



FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE TIROIDES



Patricia Pazos Martínez

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Máster:

Máster Universitario en Especialización Profesional en Farmacia.

Especialidad Gestión y Calidad Asistencial en la Oficina de Farmacia

FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE TIROIDES

Patricia Pazos Martínez

Departamento de Farmacología

Tutor Miguel López Lázaro

Revisión Bibliográfica

Sevilla, julio de 2022

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común. La gravedad de esta enfermedad viene determinada por el tipo de células a las que afecta y el estadio en el que se encuentra el cáncer. La mayoría de los cánceres de tiroides son localizados y suelen presentar buen pronóstico, la tasa de supervivencia relativa a los 5 años es del 99%. Sin embargo, este porcentaje se reduce a la mitad cuando el cáncer avanza y se vuelve metastásico.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es hacer una recopilación del tratamiento farmacológico actual para el cáncer de tiroides, diferenciando su uso según el tipo de cáncer y el estadio en que se encuentra. Así como describir alguno de los ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo actualmente.

El tratamiento para el cáncer de tiroides se divide en terapias locales y terapias sistémicas. Las terapias locales se usan en cánceres de tipo localizado. Cuando la enfermedad se vuelve metastásica se requiere de terapias sistémicas. La terapia con yodo radiactivo es el tratamiento sistémico estándar en cáncer diferenciado de tiroides metastásico, pero no se utiliza en cáncer de tiroides medular ni anaplásico, debido a que las células afectadas por estos cánceres no absorben yodo. La quimioterapia se utiliza como segunda línea de tratamiento porque presenta pocos beneficios terapéuticos y graves efectos adversos, siendo Paclitaxel el único quimioterápico con actividad clínica significativa en cáncer de tiroides anaplásico, aunque no modifica su letalidad. Las terapias dirigidas suponen la mejor opción de tratamiento sistémico del cáncer de tiroides, donde los inhibidores de la tirosina quinasa han demostrado su eficacia particularmente. Han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de tiroides avanzado y metastásico, aunque no la supervivencia general. Por lo que es necesaria la investigación de nuevas alternativas farmacológicas.

PALABRAS CLAVE: cáncer de tiroides, farmacoterapia, terapia dirigida, yodo radiactivo.

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm. The severity of this disease is determined by the type of cells it affects and the stage of the cancer. Most thyroid cancers are localized and usually have a good prognosis, with a 5-year relative survival rate of 99%. However, this percentage is cut in half when the cancer progresses and becomes metastatic.

The objective of this bibliographic review is to make a compilation of the current pharmacological treatment for thyroid cancer, differentiating its use according to the type of cancer and its stage. As well as describe some of the clinical trials that are currently under development.

Treatment for thyroid cancer is divided into local therapies and systemic therapies. Local therapies are used in localized type cancers. When the disease becomes metastatic, systemic therapies are required. Radioactive iodine therapy is the standard systemic treatment in metastatic differentiated thyroid cancer, but it is not used in medullary or anaplastic thyroid cancer, because the cells affected by these cancers do not take up iodine. Chemotherapy is used as a second line of treatment because it has few therapeutic benefits and serious adverse effects. Paclitaxel is the only chemotherapy drug with significant clinical activity in anaplastic thyroid cancer, although it does not modify its lethality. Targeted therapies represent the best option for systemic treatment of thyroid cancer, where tyrosine kinase inhibitors have particularly demonstrated their effectiveness. They have been shown to improve progression-free survival of patients with advanced and metastatic thyroid cancer, although not overall survival. Therefore, the investigation of new pharmacological alternatives is necessary.

KEYWORDS: thyroid cancer, pharmacotherapy, targeted therapy, radioactive iodine

ÍNDICE

1. Introducción.....	8
1.1. Generalidades del cáncer.....	8
1.2. Generalidades de la glándula tiroidea.....	9
1.3. El cáncer de tiroides.....	10
1.3.1. Etiología.....	10
1.3.2. Epidemiología.....	11
1.3.3. Manifestaciones clínicas.....	12
1.3.4. Clasificación.....	12
1.3.5. Estadíos.....	13
2. Objetivos.....	16
3. Metodología.....	16
4. Resultados.....	17
4.1. Tratamiento local en cáncer de tiroides.....	17
4.1.1. Cirugía.....	18
4.1.2. Radioterapia de haz externo (RHE).....	19
4.1.3. Terapias por ablación.....	19
4.2. Tratamiento sistémico en cáncer de tiroides.....	20
4.2.1. Terapia con yodo radiactivo (YRA).....	20
4.2.2. Terapia hormonal de inhibición tiroidea.....	22
4.2.3. Quimioterapia.....	23
4.2.4. Terapias dirigidas.....	26
4.2.4.1. Inhibidores de multinasas (MKI).....	27

4.2.4.2. Inhibidores de NTRK.....	32
4.2.4.3. Inhibidores de alteraciones en el oncogén RET.....	34
4.2.4.4. Inhibidores de la mutación <i>BRAF</i> ^{V600E}	35
4.2.5. Inmunoterapia.....	37
4.3. Ensayos clínicos.....	39
5. Discusión.....	43
6. Conclusiones.....	46
7. Abreviaturas.....	47
8. Bibliografía.....	49

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades del cáncer

El cáncer es una enfermedad que se produce por la multiplicación incontrolada de las células. El organismo cuenta con numerosos mecanismos que controlan la división celular, los cuales están programados para asegurar la viabilidad de este. Las células viejas o inservibles son reemplazadas por nuevas células, y las células defectuosas que se originan son autodestruidas como proceso natural de regulación para asegurar el correcto funcionamiento del cuerpo humano. Cuando el proceso de división celular y los mecanismos regulatorios fallan, tiene lugar la división descontrolada de células anormales o dañadas que no deberían multiplicarse, provocando la aparición de unas masas, llamadas tumores o neoplasias, las cuales pueden destruir y/o sustituir a los tejidos normales con su expansión (SEOM, 2019) (Ilustración 1).

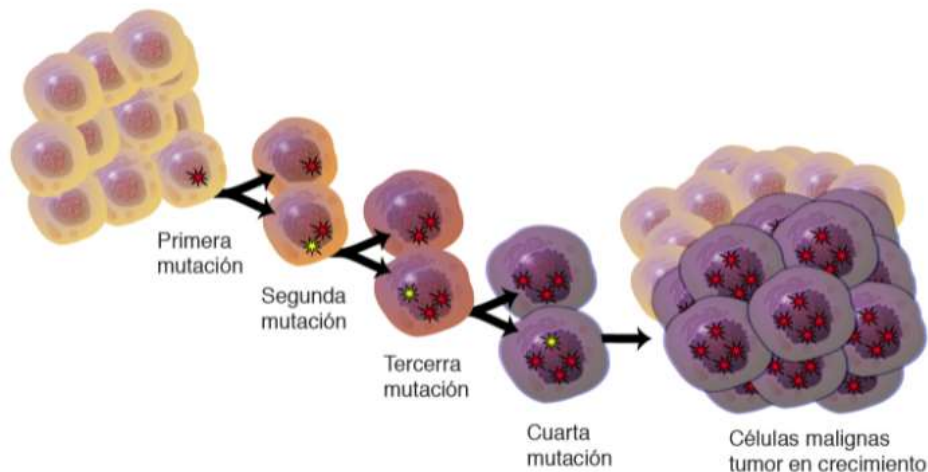


Ilustración 1: Formación de tumor a partir de una mutación celular (NIH, 2022)

Los tumores se clasifican en tumores no cancerosos (benignos) y en tumores cancerosos (malignos). Los tumores cancerosos se originan en un lugar concreto y pueden extenderse por el organismo afectando a células de otros órganos diferentes produciendo lo que se conoce como metástasis (Ilustración 2). Las células cancerosas impiden que el sistema inmune las ataque, pueden conseguir incluso que las proteja, o que se formen nuevos vasos sanguíneos que abastezcan al tumor de nutrientes (NIH, 2021).

