | Tumor mayor a 4 cm localizado en la glándula o de cualquier tamaño localizado en el exterior de la glándula sin afectar a estructuras cercanas.   |
| III   | T1, T2 o T3, N1a, M0         | Tumor de cualquier tamaño localizado en el exterior de la glándula sin afectar a estructuras cercanas. Se ha diseminado a ganglios linfáticos de la parte superior del cuello.                            |
| IVA   | T4a, cualquier N, M0         | Tumor de cualquier tamaño localizado en el exterior de la glándula sin afectar a estructuras cercanas. Puede haberse diseminado a ganglios linfáticos cercanos.   |
|       | T1, T2 o T3, N1b, M0         | Tumor de cualquier tamaño localizado en el exterior de la glándula sin afectar a estructuras cercanas. Se ha diseminado a ganglios linfáticos de la parte inferior del cuello.                            |
| IVB   | T4b, cualquier N, M0         | Tumor de cualquier tamaño proliferando hacia vasos sanguíneos grandes cercanos o hacia la columna vertebral. Puede haberse diseminado a ganglios linfáticos cercanos.                                     |
| IVC   | Cualquier T, cualquier N, M1 | Tumor de cualquier tamaño que puede proliferar en estructuras cercanas. Puede haberse diseminado a ganglios linfáticos cercanos. Se ha diseminado a lugares lejanos (pulmones, huesos, hígado o cerebro). |

**Tabla 2.** Clasificación TNM del CMT (SAC, 2019).

➤ Cáncer anaplásico de tiroides (CAT)

Una persona con CAT sobrevive aproximadamente 5-6 meses y solo el 10-15% vive a los dos años desde su diagnóstico. Por este motivo, todas las etapas corresponden a la etapa IV en la clasificación (tabla 3) (Lorusso et al., 2021).

| Etapa | Agrupación por etapas        | Descripción  |
|-------|------------------------------|--|
| IVA   | T1, T2 o T3, N0 o NX, M0     | Tumor de cualquier tamaño localizado en la glándula.   |
|       | T1, T2 o T3a, N1, M0         | Tumor de cualquier tamaño localizado en la glándula. Se ha diseminado a ganglios linfáticos adyacentes.  |
| IVB   | T3b, cualquier N, M0         | Tumor de cualquier tamaño que ha proliferado en los músculos adyacentes. Puede haberse diseminado a ganglios linfáticos cercanos.  |
|       | T4, cualquier N, M0          | Tumor de cualquier tamaño. Ha proliferado hacia tejidos cercanos del cuello, hacia la columna vertebral o hacia vasos sanguíneos grandes cercanos. Puede haberse diseminado a los ganglios linfáticos. |
| IVC   | Cualquier T, cualquier N, M1 | Tumor de cualquier tamaño. Puede haberse diseminado a los ganglios linfáticos cercanos. Se ha diseminado a otros lugares distantes (ganglios linfáticos, órganos internos, hueso).                     |

**Tabla 3.** Clasificación TNM del CAT (SAC, 2019).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica consiste en realizar una descripción actualizada de las terapias que se utilizan en el tratamiento del cáncer de tiroides metastásico, así como de la evidencia científica de su utilidad, atendiendo a los distintos tipos histológicos. El segundo objetivo consiste en proporcionar información sobre los ensayos clínicos que actualmente se encuentran en desarrollo para el cáncer de tiroides metastásico.

## **3. METODOLOGÍA**

Esta revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda de información referida al cáncer de tiroides a partir de sitios web o bases de datos con validez científica.

La información general referente al cáncer de tiroides se ha obtenido de partir de las páginas oficiales de la Sociedad Americana contra el Cáncer (SAC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) o la Asociación Española Contra el Cáncer (AECT). Los datos estadísticos se han obtenido a partir del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y el informe “Cifras del cáncer en España” de la SEOM. Se han realizado también búsquedas en la base de datos *Pubmed* para información relacionada con la supervivencia y factores y características del cáncer de tiroides.

La información acerca del tratamiento del cáncer de tiroides se ha obtenido de la guía clínica NCCN del tratamiento del cáncer de tiroides actualizada a febrero de 2021 (versión 3.2020-February 2, 2021). Se han realizado también búsquedas en la base de datos *Pubmed*, empleando para ello palabras claves como thyroid cancer, metastasis, así como las distintas terapias reflejadas en la guía clínica NCCN.

Para la información sobre las terapias en investigación, se ha realizado la búsqueda de ensayos clínicos actualmente en desarrollo en *Clinicaltrials.gov* y posteriormente se han clasificado los estudios encontrados por tipo histológico.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

El tratamiento que se lleva a cabo en cáncer de tiroides depende del tipo histológico y del estadio de la enfermedad. En etapas localizadas y regionales se utilizan terapias locales, pero si el cáncer se disemina a lugares distantes, se precisa también de terapias sistémicas (NIH, 2021).

A continuación, se explican los tratamientos utilizados en metástasis para los distintos tipos de cáncer de tiroides, que se corresponden con la etapa IVB en CDT y con la IVC en CMT y CAT.

### **4.1 TERAPIAS LOCALES EN CÁNCER DE TIROIDES METASTÁSICO**

El uso de tratamientos locales en metástasis para cáncer de tiroides tiene tanto fines paliativos como terapéuticos, en función de la terapia y del tipo histológico del que se trate.

Las que se utilizan son la cirugía, la radioterapia de haz externo y nuevas terapias de ablación.

**4.1.1 Cirugía.** Se trata del método más antiguo utilizado para tratar el cáncer y consiste en la extracción del tumor mediante intervención quirúrgica. Es el tratamiento de elección en todos los tipos histológicos si la enfermedad está localizada y, en función del tamaño y del número de nódulos, se opta entre la tiroidectomía o extirpación de la glándula tiroidea completa y la lobectomía o extirpación de uno de los lóbulos (SAC, 2019).

En metástasis, los pacientes suelen ser sometidos a tiroidectomía y, si el cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos del cuello, éstos se extraen en el momento de la cirugía. La extirpación total del tiroides requiere la administración diaria y permanente de hormona tiroidea, pero supone una mejora en la detección de recidivas durante el seguimiento posterior al tratamiento, ya que no existe tejido que influya en las pruebas diagnósticas (NIH, 2021).

Los acontecimientos adversos más comunes que presenta la tiroidectomía son: hipotiroidismo, por falta de síntesis de hormonas tiroideas; disfonía transitoria o persistente, por parálisis de las cuerdas vocales; disnea al realizar ejercicio intenso; e hipoparatiroidismo, por extracción no intencionada de las glándulas paratiroides (SEOM, 2020).

En CDT metastásico, la tiroidectomía es el tratamiento básico utilizado previamente a otras terapias. En cambio, una vez que se ha propagado a lugares distantes, este procedimiento no supone una mejora en la supervivencia en CMT, por lo que se prefiere el uso de terapias menos agresivas (Lorusso et al., 2021). Si es resecable, este método forma parte de la terapia estándar en CAT metastásico.

La resección quirúrgica con fines terapéuticos o paliativos de tumores que se han propagado a otras partes del cuerpo, siempre que sea posible y adecuada, está indicada en todos los tipos

histológicos. Tanto esta intervención como la tiroidectomía suelen combinarse con otras terapias locales o sistémicas (Bernet et al., 2021).

**4.1.2 Radioterapia de haz externo (RHE).** Consiste en dirigir la radiación desde el exterior del cuerpo hacia la parte afectada por el cáncer para impedir o enlentecer la proliferación de las células cancerosas. La administración de radiación, llevada a cabo por personal cualificado, se realiza durante varias semanas y se aplica de manera diaria de lunes a viernes, dejando un par de días para la recuperación de las células sanas.

Aunque su aplicación es local, no se consigue la precisión necesaria para no causar daño en los tejidos sanos de alrededor y ocasiona efectos secundarios como disfagia, fatiga, cambios en la voz y en la piel o sequedad de boca (SAC, 2019).

En cáncer de tiroides localizado, la RHE no es frecuente, ya que solo se utiliza si el tumor es irresecable. En metástasis, forma parte de la terapia estándar en CAT; sin embargo, no se encuentra dentro del tratamiento habitual en CDT y CMT. En los tres tipos histológicos está indicada para el control o la paliación de las metástasis a distancia, pero en CDT solo si es refractario a I-131 (Bernet et al., 2021).

### **4.1.3 Nuevas terapias locales**

Las terapias locales de ablación térmica y química han demostrado ser poco invasivas, seguras y eficaces para disminuir el volumen del tumor (Tufano et al., 2021). Las principales son:

- Ablación percutánea con etanol (PEA). Consiste en la administración de etanol mediante una aguja que atraviesa la piel y llega al tumor.
- Crioablación. Consiste en la congelación del tumor con nitrógeno o dióxido de carbono líquido usando un aparato denominado criosonda (NIH, 2020).
- Ablación por radiofrecuencia (RFA). Consiste en la administración de energía térmica para conseguir altas temperaturas y destruir el tejido tumoral (Muhammad et al., 2021).

La ablación está indicada en combinación con I-131 en CDT metastásico y para tratar los síntomas compresivos causados por las metástasis a distancia de este tipo y de CMT. En cáncer localizado o regional, solo está indicada en CDT recurrente (Bernet et al., 2021), y se debe valorar su uso antes de comenzar con terapias sistémicas. Además, aunque la cirugía sea de elección en casos localizados, suponen una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con CDT que presentan riesgos ante la intervención quirúrgica (Muhammad et al., 2021).



## 4.2 TERAPIAS SISTÉMICAS EN CÁNCER DE TIROIDES METASTÁSICO

Las terapias locales no son suficientes en metástasis, por lo que se deben utilizar también terapias sistémicas. Las utilizadas para cáncer de tiroides son la terapia con radioyodo, la terapia hormonal supresora, la quimioterapia, las terapias dirigidas y la inmunoterapia.