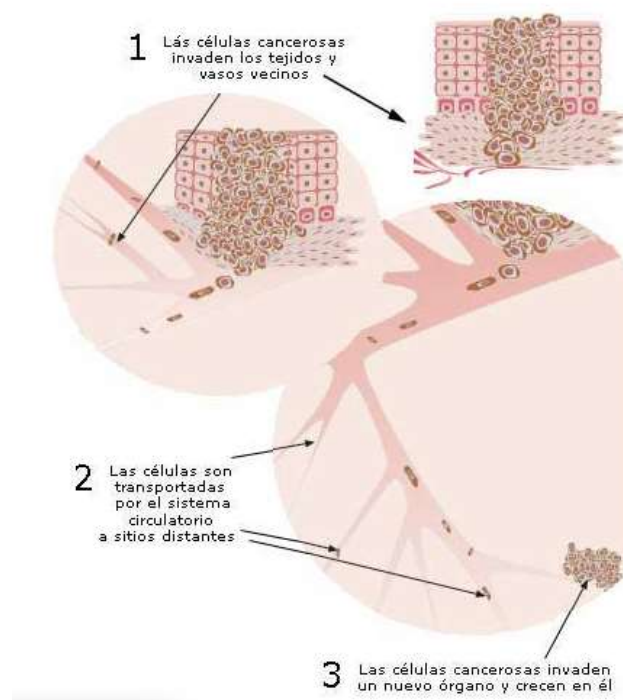


Ilustración 2: Proceso de metástasis (AECC, 2022)

El cáncer es causado por cambios en los genes encargados del control del funcionamiento celular, especialmente de la división celular. Estos cambios genéticos pueden ser originados por errores que se producen durante la propia multiplicación celular, daños en el ADN provocados por factores externos o alteraciones genéticas que han sido heredadas. Generalmente afectan a tres tipos principales de genes: protooncogén, gen supresor de tumores y gen de reparación de ADN (NIH, 2021).

La mayoría de los factores de riesgo que predisponen a un individuo a padecer cáncer pueden evitarse, como es el caso de la ingesta de alcohol, determinados tipos de dieta, obesidad, tabaco... pero también existen factores de riesgo que no pueden evitarse, como es el caso del envejecimiento (NIH, 2021).

1.2. Generalidades de la glándula tiroidea

La glándula tiroides es un órgano ubicado en la zona anterior del cuello. Está formado por dos lóbulos simétricos situados a ambos lados de la tráquea y la laringe unidos entre sí a partir del istmo. Está constituida por un tipo de células llamadas células foliculares, las cuales son las encargadas de producir las hormonas tiroideas. En la parte posterior de la glándula tiroides se encuentran las paratiroides, son cuatro glándulas formadas

por las células C o parafoliculares, desde donde se secreta la hormona paratiroidea (SEORL, 2008; NIH, 2021) (Ilustración 3).

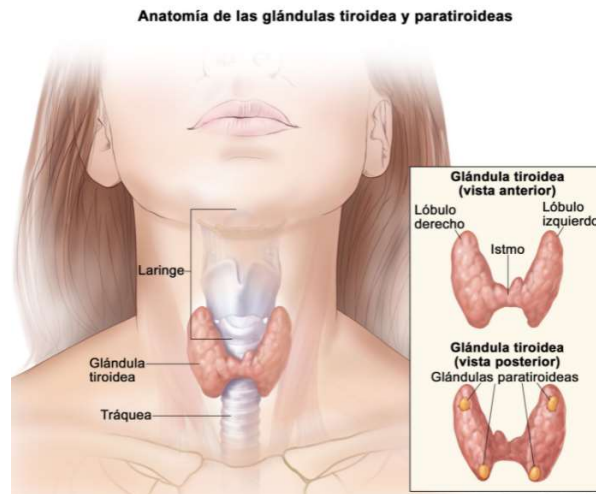


Ilustración 3: Anatomía de la glándula tiroidea y paratiroides (NIH, 2021)

La glándula tiroidea cuenta con una importante vascularización, gracias a dos arterias tiroideas superiores que emergen de las carótidas externas y a dos arterias tiroideas inferiores procedentes de la subclavia. Además, está inervada por los sistemas adrenérgico y colinérgico, con ramas procedentes de los ganglios cervicales y del nervio vago, respectivamente (SEORL, 2008).

1.3. El cáncer de tiroides

1.3.1. Etiología

Las causas que producen el cáncer de tiroides son desconocidas, pero se ha encontrado relación entre diferentes alteraciones genéticas y el tipo de cáncer de tiroides que se produce. Además, la aparición de cáncer de tiroides también se asocia con afecciones hereditarias (ACS, 2019).

En el caso del cáncer de tiroides papilar, se han descubierto mutaciones en determinadas zonas específicas del gen *RET*. También se ha observado un gen *BRAF* mutado en este tipo de cánceres. En cambio, el cáncer folicular de tiroides se asocia a cambios adquiridos en el oncogén *RAS*. El cáncer de tipo anaplásico suele contar con las mutaciones descritas anteriormente y, además, en el gen supresor de tumores *TP53*. Por otro lado, el cáncer de tiroides medular a menudo presenta una mutación en el gen

RET que es heredada de uno de los padres y está presente en todas las células, esta mutación es detectable mediante pruebas de ADN (ACS, 2019).

La causa concreta por la que se produce el cáncer de tiroides es desconocida. Pero además de los factores de riesgo que pueden predisponer a padecer cualquier tipo de cáncer, como determinados hábitos de vida, el tabaco, el sedentarismo, etc., se ha observado que las personas que desarrollan cáncer de tiroides presentan ciertas situaciones comunes, como es la exposición a radiaciones ionizantes, especialmente si tiene lugar durante la infancia. Se ha observado que una persona que recibió radioterapia en la cabeza o el cuello tiene un riesgo de desarrollar cáncer de tiroides 50 veces superior al de una persona que no ha recibido radioterapia. Además, dietas bajas en yodo se relaciona con tumores diferenciados de tiroides (SEOM, 2020).

1.3.2. Epidemiología

La incidencia de cáncer de tiroides es de 15,5 por 100.000 hombres y mujeres por año. El riesgo de desarrollar cáncer de tiroides, tanto los hombres como las mujeres, en algún momento de su vida, es del 1,2% (ACS, 2021). Es más común que se desarrolle en mujeres y en personas con antecedentes de enfermedad en la glándula tiroidea. El cáncer de tiroides se diagnostica con mayor frecuencia en personas de 45 a 54 años (NIH, 2021).

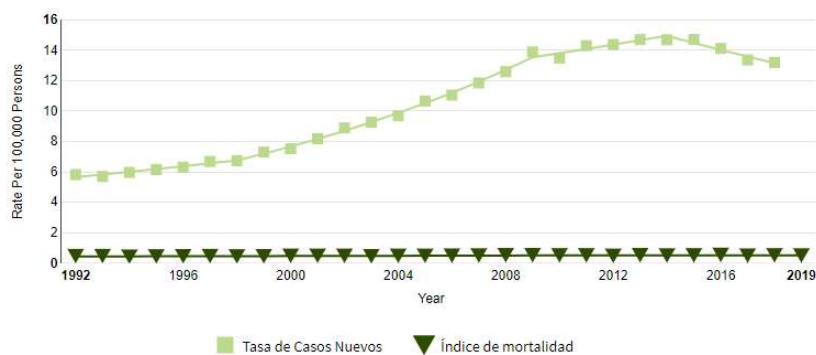


Ilustración 4: Gráfico que muestra la tasa de nuevos casos de cánceres de tiroides. Datos obtenidos por SEER 13, y el índice de mortalidad, proviene de US Mortality (NIH, 2021)

Un dato importante es que la supervivencia relativa a los 5 años del diagnóstico, excluyendo la posibilidad de muerte por otras causas, es del 98,3%. El porcentaje de muertes es más alto entre las personas de 75 a 84 años (NIH, 2021).

1.3.3. Manifestaciones clínicas

El cáncer de tiroides se manifiesta por la aparición de los siguientes síntomas o signos: bulto en la zona de la glándula, hinchazón del cuello, dolor en la región de la glándula tiroides que a veces puede extenderse a zonas cercanas como pueden ser los oídos, cambios persistentes en la voz como ronquera, dificultad para respirar, tos persistente que no se debe a infecciones respiratorias o a reacciones adversas a medicamentos. Estos signos son comunes a otros tipos de cánceres o afecciones no cancerosas. La aparición de nódulos en la glándula tiroidea es una afección muy común y suelen ser benignos. Tras la aparición de este tipo de sintomatología es importante la consulta al especialista descartar lesiones graves (ACS, 2019).

1.3.4. Clasificación

El tipo de cáncer de tiroides depende de la célula donde se origina y de la integridad con la que se mantiene el tipo celular. Atendiendo a los dos tipos de células que forman parte de la glándula tiroides, la clasificación general del cáncer de tiroides viene definida como:

- Cánceres de tiroides de células foliculares:
 1. Bien diferenciados:
 - a. Carcinoma de tiroides papilar
 - b. Carcinoma de tiroides folicular. Presenta una variante con peor pronóstico denominada carcinoma de células de Hürthle.
 2. Indiferenciado:
 - a. Carcinoma de tiroides anaplásico
- Cánceres de tiroides de células C parafoliculares:
 1. Carcinoma de tiroides medular

Otros tipos de cánceres menos comunes que no se derivan de células tiroideas son linfoma, sarcoma, carcinosarcoma (ACS, 2019; SEOM, 2020; NIH, 2022).

No obstante, existen otras clasificaciones del cáncer de tiroides, como la última actualización en la clasificación de las neoplasias tiroideas de la Organización Mundial de la Salud (Bai et al., 2020).

1.3.5. Estadíos

Se conoce como estadificación a la determinación de la etapa en la que se encuentra el cáncer en el momento de su diagnóstico. Facilita la determinación de la gravedad de este. Los estadíos van desde la etapa I a IV, una etapa mayor significa una mayor propagación del cáncer (ACS, 2019).

La etapa del cáncer de tiroides se determina con más frecuencia con el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) basado en: el tamaño del tumor (T), la propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N) y la propagación (metástasis) a sitios distantes (M) (ACS, 2019).

Según el tipo de cáncer de tiroides, se distinguen las siguientes etapas:

- ❖ Cáncer de tiroides papilar o folicular (diferenciado):

La edad del paciente es un componente a tener en cuenta, la siguiente tabla clasificatoria incluye a pacientes de 55 años y más, así como menores de 55.

Estadío	Edad al momento del diagnóstico	Agrupación por etapas	Descripción del cáncer
I	<55 años	Cualquier T, cualquier N, M0	Tumor de cualquier tamaño y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. No hay propagación a sitios distantes.
	≥55 años	T1, N0 o NX, M0	El tumor no mide más de 2 cm de ancho y está confinado en la glándula. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a otros sitios distantes.
	≥55 años	T2, N0 o NX, M0	El tumor mide más de 2 cm de ancho y menos de 4 cm y se encuentra confinado en la glándula. No se ha propagado a ganglios linfáticos adyacentes ni a sitios distantes.
II	<55 años	Cualquier T, cualquier N, M1	El tumor puede ser de cualquier tamaño, puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. Se ha propagado a otras partes del

			cuerpo, tal como ganglios linfáticos distantes, órganos, huesos, etc.
	≥55 años	T1, N1, M0	El tumor no mide más de 2 cm de ancho y se encuentra confinado en la glándula. Se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios lejanos.
	≥55 años	T2, N1, M0	El tumor mide más de 2 cm y menos de 4 cm de ancho y se encuentra confinado en la glándula. Se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes, pero no a sitios lejanos.
	≥55 años	T3a o T3b, cualquier N, M0	El tumor mide más de 4 cm y está confinado en la glándula (T3a) o ha crecido en los músculos infrahioideos alrededor de la tiroides (T3b). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
III	≥55 años	T4a, cualquier N, M0	El tumor es de cualquier tamaño y ha crecido extensamente más allá de la glándula hacia tejidos adyuvantes del cuello (laringe, tráquea, esófago...) o al nervio de la laringe. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
IVA	≥55 años	T4b, cualquier N, M0	El cáncer es de cualquier tamaño y ha crecido extensamente más allá de la glándula hacia la columna vertebral o hacia los vasos sanguíneos grandes adyacentes. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
IVB	≥55 años	Cualquier T, cualquier N, M1	El tumor puede ser de cualquier tamaño y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. Se ha propagado a otras partes del cuerpo, tal como ganglios linfáticos distantes, órganos internos, huesos, etc.

❖ Cáncer de tiroides anaplásico (indiferenciado):

Todos los cánceres tiroideos anaplásicos se consideran en estadio IV, y es independiente de la edad, esto refleja el mal pronóstico de estos pacientes.

Estadío	Agrupación por etapas	Descripción del cáncer
IVA	T1, T2 o T3a, N0 o NX, M0	Tumor de cualquier tamaño y se encuentra confinado en la glándula. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a sitios distantes.
IVAB	T1, T2 o T3a, N1, M0	El tumor es de cualquier tamaño y se encuentra confinado en la glándula. Se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
	T3b, cualquier N, M0	El tumor es de cualquier tamaño y ha crecido en los músculos infrahioideos alrededor de la glándula. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios lejanos.
	T4, cualquier N, M0	El tumor es de cualquier tamaño y ha crecido extensamente más allá de la glándula. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	El cáncer es de cualquier tamaño. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. Se ha propagado a otras partes del cuerpo.

❖ Cáncer de tiroides medular (células C parafoliculares):

De nuevo la edad no es un factor en la etapa del cáncer de tiroides medular.