**4.2.1 Terapia con radioyodo.** Consiste en la administración de yodo radioactivo (I-131) con el fin de provocar la rotura en el ADN de las células cancerosas tiroideas (SAC, 2020). El I-131 se absorbe con prioridad en el tejido tiroideo normal, de modo que este tratamiento se realiza preferentemente en aquellos pacientes que se han sometido a tiroidectomía para necesitar menores dosis de radiación (SEOM, 2020; NIH, 2021).

Es un radiofármaco con forma de cápsula que debe administrarse por vía oral con suficiente líquido y por personal autorizado. La dosis requerida para tratar la metástasis oscila entre 3.700 y 11.100 MBq (Megabecquerel). Se debe tomar con algún inhibidor de la bomba de protones o antagonista H2 en caso de enfermedad gastrointestinal e ingerir bastante líquido y miccionar con asiduidad para evitar al máximo la radiación en la vejiga (CIMA, 2018).

La TSH estimula la captación de I-131 por las células cancerosas, por lo que esta terapia resulta más eficaz si el paciente presenta altos niveles de TSH en sangre (SAC, 2020). Esto se consigue mediante la suspensión de la terapia hormonal sustitutiva durante al menos un mes de antelación (CIMA, 2018) o mediante la aplicación de tirotropina recombinante humana o rhTSH (Thyrogen®), un polvo para solución inyectable que se administra en el glúteo una vez al día, dos días antes del tratamiento (EMA, 2021). Con el segundo método se necesitan menores dosis de I-131 que con el primero. Además, se recomienda una dieta baja en yodo unas semanas antes de iniciar la terapia con I-131 (NIH, 2021).

La acumulación de I-131 se da únicamente en las células tiroideas, produciéndose poco daño en el resto de ellas. Los efectos adversos más frecuentes incluyen: sensación de malestar general, sialoadenitis, sequedad ocular y nasal, náuseas, pérdida de apetito, trastorno del sentido del olfato y del gusto. A largo plazo pueden aparecer segundas neoplasias, como leucemias, y provocar problemas de fertilidad tanto en mujeres como en hombres (SAC, 2020).

Esta terapia no se utiliza en CMT y CAT, ya que las células cancerosas de estos tipos histológicos no son capaces de absorber yodo (SAC, 2020). Sin embargo, tras la tiroidectomía, la administración de I-131 se usa tanto en CDT localizado como metastásico. En los casos localizados, se busca la eliminación del tejido que haya podido quedar tras la cirugía en aquellos pacientes con riesgo intermedio o alto de recidivas (SEOM, 2019). En metástasis es el tratamiento de elección (Bernet et al., 2021), pero las células cancerosas suelen perder la sensibilidad a I-131, de manera se requieren otras alternativas terapéuticas (SEOM, 2019).

**4.2.2 Terapia hormonal supresora.** Consiste en la administración de altas dosis de levotiroxina sintética en aquellos pacientes sometidos previamente a tiroidectomía (NIH, 2021). Se utiliza para suprimir la síntesis de TSH, ya que esta hormona puede promover la multiplicación de células cancerosas en el tiroides. El objetivo de esta terapia es disminuir la aparición de recidivas tras la cirugía (SEOM, 2020; SAC, 2019).

La levotiroxina sintética (Eutirox®) tiene forma de comprimido y su dosis recomendada como terapia de supresión se encuentra entre 75 y 300 µg diarios, dependiendo del riesgo de recurrencia y de la morbilidad asociada al paciente. Su administración es oral y, debido a que tiene difícil absorción, se recomienda tomar media hora antes del desayuno con un poco de agua (CIMA, 2020; NIH, 2021).

Las reacciones adversas que presenta son consecuencia del aumento del metabolismo y son: hiperactividad cardíaca, miastenia, insomnio y nerviosismo. Debido a que provoca una pérdida de masa ósea, puede dar lugar a osteoporosis a largo plazo (SAC, 2020).

Está indicado en CDT localizado y metastásico, tanto susceptible como refractario a I-131 (Bernet et al., 2021). En casos localizados, esta terapia se utiliza en pacientes con riesgo intermedio o alto de recidivas y, aunque no demuestra una mejora en la supervivencia general, sí lo hace en la SLP (NIH, 2021).

### **4.2.3 Quimioterapia**

Es una terapia sistémica en la que se utilizan fármacos que actúan sobre el ciclo celular para bloquear la multiplicación de las células cancerosas. En la actualidad, es uno de los tratamientos más utilizados contra el cáncer y su objetivo, en función del estado de la enfermedad, puede ser: la curación, la paliación o mantener bajo control el cáncer (SAC, 2019; SEOM, 2019).

Los efectos adversos se deben a que los fármacos también dañan a las células sanas, siendo las más afectadas aquellas que se dividen con mayor velocidad, como las que revisten boca y tubo digestivo, las de la médula ósea y las de los folículos pilosos. Por ello, algunos de sus síntomas más frecuentes son cansancio, caída de pelo, náuseas y vómitos, pérdida de apetito o aftas bucales (AECC, 2018; SAC, 2019). La administración de quimioterápicos se realiza en forma de ciclo, es decir, alternando periodos de tratamiento con descansos, para que las células sanas se recuperen del efecto en ellas provocado (AECC, 2019).

Los quimioterápicos usados en cáncer de tiroides, de administración intravenosa y en monoterapia o en combinación con otros, son Doxorrubicina, Cisplatino y Paclitaxel,

**Doxorrubicina (Farmiblastina®).** Se trata de un antibiótico tumoral perteneciente a la familia de las antraciclinas que procede de la bacteria *Streptomyces peucetius*. Inhibe la síntesis de ADN mediante un triple mecanismo de acción: se intercala en el ADN, inhibe a la enzima topoisomerasa II y forma radicales libres de oxígeno en combinación con hierro.

Se encuentra en forma de polvo para solución inyectable y presenta un color rojizo. Se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos (mama, ovario, pulmón) y hematológicos (leucemias y linfomas). La dosis recomendada es de 60 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas o de 20 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (Bernet et al., 2021; CIMA, 2020).

Entre sus efectos secundarios se encuentran: náuseas y vómitos, alopecia, llagas orales, mielosupresión, aumento del riesgo de segunda neoplasia y cardiotoxicidad. Este último es el más grave, depende de la dosis y es el motivo por el que el fármaco solo se utiliza a corto plazo (Johnson-Arbor and Dubey, 2020).

**Cisplatino (PlatiCept®).** Se trata de una sustancia basada en platino con propiedades citotóxicas cuyo mecanismo de acción se basa en la unión covalente del átomo de platino al ADN mediante puentes inter o intracatenarios.

Se encuentra en forma de solución salina estéril y se utiliza en una gran variedad de tumores sólidos (ovario, vejiga, testicular, pulmón, cuello uterino, cabeza, cuello) (CIMA, 2018). La dosis recomendada es de 30-40 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (Bernet et al., 2021). Sus reacciones adversas más destacadas son nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad (Ghosh, 2019).

**Paclitaxel (Abraxane®).** Se trata de un alcaloide cuyo mecanismo de acción se basa en la estabilización de microtúbulos mediante su unión a éstos, impidiendo la despolimerización y la mitosis y dando lugar a la apoptosis de la célula (Alqahtani et al., 2019).

Es una solución incolora ampliamente utilizada en tumores sólidos, entre los que se encuentran el cáncer de endometrio y el de mama. En combinación con carboplatino, es el tratamiento de primera línea en cáncer de ovario (Vademecum, 2016). La dosis recomendada es de 30–60 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (Bernet et al., 2021).

Su efecto adverso más grave es la neurotoxicidad y también puede producir alopecia, miopatía, hipersensibilidad y hepatotoxicidad (Alqahtani et al., 2019).

La quimioterapia se encuentra relegada a un segundo plano en las terapias sistémicas de todos los tipos de cáncer de tiroides, ya que sus opciones terapéuticas presentan baja eficacia, graves efectos adversos y desarrollo de resistencias. Por ello, solo se utiliza en enfermedad metastásica que sea progresiva y/o sintomática y si otros tratamientos o ensayos clínicos no han sido suficientes o no son apropiados (SEOM, 2019; Bernet et al., 2021).

Con respecto al CMT, se utiliza doxorubicina junto con estreptozocina alternada con fluorouracilo y dacarbacina. También se puede utilizar fluorouracilo y dacarbacina alternado con fluorouracilo y estreptozocina. Ambas alternativas presentan las mismas características de eficacia y seguridad, por lo que no existe preferencia de uso entre ellas (Bernet et al., 2021).

El tipo histológico de cáncer de tiroides que más alternativas terapéuticas tiene de quimioterapia es el CAT metastásico. La doxorubicina está indicada en monoterapia y junto a docetaxel, cuya pauta posológica sería de 60 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina cada 3-4 semanas o, semanalmente, 20 mg/m<sup>2</sup> de cada uno. El uso de esta asociación sobre la monoterapia está justificado porque presenta resultados más similares en sus ensayos clínicos (Bernet et al., 2021). El cisplatino está indicado en monoterapia y el paclitaxel, en monoterapia y en combinación con carboplatino, con dosis semanales de 50 mg/m<sup>2</sup> y un área bajo la curva de 2, respectivamente. Esta asociación tiene ensayos de mejor calidad y sus resultados tienen menor variación que los de monoterapia (Bernet et al., 2021). El tratamiento con paclitaxel se completa la mayoría de las veces, ya que los efectos adversos no provocan su interrupción (de Leo et al., 2020).