Estadío	Agrupación por etapas	Descripción del cáncer
I	T1, N0, M0	Tumor de 2 cm o menos y se encuentra confinado en la glándula. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a sitios distantes.
II	T2, N0, M0	El tumor mide más de 2 cm y menos de 4 cm de ancho y se encuentra confinado en la glándula, no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a sitios distantes.
	T3, N0, M0	El tumor mide más de 4 cm de ancho y se encuentra confinado en la glándula o es de cualquier tamaño y está creciendo fuera de la tiroides, pero no involucra a estructuras adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a sitios lejanos.
III	T1, T2 O T3, N1a, M0	El tumor es de cualquier tamaño y podría estar creciendo fuera de la tiroides, pero no involucra a estructuras adyacentes. Se ha propagado a los ganglios linfáticos del cuello, pero no a otros ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

IVA	T4a, cualquier N, M0	El cáncer es de cualquier tamaño y ha crecido más allá de la glándula hacia los tejidos adyacentes del cuello. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
	T1, T2, O T3, N1b, M0	El cáncer es de cualquier tamaño y podría estar creciendo fuera de la tiroides, pero no involucra a estructuras adyacentes. Se ha propagado a determinados ganglios linfáticos en el cuello y no se ha propagado a sitios distantes.
IVB	T4b, cualquier N, M0	El tumor es de cualquier tamaño y ha crecido hacia la columna vertebral o hacia los vasos sanguíneos grandes adyacentes. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y no se ha propagado a sitios distantes.
IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	El tumor tiene cualquier tamaño y podría haber crecido en estructuras cercanas, puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes y se ha propagado a sitios distantes como el hígado, los pulmones, los huesos o el cerebro.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en llevar a cabo una recopilación y descripción de las terapias que se emplean en el tratamiento del cáncer de tiroides. Fundamentalmente de las terapias farmacológicas que se utilizan actualmente, ya que la información al respecto no está accesible y los tratamientos están en continua evolución debido a su limitada eficacia. Así como diferenciar el uso de estas terapias farmacológicas según el tipo de cáncer de tiroides y el estadio en el que se encuentra. El objetivo secundario de esta revisión bibliográfica se basa en proporcionar información sobre los ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo para la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento del cáncer tiroideo.

3. METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se ha elaborado a partir de la búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos e instituciones con validez científica sobre el cáncer de tiroides.

La parte del trabajo contenida en la introducción y que se refiere a generalidades acerca de este cáncer y del cáncer en general se ha obtenido a partir de las páginas web oficiales de la Sociedad Española de Oncología médica (SEOM), el Instituto Nacional del Cáncer

(NIH), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL) y la Sociedad Americana Contra el Cáncer (ACS).

La información más específica referida al tratamiento farmacológico del cáncer de tiroides ha sido obtenida de la guía clínica National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) del tratamiento de cáncer de tiroides, actualizada el 15 de octubre 2021 (versión 3.2021). También se obtuvo información de revisiones bibliográficas procedentes de la base de datos *Scopus* y *PubMed*, utilizando las siguientes palabras clave: thyroid cancer, pharmacotherapy, targeted therapy, radioactive iodine.

La información referida al mecanismo de acción de los medicamentos, la posología, vía de administración, contraindicaciones y reacciones adversas ha sido recogida de la ficha técnica del Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

La búsqueda de los ensayos clínicos que investigan nuevas terapias farmacológicas que emplear en los distintos tipos de cáncer de tiroides se ha llevado a cabo en [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

4. RESULTADOS

Los tratamientos del cáncer de tiroides vienen determinados por el tipo de células a las que afecta y el estadio en el que se encuentra la enfermedad. Los dos principales estadios son localizados (el tumor se encuentra en un área concreta) y metastásico (el tumor se ha diseminado por todo el organismo). Cuando el cáncer se extiende por todo el organismo provocando una metástasis, se incrementa la gravedad de la enfermedad, y, como consecuencia, la complejidad de los tratamientos farmacológicos empleados.

4.1. Tratamiento local en cáncer de tiroides

La aplicación de terapias locales suele estar considerada como tratamientos primarios en el cáncer.

Las que se utilizan son la cirugía, radioterapia de haz externo y, actualmente, están emergiendo nuevas terapias locales: terapias por ablación.

4.1.1. Cirugía

Desde hace décadas, la cirugía ha sido el tratamiento de elección para la mayoría de los cánceres de tiroides (Pace-Asciak et al., 2022). Consiste en la extirpación del tumor a través de una intervención quirúrgica. Se utiliza en los casos en los que el tumor se encuentra muy localizado, es decir, en los cánceres de células foliculares (diferenciados): cáncer de tiroides papilar y cáncer de tiroides folicular. En el cáncer de tiroides medular o anaplásico, la cirugía constará como terapia primaria, y a continuación se procederá a terapias farmacológicas sistémicas que traten y frenen la expansión del cáncer. En estos casos, la cirugía puede adoptar un papel de cuidado paliativo para tratar las lesiones más localizadas (NCCN, 2021).

Dentro de la cirugía se distinguen dos tipos de procedimientos:

- Tiroidectomía: consiste en la extirpación de la glándula tiroidea en su totalidad.
- Lobectomía: consiste en extirpar uno de los nódulos de la glándula tiroidea, según donde esté localizado el tumor.

Es posible que los ganglios linfáticos cercanos hayan sido alcanzados por las células tumorales de modo que puede considerarse también su extirpación en la misma operación en el caso de nódulos cervicales palpables y con biopsia positiva (NIH, 2022; SEOM, 2020).

La característica postoperatoria principal después de una cirugía es la implantación del tratamiento farmacológico con levotiroxina en el paciente oncológico. Generalmente se inicia una semana después de la operación para garantizar que los niveles de hormona tiroidea hayan disminuido con normalidad (Patel et al., 2020). Al extirparse la glándula tiroidea, la secreción de hormonas tiroideas queda anulada, por ello se administra de manera exógena. En el caso de que la dosis no esté correctamente ajustada, puede derivarse en un hipotiroidismo, lo que supondría una complicación de la cirugía (SEOM, 2020).

Otras complicaciones de la cirugía son el hipoparatiroidismo y la parálisis de las cuerdas vocales. Durante la extirpación de la glándula tiroides se procura respetar las glándulas paratiroides, pero en ocasiones, estas quedan lesionadas y se precisa de tratamiento farmacológico a base de hormona paratiroidea para mantener en el organismo unos correctos niveles de equilibrio entre el calcio y el fósforo (Patel et al., 2020). La parálisis de las cuerdas vocales puede ocurrir porque hayan sido afectadas por el propio tumor o durante la cirugía. (SEOM, 2020).

4.1.2. Radioterapia de haz externo (RHE)

La radioterapia de haz externo consiste en irradiar energía de alta intensidad desde el exterior sobre la zona en la que se encuentra el tumor.

El uso de esta terapia radiactiva depende del tipo de tumor. La decisión de utilizar RHE se lleva a cabo por un equipo multidisciplinar de profesionales que incluye un radioncólogo. El radioncólogo es el encargado de evaluar la situación antes de introducir la radioterapia en el paciente oncológico (NCCN, 2021).

En el caso de cáncer de tiroides papilar y folicular apenas se utiliza, sin embargo, en el cáncer de tiroides anaplásico lo habitual es que se trate con radioterapia. Normalmente, se utiliza cuando el cáncer no puede ser extirpado mediante cirugía (NCCN, 2021).

La toxicidad de la RHE se divide en efectos agudos (suelen ser disfagia, esofagitis y dermatitis por radiación) y efectos de respuesta tardía (cuando el tejido manifiesta daños por radiación en el futuro). Cuanto más altas sean las dosis de radiación que se recibe más daño se produce de respuesta tardía. Esta terapia es empleada sobre todo en ATC, un tumor poco común pero agresivo donde la supervivencia es limitada y los ciclos se administran cortos porque el paciente no suele vivir lo suficiente como para sufrir los efectos secundarios a largo plazo (Stavas et al., 2014).

4.1.3. Terapias por ablación

La necesidad de nuevas terapias mínimamente invasivas que resulten ser una alternativa a la cirugía ha fomentado el desarrollo de este nuevo método de tratamiento localizado.

La terapia por ablación térmica y química son procedimientos mínimamente invasivos que se dirigen directamente a los nódulos lesionados evitando la extirpación completa de la glándula tiroides (Tufano et al., 2021). Las más empleadas son:

- Ablación por radiofrecuencia (RFA). La RFA es una de las más utilizadas (Tufano et al., 2021). Utiliza energía térmica para destruir el tejido tumoral mediante altas temperaturas (Chung et al., 2019).
- Crioablación. También conocida como crioterapia. Utiliza el frío intenso para destruir las células cancerosas por congelación. Se lleva a cabo con nitrógeno líquido o gas argón (NCCN, 2021; NIH, 2021).
- Ablación percutánea con etanol (PEA). Consiste en la inyección directa de etanol en el tejido maligno para inducir necrosis a través de la desnaturalización de proteínas y deshidratación citoplasmática. Esta técnica ofrece la ventaja de que no necesita aparatología especializada, es altamente portátil y tiene un coste muy bajo (Morhard et al., 2017).

La ablación está indicada junto con I-131 en casos de cáncer de tiroides metastásicos y en cáncer de tiroides papilar y folicular siempre y cuando exista un riesgo de recurrencia o metástasis. En el caso de que la cirugía esté contraindicada en pacientes con cánceres de tiroides localizados, la ablación puede ser una alternativa para ellos (NCCN, 2021; Tufano et al., 2021).

4.2. Tratamiento sistémico en cáncer de tiroides

Las terapias locales son insuficientes en cánceres de tiroides localmente avanzados o cánceres de tiroides metastásicos, por lo que es necesario recurrir a terapias sistémicas. Estas terapias incluyen terapia con yodo radiactivo, terapia hormonal de inhibición tiroidea, quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia.

4.2.1. Terapia con yodo radiactivo (YRA)

La radioterapia con yodo (YRA) consiste en la administración de yodo-131 (I-131). Esta terapia ha sido el tratamiento estándar de la metástasis de cáncer de tiroides diferenciado en las últimas décadas (Tala et al., 2011).

Con esta técnica se pretende localizar cualquier célula en el organismo que capte yodo y después se destruye, ya que las células de la glándula tiroidea son las únicas células que absorben yodo. Esta terapia está indicada en casos de metástasis ocasionadas tras un cáncer de tiroides localizado, tras una cirugía para destruir restos que hayan podido quedar de la glándula, o en el caso de que se haya extendido a ganglios linfáticos y/o alrededores (ACS, 2020; SEOM, 2020). No se usa en cáncer de tiroides medular ni cáncer de tiroides anaplásico, ya que las células cancerosas de estos tipos histológicos no son capaces de absorber yodo (ACS, 2020). Los estudios muestran una disminución de la recurrencia del tumor y una disminución de la mortalidad específica de la enfermedad en población con riesgo medio o superior cuando se administra terapia con yodo radiactivo post cirugía como parte del tratamiento inicial (NCCN, 2021).

Previamente a la administración del tratamiento se realiza una prueba con dosis bajas de YRA para determinar si el tumor absorbe yodo y garantizar la eficacia de la terapia (NIH, 2022).

El I-131 es un radiofármaco que se suele administrar vía oral mediante una cápsula y exclusivamente por personal autorizado para el uso y manipulación de isótopos radioactivos. La dosis requerida depende de la indicación, en el caso de destrucción de tejido tiroideo residual después de cirugía oscila entre 1.850 y 3.700 MBq, para el tratamiento de las metástasis entre 3.700 y 11.100 MBq. En cualquiera de los casos la dosis acumulada total máxima no puede superar 26.000 MBq. La administración de la cápsula debe ser junto con líquido y tragarse entera. Se recomienda la ingesta de abundante líquido y vaciar la vejiga con frecuencia para reducir la exposición de la vejiga a la radiación. Tras la administración de altas dosis de yodo puede aparecer sialoadenitis, por lo que se recomienda el consumo de caramelos o bebidas con ácido cítrico que estimulen la secreción salival. Además, el paciente deberá llevar una dieta pobre en yodo antes del tratamiento para potenciar la captación en el tejido tiroideo funcional, así como, interrumpir el tratamiento farmacológico de sustitución tiroidea para garantizar una captación adecuada (CIMA, 2018). Al interrumpir la terapia hormonal sustitutiva, los niveles de TSH aumentan en sangre, y se ha observado que la TSH estimula la captación de I-131 por células cancerosas (ACS, 2020).

Gracias a que las células tiroideas son las únicas en absorber yodo, generalmente se produce poco daño en el resto de las células tras la aplicación de yodo radiactivo. Los efectos adversos más frecuentes son: malestar general, sialoadenitis, sequedad ocular y nasal, pérdida de apetito, trastornos del olfato y gusto. A largo plazo pueden aparecer segundas neoplasias y problemas de fertilidad (CIMA, 2018).

4.2.2. Terapia hormonal de inhibición tiroidea

La terapia hormonal de inhibición tiroidea consiste en administrar dosis altas de la hormona tiroidea para inhibir la secreción de TSH a partir del eje hipotálamo-hipofisario. Mantener unos niveles bajos de TSH hace que no se estimule la producción de la hormona tiroidea en la glándula tiroides, y esto provoca una desaceleración del crecimiento de cualquier célula cancerígena (ACS, 2019; Pujol et al., 1996; Biondi and Cooper, 2010). Se ha observado que la inhibición de la hormona TSH mejora la supervivencia sin progresión, pero no hay evidencia significativa de que mejore la supervivencia general (NIH, 2022; Pujol et al., 1996; Cooper et al., 1998).

Esta terapia está indicada en cáncer de tiroides papilar, folicular, carcinoma de células de Hürthle y metastásico, así como para aquellas lesiones que no son sensibles al YRA (NCCN, 2021; NIH, 2022). Además, tras una extirpación de la glándula tiroides, el organismo ya no es capaz de producir la hormona tiroidea, por tanto, es necesario administrarla vía exógena para reemplazar la hormona natural para el correcto funcionamiento del metabolismo (ACS, 2019).

El principio activo utilizado es la levotiroxina de sodio, se utiliza en forma de comprimido y las presentaciones disponibles están en el rango de entre 25 y 200 microgramos de principio activo. La dosis diaria individual la determina los parámetros analíticos y la respuesta clínica del propio paciente. La terapia se implanta a dosis bajas y se incrementa progresivamente cada 2-4 semanas hasta conseguir la dosis de sustitución completa (CIMA, 2021). Los niveles séricos óptimos de TSH no se han definido debido a la falta de datos específicos. Se recomienda adaptar el grado de supresión de TSH al riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de tiroides de cada paciente individualmente (NCCN, 2021). La dosis diaria recomendada en terapia hormonal de inhibición tiroidea en el cáncer de tiroides es de 150-300 µg, prevención de recidivas tras cirugía de 75 a

200 µg y en terapia hormonal de sustitución por hipotiroidismo en adultos comenzará con una dosis de 25-50 µg incrementándose hasta una dosis de mantenimiento de 100-200 µg. El comprimido se administra en una dosis única por la mañana, media hora antes del desayuno con el estómago vacío y preferiblemente con un poco de líquido (CIMA, 2021).