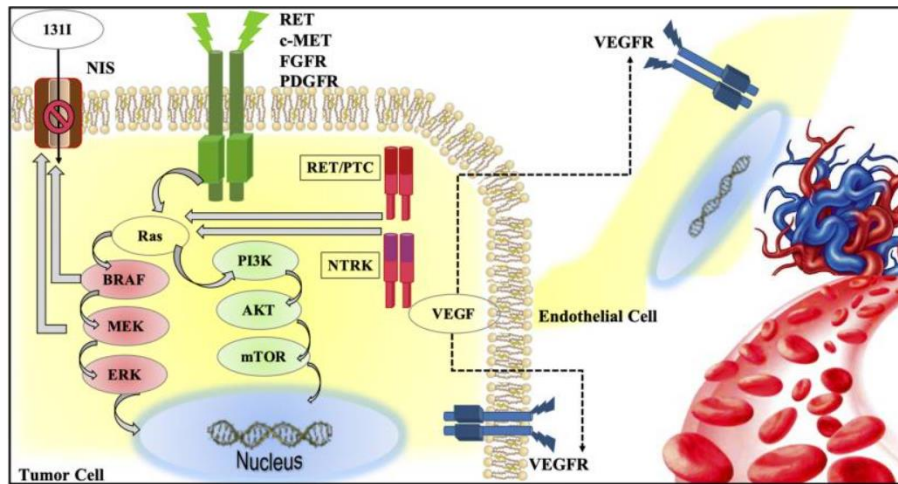
El uso de agentes quimioterápicos en combinación con RHE tras la cirugía en CAT metastásico supone, según varios estudios, una mejora en la SLP en comparación con el uso solo de quimioterapia (Salehian et al., 2019).

La falta de eficacia y los graves efectos adversos producidos por la quimioterapia provocaron la búsqueda de otras terapias sistémicas, descritas a continuación (AECC, 2018).

#### **4.2.4 Fármacos biológicos o terapias dirigidas.**

Es una nueva terapia sistémica englobada por un conjunto de medicamentos que actúan específicamente sobre los cambios celulares que provoca el cáncer. Debido a que es selectiva de células tumorales, genera efectos secundarios tolerables y suelen desaparecer al finalizar el tratamiento. No obstante, esta terapia no es tan perfecta como parece, ya que no se conocen demasiados procesos o fármacos característicos de las células cancerígenas. Además, algunos de los tumores son capaces de generar resistencia a estos medicamentos mediante la búsqueda de otras vías para multiplicarse (SEOM, 2019; NIH, 2018).

Esta terapia resulta ser la mejor elección para tratar el cáncer de tiroides avanzado o metastásico (Lorusso et al., 2021) y los medicamentos que se utilizan se denominan inhibidores de proteínas tirosina-quinasa (figura 6). Son moléculas pequeñas con capacidad de entrar en la célula para actuar sobre los receptores de tirosina quinasa y bloquear la cascada de señalización responsable de la proliferación anormal (SAC, 2020).



**Figura 6.** Receptores tirosina quinasa responsables de la activación de las vías intracelulares MAPK y PI3K en el cáncer de tiroides (Lorusso et al., 2021).

Se trata de fármacos que se administran vía oral hasta la progresión de la enfermedad o hasta que las toxicidades superan a los beneficios (CIMA, 2020). Su administración ha demostrado eficacia en lo que se refiere a mayor periodo de tiempo sin que empeore la enfermedad en el paciente, pero no se sabe con seguridad si también proporciona beneficio en cuanto a supervivencia general (Fukuda and Takahashi, 2021).

Existen varios tipos de inhibidores de tirosina quinasa y, los que están indicados para tratar cáncer de tiroides son inhibidores de multikinásas, de los genes BRAF y MEK, RET y NTRK y de la proteína mTOR (SAC, 2020). Por tanto, es importante realizar pruebas moleculares previas y conocer el tipo de mutación genética y la carga mutacional del tumor con el fin de elegir el mejor tratamiento posible (Bernet et al., 2021).

### 1) Inhibidores de multikinásas

Se caracterizan por afectar a múltiples quinásas. Tienen efecto antitumoral debido a que inhiben la proliferación celular y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (SAC, 2020).

Según el momento de su autorización, los fármacos pertenecientes a este grupo son sorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, sunitinib y pazopanib.

**Sorafenib (Nexavar®).** Es un inhibidor de RAF y MEK (vía MAPK) que es activo contra los receptores VEGFR2 y VEGFR3, PDGFR, KIT, RET/PTC (de Leo et al., 2020).

Fue aprobado por la FDA en 2013 y por la EMA en 2014 para el CDT refractario a I-131, convirtiéndose en la primera molécula de este tipo desarrollada con actividad para cáncer de tiroides. También está indicado en cáncer hepatocelular y renal avanzado (SEOM, 2019; White and Cohen, 2015).

La dosis diaria recomendada es de 800 mg, repartidos en dos tomas. Por tanto, como el fármaco está disponible en forma de comprimido de 200 mg, se deben tomar 2 cada vez sin ingerir alimentos o que éstos sean bajos en grasa (Vademecum, 2019).

La eficacia de sorafenib para tratar el CDT y CMT fue demostrada en ensayos en los que se comparó con un grupo placebo. En CDT, se observó que la SLP en el grupo de sorafenib (10,8 meses) era significativamente superior que en el placebo (5,8 meses) (Lorusso et al., 2021). En CMT, se obtuvo una SLP de 12,4 meses en el grupo de sorafenib frente a 11,2 meses en el grupo control (Efstathiadou et al., 2021).

Las reacciones adversas más habituales son gastrointestinales (diarrea, pérdida de peso) y dermatológicas, como erupciones cutáneas y eritrodisestesia palmoplantar (dolor, enrojecimiento, hinchazón y formación de callosidades y ampollas en las palmas de manos y pies) hasta en el 75% de los pacientes (SEOM, 2019). Además, también son comunes la fatiga y el aumento de la presión arterial (Lorusso et al., 2021).

Se utiliza en monoterapia en CDT metastásico refractario a I-131. También en CMT metastásico si la enfermedad es sintomática y/o progresa tras utilizar las terapias sistémicas de primera línea o los ensayos clínicos (Bernet et al., 2021).

**Lenvatinib (Lenvima®).** Es un inhibidor de proteínas quinasas como VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, PDGFR $\alpha$ , KIT y RET (de Leo et al., 2020). Fue aprobado en 2015 tanto por la FDA como por la EMA para CDT refractario a I-131 (de la Fouchardiere, 2016). También se utiliza en cáncer hepatocelular y renal avanzado (Padda y Parmar, 2021).

Se trata de una cápsula y tiene como recomendada una toma diaria de 24 mg, aproximadamente sobre la misma hora (Vademecum, 2021).

La eficacia de Lenvatinib para el CDT fue demostrada en un ensayo en el que se comparó con un grupo placebo. Se observó que los pacientes sometidos a tratamiento con el fármaco vivieron sin que su enfermedad se agravara durante 18,3 meses frente a 3,6 meses en el grupo placebo (Fukuda and Takahashi, 2021). En un ensayo realizado con pacientes que presentaban CMT metastásico, se obtuvo una SLP de 9,0 meses (Schlumberger et al., 2016).

Las reacciones adversas más comunes son hipertensión, diarrea, fatiga, proteinuria, pérdida de peso, náuseas y síndrome mano-pie (Lorusso et al., 2021).

Se utiliza en CDT metastásico refractario a I-131. También está indicado en CMT y CAT metastásico progresivo y/o sintomático si sus terapias sistémicas de elección no son adecuadas o efectivas (Bernet et al., 2021).

Tanto sorafenib como lenvatinib están indicados para CDT refractario a I-131, pero lenvatinib es el de elección debido a que presenta una SLP mayor y un perfil de efectos adversos similar a sorafenib (Bernet et al., 2021).

**Vandetanib (Caprelsa®).** Es un inhibidor de varias proteínas tirosina quinasa que actúa principalmente sobre VEGFR-2, VEGFR3, EGFR, KIT y RET. Fue aprobado por la FDA en 2011 y por la EMA en 2013, constituyendo el primer inhibidor de tirosina quinasa en estar indicado para el CMT metastásico en adultos (Lorusso et al., 2021). Actualmente, su uso también está autorizado en mayores de 5 años (CIMA, 2020).

Se trata de un comprimido de 300 mg de administración oral y diaria en adultos. En pacientes pediátricos hay que tener en cuenta la superficie corporal para calcular la dosis, la cual nunca debe superar los 200 mg diarios. Si el paciente presentara problemas de deglución, se puede administrar el líquido obtenido de disolver en agua el comprimido, bien vía oral o bien mediante sonda nasogástrica o gastrostomía (Vademecum, 2019).

La eficacia de vandetanib en adultos fue comprobada mediante su comparación con un grupo placebo. El ensayo demostró una SLP superior en los pacientes sometidos a tratamiento (30,5 meses) con respecto al placebo (19,3 meses) (Lorusso et al., 2021). Su eficacia en niños de entre 9 y 17 años se evidenció en un segundo estudio en el que se obtuvo como resultado una SLP de 46 meses en los pacientes tratados (EMA, 2021).

Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, erupciones cutáneas, náuseas e hipertensión (Lorusso et al., 2021). En algunas ocasiones puede causar alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT) (SAC, 2020).

**Cabozantinib (Cometriq®).** Es otro inhibidor de la tirosina quinasa con acción sobre los receptores MET, VEGFR2 y RET. Fue aprobado para el CMT progresivo irsecable, localmente avanzado o metastásico en 2012 por la FDA y en 2014 por la EMA (Lorusso et al., 2021). Actualmente, no se encuentra comercializado en España y no es intercambiable con Cometyx® comprimidos (Cabozantinib) por no ser bioequivalente, el cual está indicado en cáncer renal y hepatocelular (CIMA, 2020).

Se encuentra en forma de cápsula de dos colores distintos: naranja, de 80 mg y gris, de 20 mg. Su administración es oral y la dosis recomendada es de 140 mg al día, de manera que se toman una naranja y tres grises, siempre sin ingerir alimentos dos horas antes y una hora después. Es habitual la interrupción del tratamiento o el ajuste de dosis por aparición de reacciones adversas (CIMA, 2020).

La eficacia de cabozantinib fue evaluada en un ensayo en el que se comparó su administración en un grupo de pacientes con un grupo placebo. Se expuso una mayor SLP en los pacientes tratados (11,2 meses frente a 4,0 meses) (Lorusso et al., 2021).

La mayor parte de efectos secundarios suelen presentarse al iniciar el tratamiento (CIMA, 2020), siendo los más frecuentes: problemas hepáticos, diarrea, síndrome palmoplantar, pérdida de peso, náuseas, fatiga e hipertensión arterial (SAC, 2020). En pocas ocasiones puede cursar con hemorragias, perforación intestinal, trombosis y alteraciones del ECG (SEOM, 2019).

Vandetanib y cabozantinib están indicados en CDT metastásico refractario a I-131 si las terapias de primera línea o los ensayos clínicos no han dado resultado. En CMT metastásico asintomático, se utilizan si el tumor progresa estructuralmente y la resección no es una opción, mientras que en los casos sintomáticos y progresivos son de primera línea y se obtiene beneficio tanto en CMT esporádico como familiar.

Vandetanib presenta mayor SLP y mayor seguridad con respecto a efectos adversos que Cabozantinib, por lo que es el de elección en CMT metastásico.

Los siguientes inhibidores de tirosina quinasa no están autorizados por la EMA en cáncer de tiroides metastásico, pero están indicados si las terapias sistémicas de primera elección o los ensayos clínicos no son eficaces o apropiados (Bernet et al., 2021).

**Axitinib (Inlyta®).** Es un inhibidor selectivo de VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3 y en menor medida de PDGFR $\beta$  y KIT (de Leo et al., 2020). Está indicado en CDT metastásico refractario a I-131 como tratamiento de segunda línea (Bernet et al., 2021).

**Sunitinib (Sutent®).** Es un inhibidor de proteínas quinasa como RET, VEGFR2, PDGFR y KIT. En un ensayo clínico de fase II en el que participaron pacientes con CMT y CDT metastásicos, se obtuvo una SLP de 16,5 y 13,1 meses, respectivamente (Ferrari et al., 2020). Se utiliza en CDT metastásico refractario a I-131 y en CMT metastásico como tratamiento de segunda línea (Bernet et al., 2021).

**Pazopanib (Votrient®).** Es un inhibidor de las proteínas quinasa VEGFR, PDGFR y KIT (de Leo et al., 2020). En un ensayo clínico de fase II realizado a pacientes con CMT metastásico, se obtuvo una SLP de 9,4 meses (Milling et al., 2018). Se utiliza en CDT metastásico refractario a I-131 y en CMT metastásico como tratamiento de segunda línea (Bernet et al., 2021).

Las SLP de los fármacos Sorafenib, Lenvatinib, Sunitinib y Pazopanib son inferiores a las de Cabozantinib y Vandetanib, lo que justifica que sean terapias sistemáticas de segunda línea para CMT metastásico. Con respecto al CDT metastásico, no existen suficientes estudios de axitinib y



pazopanib como para compararlos con los tratamientos de elección, por lo que están relegados a segunda línea de tratamiento (Jerkovich et al., 2019).

## **2) Inhibidores de BRAF y MEK**

La mutación del gen BRAF, denominada BRAFV600, es exclusiva del CPT y del CAT, presentándose sobre el 45% de pacientes con CPT y en el 25% de los CAT. Está asociada a tumores más agresivos y a una peor progresión de la enfermedad (Fallahi et al., 2020). Los fármacos pertenecientes a este grupo son dabrafenib, trametinib y vemurafenib.

**Asociación Dabrafenib (Tafinlar®) / Trametinib (Mekinist®).** Ambos son inhibidores de proteína quinasa: dabrafenib inhibe de manera selectiva a BRAF, mientras que trametinib actúa contra MEK1 y MEK2. Esta asociación fue aprobada por la FDA en 2018 para el tratamiento de CAT con mutación BRAFV600, irsecable, localmente avanzado o metastásico (Arikan et al., 2021). Sin embargo, para este uso no está autorizado por la EMA. También está indicada para cáncer de pulmón y melanoma con dicha mutación (EMA, 2021).

Dabrafenib, con forma de cápsula, tiene como recomendada una dosis de 150 mg cada 12 horas y, de trametinib, con forma de comprimido, se toman 2 mg una vez al día (Vademecum, 2021).

La eficacia de dabrafenib/trametinib fue demostrada en estudios de pacientes que presentaban CAT con la mutación BRAFV600E. Esta asociación fue aprobada por un estudio en el que se obtuvo respuesta en el 60% de los pacientes y su duración fue de 6 meses en el 64% de ellos. En otro estudio que incluyó a pacientes que previamente habían sido tratados con radio o quimioterapia o habían sido sometidos a cirugía, la tasa de respuesta objetiva fue del 73% y la SLP del 79% (Lorusso et al., 2021; FDA, 2020).

Las reacciones cutáneas, cefalea, náuseas, fotosensibilidad, diarrea, fatiga, mialgia, artralgia y aumento de la presión arterial son algunos de los efectos adversos más comunes que presenta esta asociación. Entre los graves y menos frecuentes se encuentran la hiperglucemia, arritmias y daños hepáticos, renales o pulmonares (SAC, 2020).

Esta asociación forma parte de la terapia estándar indicada en CAT metastásico y se utiliza si el paciente presenta dicha mutación.

**Vemurafenib (Zelboraf®).** Es un inhibidor selectivo de BRAF cuyo uso no está autorizado por la EMA en cáncer de tiroides. Dabrafenib en monoterapia y vemurafenib se utilizan en CDT metastásico refractario a I-131, si las terapias de primera línea o los ensayos clínicos no han dado resultado (Bernet et al., 2021). Ambos fármacos han demostrado favorecer la captación de I-131 en CDT metastásico refractario, por lo que se utilizan en ese caso (Lorusso et al., 2021).

### 3) Inhibidores de NTRK

La fusión del gen NTRK ocurre en pocas ocasiones y no se suele presentar con otras mutaciones (Lorusso et al., 2021). Este reordenamiento es responsable de la multiplicación anómala de la célula en CAT y CDT (Fukuda and Takahashi, 2021).

Según el momento de su autorización, los fármacos de este grupo son larotrectinib y entrectinib.

**Larotrectinib (Vitrakvi®).** Es un inhibidor potente y selectivo de las proteínas NTRKA, NTRKB y NTRKC. Fue aprobado por la FDA en 2018 y, el primer fármaco por la EMA, en 2019, para aquellos tumores sólidos que presentan una fusión del gen NTRK positiva tanto en adultos como en pacientes pediátricos (Lorusso et al., 2021). Sin embargo, actualmente no se encuentra comercializado en España.

El fármaco puede tener forma de cápsula o de solución. En adultos, la dosis que se recomienda es de 100 mg cada 12 horas, mientras que en pacientes pediátricos se debe tener en cuenta la superficie corporal y es de dos dosis diarias de 100 mg/m<sup>2</sup> (CIMA, 2020).

La eficacia de Larotrectinib fue comprobada en tres estudios donde participaron pacientes que tenían cáncer de tiroides con fusión del gen NTRK. En ellos, más de la mitad de los pacientes tratados mostraron una reducción del tamaño del tumor, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 75% y la duración de esta respuesta fue entre 6 a 12 meses, obteniendo aproximadamente un 80% de tasa de SLP al año (EMA, 2021; FDA, 2018; Lorusso et al., 2021).

Los efectos adversos que más se manifiestan en las personas que toman este fármaco son fatiga, mareos, náuseas y vómitos, diarrea y estreñimiento. Entre los más graves se encuentran los problemas hepáticos, cardíacos y neurológicos (SAC, 2020).

**Entrectinib (Rozlytrek®).** Es un inhibidor de las proteínas NTRKA, NTRKB, NTRKC, ROS1 y ALK. Fue aprobado por la FDA en 2019 y por la EMA en 2020 para aquellos tumores sólidos con fusión positiva del gen NTRK y para el cáncer de pulmón con mutación ROS1 positiva, en adultos y niños mayores de 12 años (Ardini and Siena, 2020). Según la EMA, su uso está contraindicado después de utilizar otro fármaco con el mismo mecanismo de acción (EMA, 2020). Actualmente no se encuentra comercializado en España (CIMA, 2020).

Se encuentra en forma de cápsula. En adultos, se recomienda la toma de 600 mg diarios y, en niños mayores de 12 años, como en algunos de los fármacos anteriores, hay que tener en cuenta el peso y la altura, siendo 300 mg/m<sup>2</sup> la dosis recomendada para esta población (CIMA, 2020).

La eficacia del Entrectinib fue demostrada en estudios con pacientes que presentaban fusión en el gen NTRK. En ellos, el tamaño del tumor se redujo en más de la mitad de los pacientes y se

controló durante 6 meses en la mayoría de los pacientes, obteniendo una media de duración de la respuesta de casi 13 meses (EMA, 2020; FDA, 2019).

Las reacciones adversas más comunes que suele presentar este fármaco son cansancio, diarrea y estreñimiento, náuseas y vómitos, mareos, trastornos renales y cognitivos. Entre los más graves, pero menos frecuentes, se encuentran la dificultad para respirar, infección en los pulmones, así como acumulación de líquido en la pleura (EMA, 2020).