Los efectos adversos más comunes asociados a la terapia hormonal supresora con levotiroxina incluyen taquiarritmias cardíacas (especialmente en los ancianos), desmineralización ósea (especialmente en mujeres postmenopáusicas) y síntomas propios de tirotoxicosis (agitación, confusión, diarrea, aumento de la temperatura, inquietud) (NCCN, 2021).

4.2.3. Quimioterapia

La quimioterapia es una terapia sistémica cuyo objetivo es destruir las células tumorales. Los fármacos empleados reciben el nombre de antineoplásicos o quimioterápicos. Actúan en la fase de división celular de la célula tumoral impidiendo su multiplicación y destruyéndolas. Los quimioterápicos no presentan una alta afinidad por las células tumorales y llegan prácticamente a todos los tejidos, provocando una serie de efectos secundarios generalmente transitorios y sobre todo en aquellas células que se dividen rápidamente (ACS, 2019). La quimioterapia se administra en forma de ciclos (periodo de tratamiento seguido de uno de descanso) para que las células no tumorales tengan el tiempo necesario para recuperarse antes de tolerar un nuevo ciclo. Su administración puede ser vía oral u intravenosa (AECC, 2021). Únicamente pueden ser administrados bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Es uno de los tratamientos más utilizados en todos los tipos de cáncer, aunque en el cáncer de tiroides su utilidad es limitada (SEOM, 2020). Los antineoplásicos están indicados en cánceres de tiroides con metástasis avanzada, cáncer de tiroides anaplásico y tras el fracaso de otros tratamientos (ACS, 2019; SEOM, 2020).

Los efectos secundarios afectan sobre todo a las células que más rápido se dividen como son las células de la médula ósea, mucosa bucal e intestinos, y folículos pilosos, dando

lugar a la caída del cabello, úlceras en la boca, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, diarrea, cansancio... (ACS, 2019).

Según la guía NCCN los antineoplásicos utilizados en el cáncer de tiroides son: doxorubicina, cisplatino y paclitaxel administrados por vía intravenosa en monoterapia o en combinación con otros.

-Doxorubicina: es una antraciclina aislada de cultivos de *Streptomyces peucetius*. (CIMA, 2021). No se conoce el mecanismo de acción exacto de la doxorubicina. Se cree que la acción antitumoral la lleva a cabo mediante la inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis proteica. Probablemente esta sea la consecuencia de la intercalación del fármaco entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, impidiendo que esta se desenrolle para su replicación.

Indicada para el cáncer de tiroides en fase avanzada y cáncer de tiroides anaplásico. Se puede utilizar en monoterapia con una dosis de 20 mg/m^2 semanalmente o 60 mg/m^2 cada tres semanas por vía IV. Otra opción de tratamiento es en combinación con docetaxel (antineoplásico perteneciente al grupo de los taxanos que detiene el crecimiento y multiplicación de células cancerosas (NIH, 2021). La dosis del tratamiento combinado de doxorubicina y docetaxel es de 60 mg/m^2 de cada fármaco cada 3-4 semanas o 20 mg/m^2 semanalmente por vía IV junto a pegfilgrastim (se trata de un factor estimulante de granulocitos aprobado por la FDA para disminuir el riesgo de neutropenia febril cuando se reciben terapias con antineoplásicos mielosupresores (NCCN, 2021; SD et al., 2022). La dosis acumulativa, independiente del esquema de administración no debe ser superior a 550 mg/m^2 de superficie corporal (CIMA, 2021).

La cardiotoxicidad es el efecto secundario más grave de doxorubicina, puede manifestarse con un episodio agudo (taquiarritmias, bradicardia, bloqueo auriculoventricular y de rama, rara vez tienen importancia y no son motivo de interrupción del tratamiento) o con un episodio tardío (generalmente a los 2-3 meses de administración del tratamiento, da lugar a miocarditis, siendo la más grave la insuficiencia cardíaca congestiva que compromete la vida del paciente). Por ello, se evalúa la función cardíaca de los pacientes previo tratamiento con doxorubicina. Además, otra reacción adversa importante es la mielodepresión (CIMA, 2021).

- **Cisplatino:** medicamento citotóxico perteneciente a la clase de agentes alquilantes, compuestos del platino. [cis-diamino dicloroplatino (II)]. Su mecanismo de acción se basa en una citotoxicidad inespecífica del ciclo celular lograda a partir del enlace covalente entre el platino y las bases purina, guanina y adenina del ADN. Esta unión da lugar a entrecruzamientos intracatenarios e intercatenarios que provocan roturas entre las cadenas. Es útil en cánceres de rápido crecimiento (Gold and Raja, 2021; CIMA, 2021).

Indicado como monoterapia en cáncer de tiroides anaplásico con una dosis de administración de 30-40 mg/m^2 semanalmente por vía IV (NCCN, 2021).

El cisplatino presenta una toxicidad más marcada que la habitualmente presentada por otros antineoplásicos, por lo que deberá supervisarse detenidamente la funcionalidad del organismo durante el tratamiento. Las principales reacciones adversas son ototoxicidad, mielodepresión, reacciones anafilácticas, neuropatías y, la más grave, la toxicidad renal, que es acumulativa y se deben seguir las siguientes pautas: diuresis forzada mediante hidratación única o combinada con la administración de un diurético antes y después del tratamiento, ya que ha demostrado reducir el riesgo por nefrotoxicidad (CIMA, 2021).

- **Paclitaxel:** es un agente antineoplásico que pertenece al grupo de los taxanos. Se trata de un agente antimicrotubular capaz de estimular el agrupamiento de los microtúbulos mediante los dímeros de tubulina y estabilizar a estos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad impide la reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Induce la formación de grupos anormales de microtúbulos impidiendo el proceso normal de la mitosis (CIMA, 2021).

Los pacientes recibirán una premedicación de corticoides, antihistamínicos y antagonistas- H_2 con la finalidad de prevenir reacciones de hipersensibilidad graves (CIMA, 2021). La dosis administrada en monoterapia es de 30-60 mg/m^2 por vía IV semanalmente o en combinación con carboplatino semanalmente con una dosis de paclitaxel de 50 mg/m^2 y carboplatino AUC 2 por vía intravenosa (NCCN, 2021). El carboplatino es un medicamento antineoplásico que actúa similar al cisplatino causando menos efectos secundarios (NIH, 2021).

Se ha demostrado que paclitaxel parece ser el único agente antineoplásico con actividad sistémica clínica significativa contra el cáncer de tiroides anaplásico, aunque no es capaz de modificar la letalidad de la enfermedad, por lo que sugiere la necesidad de nuevas incorporaciones terapéuticas adicionales (Ain et al., 2009; Higashiyama et al., 2010; Ito et al., 2012).

Paclitaxel presenta una serie de reacciones adversas donde la más importante y frecuente es la mielosupresión (neutropenia grave que no se asocia con episodios febriles, trombocitopenia y anemia), además puede ocasionar neurotoxicidad (la más frecuente es neuropatía periférica y puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento), artralgia o mialgia, reacción de hipersensibilidad significativa y edema macular cistoide, en este caso, los pacientes que noten un deterioro en la visión durante el tratamiento tienen que someterse a un examen oftalmológico completo de forma inmediata (CIMA, 2021).

4.2.4. Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas son un grupo de medicamentos destinados al tratamiento sistémico del cáncer. Estos medicamentos están diseñados de manera específica para actuar de manera selectiva sobre genes concretos de las células tumorales, las proteínas o el entorno del tejido que contribuye al crecimiento neoplásico. No han sido diseñados para destruir células que se dividen rápidamente de una manera indiscriminada. Es decir, con esta terapia se intenta atacar únicamente a las células responsables del cáncer, por tanto, se minimizan los efectos secundarios procedentes de la destrucción masiva de células (también células no tumorales) como es el caso de otros tratamientos más convencionales como la quimioterapia (AECC, 2021).

En el cáncer de tiroides se afectan principalmente dos vías de señalización intracelular según las mutaciones genéticas que han sido identificadas en los últimos años por el The Cancer Genome Atlas (TCGA). Por un lado, la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y por otro, las vías de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) (Lorusso et al., 2021) (*Ilustración 5*).

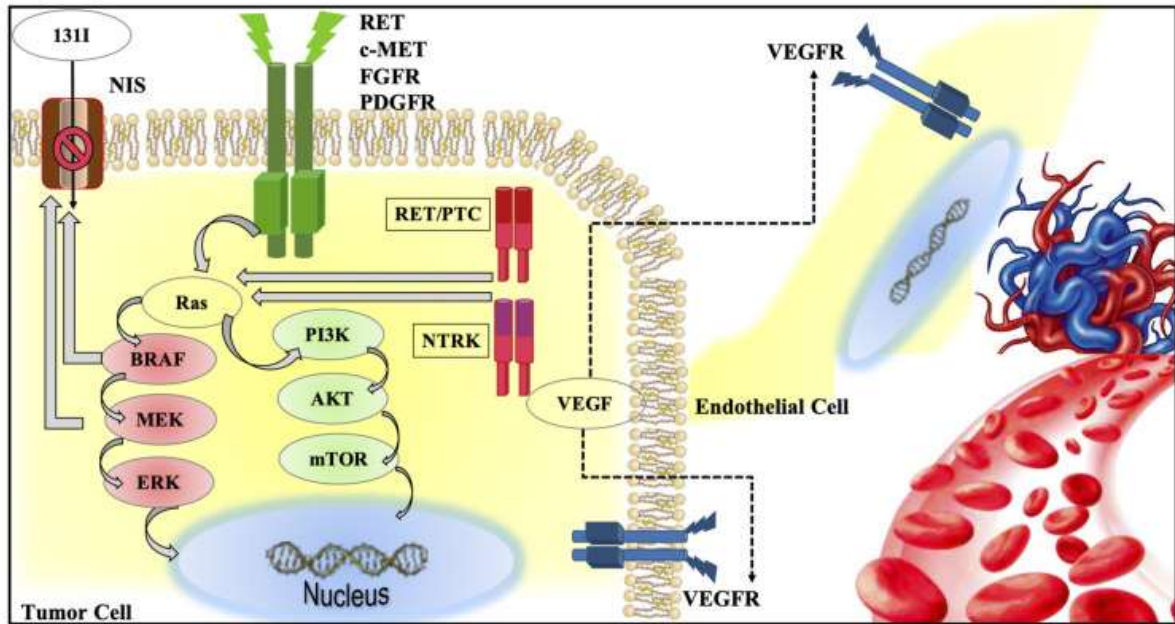


Ilustración 5: Representación gráfica de las vías MAPK y PI3K activadas por receptores de tirosina quinasa (RET, MET, FGFR, PDGFR) en el cáncer de tiroides (Lorusso et al., 2021).

Cuando tiene lugar una mutación en una de estas dos vías, la señalización se activa constitutivamente provocando la multiplicación celular descontrolada, se pierde la diferenciación celular y la apoptosis se reduce. El aumento de la señalización de las vías MAPK y/o PI3K parece que inducen la progresión a cáncer de tiroides pobremente diferenciado. Sin embargo, mutaciones relacionadas con el gen supresores de tumores p53, alteraciones epigenéticas e infiltración de células del sistema inmune, promueven la aparición de cáncer de tiroides anaplásico (Lorusso et al., 2021).

El cáncer de tiroides pobremente diferenciado (PDTC) es un tipo de cáncer de tiroides poco común que presenta un comportamiento biológico intermedio entre los cánceres de tiroides diferenciados (papilar y folicular) y cánceres de tiroides anaplásicos (Oba et al., 2021).

Se han clasificado los siguientes fármacos según la vía de señalización que inhiben y según la indicación que tienen atendiendo a los distintos tipos de cánceres de tiroides.

4.2.4.1. Inhibidores de multikinásas (MKI)

Las tirosinas quinásas son enzimas que se encargan de fosforilar proteínas como mecanismo de transducción de señales celulares en vías de señalización encargadas de

controlar la proliferación, diferenciación, migración, metabolismo y apoptosis celular. Las tirosinas quinasa se clasifican en receptores de tirosina quinasa (TKR) y tirosina quinasa (TK), las primeras se ubican en las membranas de las células y transducen señales extracelulares al citoplasma cuando sus ligandos las activan, y las segundas transmiten señales dentro de la célula. Alteraciones genéticas en los genes que codifican estas enzimas pueden desembocar en procesos cancerosos (Stjepanovic and Capdevila, 2014a).

Se conoce como inhibidores de multikinasa a aquellos agentes de pequeño peso molecular capaces de inhibir las alteraciones específicas de los oncogenes TK y TKR (Lorusso et al., 2021).

- **Sorafenib**: inhibidor multikinasa que reduce la proliferación de las células cancerígenas e interrumpe el crecimiento del tumor por la reducción de la angiogénesis tumoral (EMA, 2022). Inhibe los receptores VEGF1-3, PDGF, FGF, KIT, RET y RAF, este último de una manera más débil. Está indicado en casos de cáncer de tiroides diferenciado refractario al YRA (Lorusso et al., 2021).

En un estudio aleatorizado reciente de fase 3 donde se analizó la eficacia del tratamiento con sorafenib (n= 207) frente a placebo (n=210) en pacientes de cáncer de tiroides diferenciado metastásico o localmente avanzado refractario al yodo radiactivo, se observó que se mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión con este fármaco (10,8 meses) frente al placebo (5,8 meses), con una reducción del 41% en el riesgo de progresión o muerte (Brose et al., 2014). Estos resultados coinciden con otro estudio prospectivo en fase 2 donde se analizan 31 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a YRA localmente avanzado o metastásico progresivo, con el apunte de observar la influencia de la metástasis ósea. En este caso se concluye que sorafenib tiene efectos beneficiosos sobre la progresión de la enfermedad bajo este contexto de estudio, pero no se obtuvieron los mismos resultados beneficiosos en pacientes con metástasis ósea (Hoftijzer et al., 2009). Cuando existe metástasis ósea se considera preferiblemente lenvatinib a sorafenib (NCCN, 2021).

La dosis diaria recomendada es de 800 mg administrados vía oral en dos tomas al día. La forma farmacéutica es en comprimidos y deben administrarse con un vaso de agua alejados de las comidas o con comida baja en grasas (CIMA, 2022).

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto de miocardio, úlcera gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia y crisis hipertensiva/hipertensión. Sin embargo, las más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar y exantema. Para estas dos últimas se suele incluir un tratamiento tópico para el alivio de los síntomas y en casos graves o persistentes en el tiempo, puede llevar a la interrupción definitiva de sorafenib (CIMA, 2022).

- **Lenvatinib**: inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK), inhibe selectivamente la actividad cinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4). También inhibe selectivamente otros RTK relacionados con las vías bioquímicas neoplásicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4 y el recetor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDFGR α , KIT y RET (CIMA, 2021).