Ambos fármacos se utilizan en CDT metastásico refractario a I-131 y en CAT con fusión NTRK positiva como tratamiento sistémico de primera línea. En sus estudios han demostrado tener eficacia parecida; sin embargo, Larotrectinib es el de elección en los dos tipos de cáncer de tiroides mencionados por tener ensayos clínicos de mejor calidad y por presentar más seguridad en el perfil de efectos adversos, respectivamente (Bernet et al., 2021).

#### **4) Inhibidores de RET**

La mutación del gen RET se puede dar en todos los tipos de cáncer de tiroides, aunque mayoritariamente se encuentra en CMT (SAC, 2020). Se cree que este reordenamiento es el causante de la formación inicial del tumor en los distintos tipos histológicos de cáncer de tiroides (Fallahi et al., 2020).

Según la fecha de su autorización, los fármacos de este grupo son selpercatinib y pralsetinib.

**Selpercatinib (Retevmo®).** Es un inhibidor de tirosina quinasa selectivo de la proteína RET. Fue aprobado por la FDA en 2020 y por la EMA en 2021 para cáncer de tiroides metastásico en adultos y CMT avanzado en mayores de 12 años, convirtiéndose así en el primer fármaco indicado en pacientes que presentan mutación RET positiva. También se utiliza para tratar el cáncer de pulmón en adultos que presentan esta mutación (Choudhury and Drilon, 2020).

El fármaco se presenta en forma de cápsula y la dosis que se recomienda es de 160 mg dos veces al día. En el supuesto de que el paciente tenga un peso inferior a 50 kg, la dosis recomendada pasa a ser de 120 mg, también dos veces al día (EMA, 2021).

La eficacia del selpercatinib ha sido evaluada para el cáncer de tiroides metastásico con fusión RET positiva. En los estudios realizados para CMT, se tuvieron en cuenta a pacientes que habían sido tratados primero con cabozantinib, vandetanib o con ambos y a pacientes sin tratamiento previo. Se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 69% y una SLP de 12 meses para el 82% de pacientes del primer grupo y, en el segundo, se obtuvo respuesta en el 73% de los pacientes, la cual duró 12 meses para el 92% de ellos.

Para evaluar la eficacia de selpercatinib en CDT metastásico refractario a I-131, se incluyeron en un estudio a pacientes que recibieron con anterioridad tratamiento con sorafenib, lenvatinib o con ambos y a pacientes que no tuvieron tratamiento previo. En el primero de los casos, la tasa de respuesta objetiva fue del 79% y la SLP fue del 64%, es decir, 6 meses o más. En los que no fueron tratados, se obtuvo respuesta en el 75% de los pacientes y la SLP no varió con respecto al grupo tratado (Lorusso et al., 2021; EMA, 2021; FDA, 2020).

Los efectos adversos más habituales que presenta la utilización del medicamento son: hipertensión, diarrea, cansancio, diarrea y estreñimiento, sequedad de boca e hinchazón en manos y pies por retención de líquido. Entre los más graves se encuentran los trastornos hepáticos, la alteración del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT), disminución de glóbulos blancos y hemorragia (SAC, 2020).

**Pralsetinib (Gavreto®).** Es un inhibidor de tirosina quinasa selectivo de la proteína RET. Fue aprobado por la FDA a finales de 2020 para el tratamiento de adultos y mayores de 12 años que presentan cáncer de tiroides metastásico o CMT avanzado con alteración oncogénica de RET positiva. También está aprobado por esta agencia reguladora para el cáncer de pulmón con fusión de RET positiva (FDA, 2020). Actualmente, no está autorizado por la EMA para ninguna de las indicaciones anteriores (Lorusso et al., 2021).

Está disponible en forma de cápsula y se recomienda, tanto para adultos como para mayores de 12 años, la toma de 400 mg diarios del fármaco sin alimentos.

La eficacia del pralsetinib fue evaluada de la misma forma que la de selpercatinib. En el caso de pacientes con CMT con fusión RET positiva, la tasa de respuesta en los pacientes que anteriormente fueron tratados con cabozantinib, vandetanib o con ambos fue del 60% y del 66% en los no tratados. La SLP fue de 6 meses o más para el 79% de los pacientes tratados y para el 84% de los no tratados. Con respecto al CDT con mutación RET refractario a I-131, la tasa de respuesta fue del 89% durante 6 meses o más (Lorusso et al., 2021; FDA, 2020).

Los efectos adversos son similares al selpercatinib (SAC, 2020). Los más comunes son: hipertensión, estreñimiento, diarrea y cansancio (FDA, 2020).

Selpercatinib y pralsetinib se utilizan en CDT metastásico refractario a I-131 en pacientes con fusión RET positiva. También se utilizan en CAT metastásico y en CMT metastásico progresivo, sintomático o asintomático en pacientes con dicha mutación (Bernet et al., 2021).

Ambos fármacos tienen un perfil de efectos adversos parecido; no obstante, en CDT, pralsetinib es el de elección por presentar una tasa de respuesta objetiva mayor mientras que, en CMT, el de elección es selpercatinib por tener mayor SLP (Bernet et al., 2021).

## 5) Inhibidores de mTOR

La proteína mTOR forma parte de la vía intracelular PI3K y tiene como función controlar la multiplicación celular. Su activación impide la apoptosis, originando células cancerosas (SEOM, 2019). El siguiente fármaco es un inhibidor de esta proteína y es el único indicado en cáncer de tiroides en la actualidad.

**Everolimus (Afinitor®).** Se utiliza como tratamiento de segunda línea en CDT metastásico refractario a I-131 (Bernet et al., 2021). En un ensayo de fase II realizado a pacientes con cáncer de tiroides de todos los tipos histológicos, se obtuvo una SLP de 12,6 meses para CDT metastásico refractario a I-131 y un perfil de efectos adversos bajo (Hanna et al., 2018).

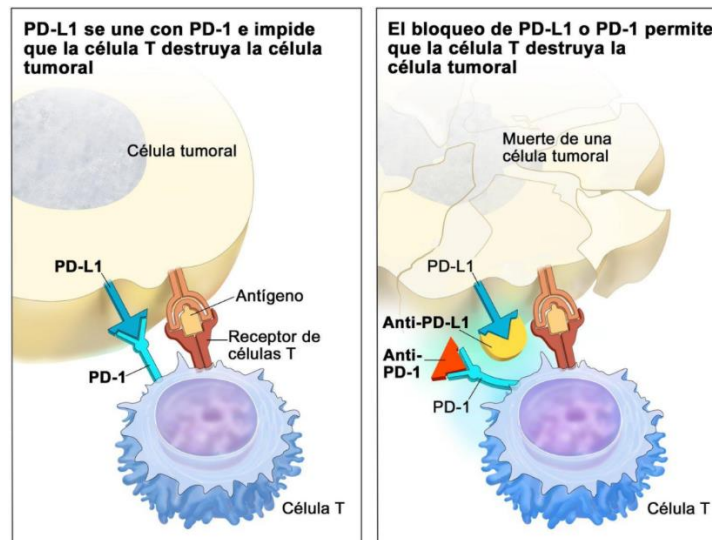
### 4.2.5 Inmunoterapia

La inmunoterapia es una terapia sistémica que, encuadrada dentro de las terapias dirigidas, se encarga de potenciar al sistema inmunitario en su lucha para destruir el cáncer (NIH, 2019). La memoria inmunitaria, una de las propiedades más importantes de este sistema, permite que el efecto del tratamiento se prolongue en el tiempo y derive en una mayor supervivencia. Es de esperar que esta terapia no presente reacciones adversas relevantes; no obstante, la estimulación del sistema inmune puede provocar una alteración en su percepción sobre lo propio y lo desconocido, ocasionando daño en células sanas del cuerpo (autoinmunidad) o manifestando enfermedades autoinmunes latentes. Los efectos secundarios se suelen presentar en más del 50% de los pacientes, siendo los más frecuentes los dermatológicos, la alteración hormonal, diarrea, hepatitis y neumonitis (SEOM, 2019).

Existen varios tipos de inmunoterapia utilizadas para tratar el cáncer. Su forma de administración puede ser intravenosa, oral, tópica o intravesical y su frecuencia puede ser diaria, semanal, mensual o en forma de ciclos (NIH, 2019).

Los puntos de control inmunológico diferencian a las células anormales de las sanas y evitan que la respuesta del sistema inmune destruya a estas últimas. PD-1 y PD-L1 son proteínas de puntos de control que se encuentran en la superficie de las células T y de células normales, respectivamente. Su unión impide que el linfocito T actúe contra la célula sana.

Las células cancerosas son capaces de expresar en su superficie la proteína PD-L1, inactivando de esta manera la respuesta inmunitaria contra ellas. Los inhibidores de puntos de control inmunológico (agentes anti-PD1 y anti-PDL1) imposibilitan el acoplamiento de PD-1 a PD-L1 y restauran la actividad del sistema inmunitario, permitiendo la destrucción de la célula tumoral (figura 7) (NIH, 2019; SEOM, 2019; SAC, 2019).



**Figura 7.** Estrategia de una célula cancerosa para evitar la respuesta inmunitaria comparada con su destrucción al utilizar inhibidores de puntos de control inmunológico (NIH, 2019).

Actualmente, contra el cáncer de tiroides solo está indicado el uso de un inhibidor de PD-1. **Pembrolizumab (Keytruda®)**. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa de manera selectiva sobre el receptor de muerte programada (PD-1) e impide la unión con su ligando (PD-L1), posibilitando la respuesta inmunitaria hacia la célula cancerosa. Fue aprobado por la FDA en 2020 para su uso en cualquier tipo de cáncer metastásico con carga mutacional tumoral alta en adultos y pacientes pediátricos, refractario a tratamientos previos y sin alternativa eficaz. Se utiliza en monoterapia o con quimioterapia, en una gran variedad de tipos de cáncer como, por ejemplo, cáncer de pulmón, de cabeza y cuello, gástrico y de esófago, renal y linfoma de Hodgkin, entre otros (Subbiah et al., 2020).

Se trata de una solución sin color o levemente amarillenta cuya administración se realiza mediante perfusión intravenosa durante media hora. En adultos, la dosis recomendada es de 200 mg cada 3 semanas o de 400 mg cada 6 semanas. En pacientes pediátricos se debe tener en cuenta el peso corporal, siendo 2 mg/kg la dosis recomendada cada 3 semanas. El tratamiento continúa hasta obtener beneficio clínico y debe finalizarse si los acontecimientos adversos son intolerables (Bernet et al., 2021; CIMA, 2020).

A diferencia de las células sanas, las células cancerosas con carga mutacional tumoral alta expresan proteínas mutadas en su superficie, denominadas neoantígenos. El sistema inmunitario es capaz de detectar estos antígenos y, por eso, el uso de este fármaco en este tipo de tumor potencia aún más la respuesta inmunitaria contra el cáncer (NIH, 2020).

La eficacia de pembrolizumab fue demostrada en un estudio que incluyó a pacientes que presentaban tumores sólidos refractarios a otros tratamientos. De los que tenían carga mutacional tumoral alta (casi el 15% de ellos) se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 29% y una SLP

del 50% a los dos años. Por el contrario, solo se observó respuesta en el 6% de los pacientes que no mostraban carga mutacional tumoral alta (Subbiah et al., 2020; NIH, 2020).

Los efectos secundarios más comunes son cansancio, diarrea y náuseas. También puede ocasionar la inflamación de algunos tejidos y órganos, relacionados con la actividad del sistema inmunitario (CIMA, 2020).

Está indicado en CDT metastásico refractario a I-131 en pacientes con carga mutacional tumoral alta. También se utiliza en CMT metastásico progresivo, sintomático o asintomático y en CAT metastásico en aquellos pacientes con carga mutacional tumoral alta (Bernet et al., 2021).

### 4.3 Ensayos clínicos

Los pacientes con cáncer de tiroides metastásico pueden tratar su enfermedad con terapias aprobadas o participando en estudios que se encuentran en investigación (NIH, 2021). Las terapias existentes no proporcionan resultados clínicos satisfactorios, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas (Lorusso et al., 2021). A continuación, se muestran los ensayos clínicos que se encuentran actualmente en desarrollo por tipo de cáncer.

#### ➤ CDT metastásico

En los ensayos clínicos para este tipo de cáncer, la mayoría de los fármacos ya aprobados se encuentran en combinación con otros. Asimismo, también aparecen ensayos de fármacos no aprobados, como imatinib, sirolimus, selumetinib, apatinib, encorafenib, binimetinib, anlotinib y alectinib (inhibidores de proteínas quinasa), ciclofosfamida (quimioterápico) y nivolumab (anticuerpo monoclonal). Además, cabe destacar que la levadura de selenio se encuentra en estudio, ya que el tiroides es el órgano que más cantidad de selenio presenta y se sabe que los pacientes con este cáncer tienen menor concentración de este elemento (tabla 4).

| Fase | Ensayo clínico  |
|------|---|
| I    | Uso de Imatinib para intentar recuperar la sensibilidad al I-131.   |
| I    | Cabozantinib en combinación con atezolizumab en sujetos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.                            |
| II   | Eficacia de lenvatinib combinado con denosumab en CDT refractario al I-131 con metástasis ósea predominante.                                |
| II   | Ciclofosfamida y sirolimus para CDT refractario al I-131.   |
| II   | Trametinib en monoterapia y en combinación con Dabrafenib para mejorar la incorporación de I-131 en CT refractarios con inhibición de MAPK. |
| II   | Yodo I-131 con o sin selumetinib.   |
| II   | Trametinib para aumentar la incorporación de I-131.   |
| II   | Everolimus y sorafenib tras progresar con sorafenib en monoterapia.   |
| II   | Eficacia de trametinib y dabrafenib con I-131 para CT refractario.  |
| II   | Apatinib previo al tratamiento con I-131.   |

|     |  |
|-----|--|
| II  | Encorafenib y binimetinib con o sin nivolumab en CT con mutación BRAFV600 resistente al I-131.                                   |
| II  | Eficacia y seguridad de vandetanib en CT refractario a I-131.  |
| II  | Eficacia de anlotinib en CT refractario a I-131.   |
| II  | Eficacia y seguridad de anlotinib en combinación con I-131.  |
| II  | Eficacia y seguridad de alectinib con mutación ALK positiva.   |
| II  | Asociación de lenvatinib y pembrolizumab en CT refractario a I-131.  |
| III | Eficacia y seguridad de dabrafenib y trametinib con tratamiento previo y mutación positiva BRAFV600E en CT refractario al I-131. |
| III | Eficacia de apatinib en CT refractario al I-131.   |
| III | Eficacia y seguridad de vandetanib en CT refractario al I-131.   |
| IV  | Efecto de la cápsula de levadura de selenio.   |

**Tabla 4.** Ensayos clínicos en desarrollo para CDT metastásico.

➤ CMT metastásico

En los ensayos clínicos para este tipo de cáncer, los fármacos no aprobados son ponatinib y regorafenib (inhibidores de proteínas quinasa). Entre los aprobados se encuentran vandetanib y cabozantinib y sus ensayos, con fecha de inicio anterior o igual a la de su autorización, tienen el objetivo de demostrar su eficacia y seguridad a las dosis actualmente recomendadas y en dosis inferiores. En fase I se encuentra un ensayo con 177Lu-PP-F11N, un análogo de gastrina, que se une a receptores que se sobreexpresan en la mayoría de los CMT (tabla 5).

| Fase | Ensayo clínico   |
|------|--|
| I    | 177Lu-PP-F11N para terapia dirigida a receptores e imágenes.   |
| I/II | Estudio de TPX-0046, un inhibidor de RET en tumores sólidos avanzados con mutaciones de RET.                         |
| II   | Ponatinib en pacientes previamente tratados con cabozantinib o vandetanib que tienen tumores con y sin mutación RET. |
| II   | Regorafenib como terapia de segunda o tercera línea.   |
| II   | Utilidad de tosilato de sorafenib.   |
| III  | Duración de tiempo de efectos moderados o graves con vandetanib.   |
| III  | Eficacia de vandetanib.  |
| IV   | Eficacia y seguridad de dos dosis diferentes de cabozantinib.  |
| IV   | Eficacia y seguridad de dos dosis diferentes de vandetanib.  |

**Tabla 5.** Ensayos clínicos en desarrollo para CMT metastásico.

➤ CAT metastásico

La mayoría de los fármacos en ensayos clínicos no están aprobados y son durvalumab, tremelimumab, atezolizumab (anticuerpos monoclonales), sapanisertib y abemaciclib (inhibidores de proteínas quinasa). Entre los aprobados se encuentran lenvatinib y pembrolizumab, pero se utilizan en casos excepcionales (tabla 6).



| Fase | Ensayo clínico   |
|------|--|
| I    | Durvalumab y tremelimumab en combinación con radioterapia corporal estereotáctica (SBRT).              |
| I/II | CDK-002 (exoSTING) en sujetos con tumores sólidos avanzados / metastásicos, recurrentes e inyectables. |
| II   | Utilidad de sapanisertib.  |
| II   | Utilidad de abemaciclib.   |
| II   | Asociación de lenvatinib y pembrolizumab.  |
| II   | Utilidad de pembrolizumab.   |
| II   | Atezolizumab en combinación con quimioterapia.   |

**Tabla 6.** Ensayos clínicos en desarrollo para CAT metastásico.

La mayoría de los estudios se encuentran en fase II y los fármacos más estudiados son los biológicos. Casi todos van dirigidos para tratar el CDT por ser el que presenta mayor incidencia y, dentro de ellos, se puede observar que el interés se encuentra en potenciar la terapia con I-131 o en la búsqueda de alternativas en los casos refractarios a éste. Sin embargo, existen pocos ensayos clínicos actuales para el CAT, aun siendo el más agresivo y mortal de todos.

#### 4.4 Regímenes de primera y segunda línea en cáncer de tiroides metastásico

➤ CDT metastásico

La tiroidectomía es el tratamiento inicial a partir del cual se utiliza como elección la terapia con I-131 junto a terapia hormonal supresora y otras terapias locales adecuadas. Sin embargo, si el cáncer es refractario a I-131, se utilizan fármacos biológicos en función de la carga mutacional tumoral y del tipo de mutación presente, y entre ellos destaca lenvatinib (tabla 7).

|  |  |
|--|--|
| <b>SENSIBLE A I-131</b><br>(Régimen preferido) | Terapia con I-131 + terapia hormonal supresora + terapias locales (PEA, crioblación, RFA).   |
| <b>REFRACTARIO A I-131</b>                     | <p><b>TERAPIAS SISTÉMICAS</b></p> <p><u>Primera línea de tratamiento:</u></p> <p>a) <i>Terapias dirigidas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Lenvatinib (preferido) o Sorafenib</li> <li>· Con mutación en NTRK: Larotrectinib (preferido) o Entrectinib</li> <li>· Con mutación en RET: Pralsetinib (preferido) o Selpercatinib</li> <li>· Con carga mutacional tumoral alta: Pembrolizumab</li> </ul> <p>b) <i>Ensayos clínicos</i></p> <p><u>Segunda línea de tratamiento:</u></p> <p>a) <i>Terapias dirigidas:</i> Axitinib, Everolimus, Pazopanib, Sunitinib, Vadetanib, Vemurafenib, Dabrafenib o Cabozantinib</p> <p>b) <i>Quimioterapia</i></p> <p><b>TERAPIAS LOCALES</b></p> <p>Resección de metástasis a distancia + RHE u otras terapias locales</p> |

**Tabla 7.** Tratamiento en CDT metastásico (Bernet et al., 2021).

Además, se debe considerar la resección de metástasis a distancia en combinación con RHE u otras terapias locales (tabla 7). Existen dos situaciones especiales en metástasis a distancia:

- Metástasis en hueso. Se valora la resección quirúrgica como tratamiento paliativo, que puede ir acompañado de RHE u otras terapias locales. Además, la embolización previa se puede utilizar para disminuir el posible sangrado o como alternativa de la resección.
- Metástasis en sistema nervioso central. Si hay un solo tumor, la resección quirúrgica es el tratamiento preferido; sin embargo, si existen varias lesiones, la extirpación es una opción terapéutica que puede ir en acompañada de RHE. (Bernet et al., 2021)

➤ CMT metastásico

El tratamiento llevado a cabo en CMT metastásico depende de si la enfermedad es asintomática o sintomática y/o progresiva. Siempre que sea posible se utilizan terapias locales, pero si la enfermedad progresa se deben usar terapias sistémicas. En este caso se utilizan fármacos biológicos, siendo el principal vandetanib. Además, se debe considerar la paliación de metástasis a distancia con resección, RHE u otras terapias locales o regionales (tabla 8).

|   |  |
|---|--|
| <b>ASINTOMÁTICO</b>                       | <p><u>Primera línea de tratamiento:</u><br/> <b>TERAPIAS LOCALES:</b> resección quirúrgica y ablación (RFA, embolización u otras terapias regionales)<br/> <u>Segunda línea de tratamiento (no resecable y progresión estructural):</u><br/> <b>TERAPIAS SISTÉMICAS</b><br/> <i>a) Terapias dirigidas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Vandetanib (preferido) o Cabozantinib</li> <li>· Con mutación en RET: Selpercatinib (preferido) o Pralsetinib</li> <li>· Con carga mutacional tumoral alta: Pembrolizumab</li> </ul>  |
| <b>SINTOMÁTICO<br/>Y/O<br/>PROGRESIVO</b> | <p><b>TERAPIAS SISTÉMICAS</b><br/> <u>Primera línea de tratamiento:</u><br/> <i>a) Terapias dirigidas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Vandetanib (preferido) o Cabozantinib</li> <li>· Con mutación en RET: Selpercatinib (preferido) o Pralsetinib</li> </ul> <p><i>b) Ensayos clínicos</i><br/> <u>Segunda línea de tratamiento:</u><br/> <i>a) Terapias dirigidas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib o Lenvatinib</li> <li>· Con carga mutacional tumoral alta: Pembrolizumab</li> </ul> <p><i>b) Quimioterapia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Doxorubicina/Estreptozocina con Fluorouracilo/Dacarbazina</li> <li>· Fluorouracilo/Dacarbazina con Fluorouracilo/Estreptozocina</li> </ul> <p><b>TERAPIAS LOCALES</b><br/> Paliación de metástasis a distancia con resección quirúrgica, RHE, ablación u otras terapias regionales.</p> |

**Tabla 8.** Tratamiento en CMT metastásico (Bernet et al., 2021).

➤ CAT metastásico

La terapia estándar del CAT metastásico está formada por la extirpación del tiroides con RHE locorregional y terapia sistémica, dentro de las cuales existen distintas líneas de tratamiento. La terapia dirigida es el tratamiento sistémico de elección y el fármaco elegido depende del tipo de mutación que presente el paciente (tabla 9).

|  |
|--|
| <p><b>TERAPIAS SISTÉMICAS</b><br/><u>Primera línea de tratamiento:</u><br/><i>a) Terapias dirigidas</i><br/>· Con mutación BRAFV600E: asociación Dabrafenib / Trametinib<br/>· Con mutación en NTRK: Larotrectinib (preferido) o Entrectinib<br/>· Con mutación en RET: Pralsetinib (preferido) o Selpercatinib<br/><i>b) Ensayos clínicos</i><br/><u>Segunda línea de tratamiento:</u><br/><i>a) Quimioterapia</i><br/>· Doxorubicina en monoterapia o en combinación con Docetaxel<br/>· Cisplatino en monoterapia<br/>· Paclitaxel en monoterapia o en combinación con Carboplatino<br/><i>b) Terapias dirigidas</i><br/>· Sin opción curativa: Lenvatinib<br/>· Con carga mutacional tumoral alta: Pembrolizumab</p> |
| <p><b>TERAPIAS LOCALES</b><br/>Paliación en metástasis a distancia con resección quirúrgica o RHE.</p>   |

**Tabla 9.** Tratamiento en CAT metastásico (Bernet et al., 2021).

En todos los tipos de cáncer de tiroides, antes de utilizar terapias dirigidas de segunda línea o quimioterapia, deben ser considerados los ensayos clínicos disponibles. En la metástasis ósea de cualquier tipo histológico, se debe valorar la administración intravenosa de denosumab o bisfosfonatos (Bernet et al., 2021), ya que son fármacos antirresortivos y la progresión del tumor mejora al disminuir la formación del hueso. Su uso es especialmente importante en CDT metastásicos tratados con terapia hormonal supresora de TSH. Son hipocalcemiantes, por lo que se debe tener especial cuidado en pacientes con hipoparatiroidismo (Iñiguez-Ariza et al., 2020).

## 5. CONCLUSIONES

- 1) El cáncer de tiroides es el noveno cáncer más diagnosticado y en general tiene buen pronóstico de curación. La etapa de la enfermedad es un factor clave en la supervivencia del paciente, ya que es casi total en casos localizados y regionales, pero tan solo la mitad de los casos metastásicos tiene una supervivencia relativa a 5 años.
- 2) El tipo histológico es una condición determinante en la supervivencia del cáncer de tiroides metastásico. Entre ellos, el CDT es el más común y el menos mortal, mientras que el CAT es el menos común, pero el más mortal.

- 3) El tratamiento de cáncer de tiroides metastásico combina diversas terapias, tanto locales como sistémicas, que varían en función del tipo histológico.
- 4) Las terapias locales en el tratamiento del cáncer metastásico se utilizan para paliar y controlar la sintomatología de las metástasis a distancia. En estos casos, la resección quirúrgica del tumor se realiza siempre que sea posible.
- 5) Dentro de las terapias sistémicas, la quimioterapia no supone una buena opción de tratamiento por su baja eficacia y sus graves efectos adversos.
- 6) El tratamiento de primera línea en CDT metastásico tras la tiroidectomía es la terapia con I-131, existiendo baja sensibilidad cuando se produce la dediferenciación celular.
- 7) Gracias al conocimiento de las vías moleculares implicadas en la aparición del cáncer de tiroides, se han desarrollado las terapias dirigidas y sus fármacos biológicos, pertenecientes al grupo de inhibidores de tirosina quinasa, han sido aprobados en los últimos años y se han convertido en el mejor enfoque terapéutico actual, ya que mejoran la supervivencia libre de progresión.
- 8) La elección del fármaco biológico depende de la mutación y de la carga mutacional que presente el cáncer. Aun así, los que se utilizan de primera línea en CDT refractario a I-131 son los inhibidores de multikinásas lenvatinib y sorafenib.
- 9) Existe un solo fármaco de inmunoterapia aprobado para cáncer de tiroides, pembrolizumab, y las terapias dirigidas existentes no han demostrado mejorar la supervivencia global del paciente, por lo que es necesario buscar nuevas alternativas.
- 10) Actualmente, existen varios ensayos clínicos en desarrollo y la mayoría de los fármacos en estudio son biológicos. Casi todos los ensayos se dirigen a tratar el CDT por ser el de mayor incidencia y existen pocos para el CAT, aun siendo el más agresivo de todos.

## 6. ABREVIATURAS

- |   |  |
|---|--|
| - <b>AECC:</b> Asociación Española Contra el Cáncer         | - <b>CIMA:</b> Centro de Información de Medicamentos         |
| - <b>AECT:</b> Asociación Española de Cáncer de Tiroides    | - <b>CMT:</b> Cáncer Medular de Tiroides                     |
| - <b>ASCO:</b> Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica | - <b>CPT:</b> Cáncer Papilar de Tiroides                     |
| - <b>CAT:</b> Cáncer Anaplásico de Tiroides                 | - <b>CT:</b> Cáncer de Tiroides                              |
| - <b>CDT:</b> Cáncer Diferenciado de Tiroides               | - <b>EGFR:</b> Receptor del factor de crecimiento epidérmico |
| - <b>CFT:</b> Cáncer Folicular de Tiroides                  | - <b>EMA:</b> Agencia Europea del Medicamento                |

- **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos
- **FGFR:** Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
- **I-131:** Yodo radioactivo
- **IARC:** Agencia Internacional por la Investigación del Cáncer
- **KIT:** Receptor del factor de células madre
- **MAPK:** Proteína Quinasa Activada por Mitógenos
- **MET:** Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos
- **NIH:** Instituto Nacional del Cáncer
- **NTRK:** Receptor de Tirosina Quinasa Neurotrófico
- **PD-1:** Receptor de muerte programada
- **PDGFR:** Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
- **PD-L1:** Ligando del receptor de muerte programada
- **PEA:** Ablación percutánea con etanol
- **PI3K:** Fosfatidilinositol-3-quinasa
- **RET:** Reordenado durante la transfección
- **RFA:** Ablación por Radiofrecuencia
- **RHE:** Radioterapia de Haz Externo
- **SAC:** Sociedad Americana contra el Cáncer
- **SEER:** Supervivencia, Epidemiología y Resultados
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión
- **TSH:** Hormona Estimulante del Tiroides
- **VEGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Caprelsa [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11749002/FT\\_11749002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11749002/FT_11749002.html)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cometriq [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113890004/FT\\_113890004.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113890004/FT_113890004.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Eutirox [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64014/FT\\_64014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64014/FT_64014.html)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Farmiblastina [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56172/FT\\_56172.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56172/FT_56172.html)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ioduro de sodio [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2018 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70427/FT\\_70427.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70427/FT_70427.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Keytruda [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Platicept [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2018 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81365/FT\\_81365.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81365/FT_81365.html)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rozlytrek [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201460001/FT\\_1201460001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201460001/FT_1201460001.pdf)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vitrakvi [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191385002/FT\\_1191385002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191385002/FT_1191385002.html)

Agencia Europea del Medicamento. Caprelsa [Internet]. Amsterdam; 2021 [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/caprelsa>

Agencia Europea del Medicamento. Retsevmo [Internet]. Amsterdam; 2020 [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo>

Agencia Europea del Medicamento. Rozlytrek [Internet]. Amsterdam; 2020 [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>

Agencia Europea del Medicamento. Tafinlar [Internet]. Amsterdam; 2021 [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

Agencia Europea del Medicamento. Thyrogen [Internet]. Amsterdam; 2021 [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thyrogen>

Agencia Europea del Medicamento. Vitrakvi [Internet]. Amsterdam; 2021 [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>

Alqahtani FY, Aleanizy FS, el Tahir E, Alkahtani HM, AlQuadeib BT. Paclitaxel. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. 2019; 44: 205–38.

Ardini E, Siena S. Entrectinib approval by EMA reinforces options for ROS1 and tumour agnostic NTRK targeted cancer therapies. ESMO Open. 2020; 5.

Arikan R, Telli TA, Demircan NC, Başoğlu T, Ercelep Ö, Atasoy BM, et al. Rechallenge with dabrafenib plus trametinib in anaplastic thyroid cancer: A case report and review of literature. Current Problems in Cancer. 2021; 45: 100668.

Asociación Española de Cáncer de Tiroides. Hormonas tiroideas [Internet]. Madrid; 2014 [Consultado en junio de 2021] Disponible en: <https://www.aecat.net/2014/05/09/hormonas-tiroideas/>

Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Madrid; 2018 [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer>

Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es el cáncer de tiroides? [Internet]. Madrid; 2018 [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-tiroides>

Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es la quimioterapia? [Internet]. Madrid; 2018 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/que-es-quimioterapia>

Bernet V, Blomain E, Lamki Busaidy N, Dickson P, Jude S, Duh Q-Y, et al. NCCN Guidelines Version 3.2020 Thyroid Carcinoma. NCCN Evidence Blocks TM. 2021.

Choudhury NJ, Drilon A. Decade in review: A new era for RET-rearranged lung cancers. Translational Lung Cancer Research. 2020; 9: 2571–80.

Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A, Daraki V, Kotsa K, Ntali G, et al. Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. European Thyroid Journal. 2021; 10: 125–39.

Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. Seminars in Cancer Biology. 2020.

Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, la Motta C, Paparo SR, et al. Novel treatments for anaplastic thyroid carcinoma. Gland Surgery. 2020; 9: S28–42.

Food and Drug Administration. La FDA aprueba pralsetinib para cánceres de tiroides alterados por RET [Internet]. 2020. [Consultado en julio de 2021] Disponible en:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pralsetinib-ret-altered-thyroid-cancers>

Food and Drug Administration. La FDA aprueba entrectinib para tumores sólidos NTRK y NSCLC ROS-1 [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>

Food and Drug Administration. La FDA aprueba larotrectinib para tumores sólidos con fusiones del gen NTRK [Internet]. 2018. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>

Food and Drug Administration. La FDA aprueba selpercatinib para cánceres de pulmón y tiroides con mutaciones o fusiones del gen RET [Internet]. 2020. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions>

De la Fouchardiere C. Place du lenvatinib dans les cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode. Bulletin Du Cancer. 2016; 103: 905–10.

Fukuda N, Takahashi S. Clinical indications for treatment with multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Cancers. 2021; 13.

Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. Bioorganic Chemistry. 2019; 88:102925.

Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, Wirth LJ, Barletta JA, Calles A, et al. Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: A phase II study. Clinical Cancer Research. 2018; 24: 1546–53.

Instituto Nacional del Cáncer. Datos estadísticos sobre el cáncer: cáncer de tiroides [Internet]. 2021. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>

Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer [Internet]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>

Instituto Nacional del Cáncer. Inhibidores de punto de control inmunitario [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inhibidores-de-puntos-de-control>



Instituto Nacional del Cáncer. Inmunoterapia para tratar el cáncer [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

Instituto Nacional del Cáncer. La FDA otorga otra aprobación que afianza la función de la genómica en el tratamiento del cáncer [Internet]. 2020. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/aprobacion-fda-pembrolizumab-tmb-pruebas-genomicas>

Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer metastásico? [Internet]. 2020. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico#cmo-se-extiende-el-cncer>

Instituto Nacional del Cáncer. Terapia dirigida para tratar el cáncer [Internet]. 2018. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida#qu-desventajas-tiene-la-terapia-dirigida>

Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de tiroides en adultos [Internet]. 2021. [Consultado en agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-pdq#link/696>

Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. *Journal of Bone Oncology*. 2020; 21.

Jerkovich F, García Falcone MG, Pitoia F. The experience of an Endocrinology Division on the use of tyrosine multikinase inhibitor therapy in patients with radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019; 64: 632–8.

Johnson-Arbor K, Dubey R. Doxorubicin. Treasure Island (FL): StatPearls. 2021.

De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Research*. 2020; 13.

Lorusso L, Cappagli V, Valerio L, Giani C, Viola D, Puleo L, et al. Thyroid cancers: From surgery to current and future systemic therapies through their molecular identities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 1–24.

Milling RV, Grimm D, Krüger M, Grosse J, Kopp S, Bauer J, et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19.

Muhammad H, Santhanam P, Russell JO. Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. *Endocrine*. 2021; 72: 619–32.

Padda, I. S., Parmar, M. Lenvatinib. *StatPearls*. 2021.

Patel S, Pappoppula L, Guddati AK, Annamaraju P. Analysis of race and gender disparities in incidence-based mortality in patients diagnosed with thyroid cancer from 2000 to 2016. *International Journal of General Medicine*. 2020; 13: 1589–94.

Salehian B, Liem SY, Amiri HM, Maghami E. Clinical trials in management of anaplastic thyroid carcinoma; progressions and set backs: A systematic review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019; 17.

Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016; 22: 44–53.

Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides [Internet]. 2021. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/estadisticas-clave.html>

Sociedad Americana contra el Cáncer. Etapas del cáncer de tiroides [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>

Sociedad Americana contra el Cáncer. Factores de riesgo del cáncer de tiroides [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Inhibidores de puntos de control inmunitarios y sus efectos secundarios [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/inhibidores-puntos-de-control-inmunitarios.html>

Sociedad Americana contra el Cáncer. Objetivos del tratamiento de quimioterapia [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>

Sociedad Americana contra el Cáncer. ¿Qué causa el cáncer de tiroides? [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html>

Sociedad Americana contra el Cáncer. ¿Qué es el cáncer de tiroides? [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/acerca/que-es-cancer-de-tiroides.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Radioterapia con rayo externo [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/radioterapia-externa.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Radioterapia de rayo externo para el cáncer de tiroides [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/radioterapia-de-rayos-externos.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Terapia con yodo radiactivo (radioyodo) para el cáncer de tiroides [Internet]. 2020. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/yodo-radioactivo.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Terapia de hormona tiroidea [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/terapia-de-hormona-tiroidea.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Terapia dirigida con medicamentos para el cáncer de tiroides [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2021] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/terapia-dirigida.html>

Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de tiroides [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tiroides?showall=1&start=0>

Sociedad Española de Oncología Médica. Cifras del cáncer en España [Internet]. 2021. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf)

Sociedad Española de Oncología Médica. Guía clínica SEOM cáncer de tiroides [Internet]. 2019. [Consultado en agosto de 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02284-8#Sec4>

Sociedad Española de Oncología Médica. La inmunoterapia del cáncer [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer?showall=1&start=0>

Sociedad Española de Oncología Médica. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>

Sociedad Española de Oncología Médica. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=1&start=0>

Sociedad Española de Oncología Médica. Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan [Internet]. 2019. [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan?showall=1&start=0>

Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica. Cáncer de tiroides, estadísticas [Internet]. 2021. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/38296/view-all>

Subbiah V, Solit DB, Chan TA, Kurzrock R. The FDA approval of pembrolizumab for adult and pediatric patients with tumor mutational burden (TMB)  $\geq 10$ : a decision centered on empowering patients and their physicians. *Annals of Oncology*. 2020; 31: 1115–8.

Tufano RP, Pace-Asciak P, Russell JO, Suárez C, Randolph GW, López F, et al. Update of Radiofrequency Ablation for Treating Benign and Malignant Thyroid Nodules. *The Future Is Now*. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12.

Vademecum. Lenvatinib [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain; 2021 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-lenvatinib-I01ex08-es>

Vademecum. Paclitaxel [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain; 2016 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-paclitaxel-L01CD01-es>

Vademecum. Sorafenib [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain; 2019 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-sorafenib-L01EX02-es>

Vademecum. Vandetanib [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum Spain; 2019 [Consultado en julio de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-vandetanib-L01EX04-es>

White PT, Cohen MS. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2015; 10: 427–39.