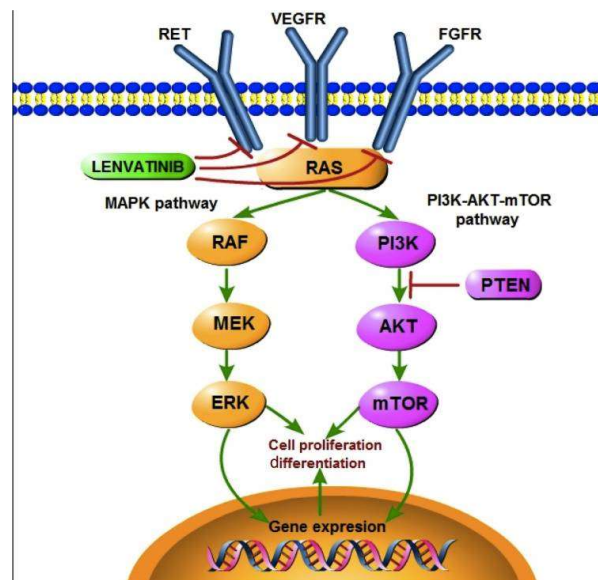


Ilustración 6: Cascada de señalización de quinasa involucrada en el desarrollo del cáncer de tiroides y que representa las dos vías principales de señalización (Stjepanovic and Capdevila, 2014)

Lo destacable de este fármaco es la potencia que posee en sus propiedades antiangiogénicas (Stjepanovic and Capdevila., 2014b). Se ha demostrado en estudios

que el tratamiento con lenvatinib ofrece una supervivencia libre de progresión de hasta 18,3 meses frente a los 3,6 meses del grupo de placebo en pacientes con cáncer de tiroides refractarios al tratamiento con YRA (Schlumberger et al., 2015).

Se utiliza en cánceres de tiroides diferenciados que han progresado a metástasis y con preferencia a sorafenib, especialmente en metástasis óseas y del SNC y refractarios a RAI, carcinoma hepatocelular y, en combinación con everolimus, para carcinoma de células renales (Lorusso et al., 2021; NCCN, 2021).

La dosis diaria recomendada es de 24 mg en una sola toma. Esta dosis puede ser modificada según sea necesario en base a la relación dosis/toxicidad. Se administra vía oral en forma de cápsulas y se deben tomar todos los días a la misma hora, con ingesta de alimentos o no (CIMA, 2021).

La reacción adversa más frecuente es la hipertensión arterial, sobre todo al inicio del tratamiento, por ello es muy importante que estos pacientes tengan contralada la tensión arterial previamente. En el caso de que los pacientes sean hipertensos, se recomienda tomar una dosis estable de tratamiento hipotensor al menos una semana antes de empezar el tratamiento con lenvatinib. Además, otras reacciones adversas son: aneurismas y disecciones arteriales, proteinuria, hepatotoxicidad, diarrea... No obstante, este fármaco parece tener un perfil de seguridad aceptable. Los efectos adversos son generalmente controlables mediante la variación de la dosis o mediante tratamiento farmacológico y no farmacológico concomitante. Aun así, es clave reconocer inmediatamente cualquier posible toxicidad para evitar complicaciones graves y que la relación beneficio/riesgo para el paciente siempre le resulte satisfactoria (Krajewska et al., 2015; Takahashi et al., 2019).

- **Vandetanib**: inhibidor de los recetores tirosina quinasa cuyos principales objetivos moleculares son VEGFR-2, VEGFR3, EGFR, KIT y RET. Reduce la angiogénesis inducida por el tumor, la permeabilidad de los vasos del tumor y la densidad de los microvasos del tumor (CIMA, 2020; Lorusso et al., 2021).

Fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento del cáncer de tiroides medular sintomático, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos, tanto por la FDA en 2011 como por la EMA en 2013 (Lorusso et al., 2021). Ha demostrado mejorar la

supervivencia sin progresión a unos 30,5 meses frente 19,3 meses que ofreció el placebo en un estudio, aun así, la supervivencia general no se vio afectada a los dos años (NIH, 2022).

El único medicamento aprobado en España que está actualmente comercializado se llama caprelsa y está sujeto a seguimiento adicional para la detección de reacciones adversas con el fin de obtener más información sobre su seguridad. Existe en dos presentaciones: comprimidos de administración vía oral de 100 mg y de 300 mg. La dosis recomendada es de 300 mg una vez al día, a la misma hora en la medida de lo posible y no importa si se administra con o sin alimentos (CIMA, 2020). Aunque la dosis recomendada es de 300 mg, una dosis de 100 mg diarios ha demostrado tener una respuesta antitumoral clínicamente relevante en pacientes con CMT hereditario con metástasis o localmente avanzado con un perfil de seguridad aceptable (Robinson et al., 2010).

Este fármaco se asocia con prolongación del intervalo QTc sustancial y dependiente de la concentración, de tal modo que este tratamiento está contraindicado en aquellos pacientes que presentan un intervalo QTc del ECG mayor de 480 ms, ni pacientes con historial de "Torsades de pointes". Este efecto secundario es una reacción específica del fármaco y es potencialmente mortal, produciéndose en un 14% de los pacientes tratados con él (CIMA, 2020; Lorusso et al., 2021). Además, hay descritas otras reacciones adversas como toxicidad cutánea, diarrea, náuseas y vómitos, fatiga y astenia, mucositis y/o estomatitis e hipertensión (Grande et al., 2013).

- **Cabozantinib**: inhibidor de los receptores MET, el receptor 2 de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), RET, encargados de sostener la supervivencia tumoral, metástasis y angiogénesis (Cabanillas et al., 2014).

Es un fármaco indicado en monoterapia para el tratamiento del cáncer de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico, refractario o contraindicado a RAI que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa (CIMA, 2022). Un estudio de 25 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario a RAI los cuales habían experimentado una progresión del cáncer mientras estaban en tratamiento sistémico con terapia dirigida a VEGFR (sorafenib, pazopanib o cediranib) obtuvieron

con Cabozantinib una actividad de respuesta objetiva, duradera y clínicamente significativa (Cabanillas et al., 2017).

Además, está también indicado en el cáncer de tiroides medular como tratamiento sistémico de referencia tanto en casos de enfermedad asintomática como sintomática o progresiva (NCCN, 2021).

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día hasta el fin del tratamiento o hasta que las reacciones adversas por toxicidad superen el beneficio del tratamiento. Si se precisa una reducción de tratamiento, se hará a 40 mg diarios, y posteriormente a 20 mg (CIMA, 2022).

Las reacciones adversas tienen lugar generalmente durante las primeras 8 semanas de iniciar el tratamiento por lo que requiere de una especial atención por parte del médico y personal sanitario durante ese periodo: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria y afecciones gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de las mucosas, estreñimiento, diarrea y vómitos) (CIMA, 2022).

4.2.4.2. Inhibidores de NTRK

La fusión del gen NTRK no es muy común y cuando está presente en pacientes de cáncer de tiroides no suelen manifestarse simultáneamente otras mutaciones. Han demostrado tener eficacia en CDT avanzado o metastásico y en CAT (Lorusso et al., 2021).

- **Larotrectinib**: inhibidor selectivo de la tirosina quinasa del receptor de tropomiosina (TRK) A, B y C (NIH, 2022). Es un inhibidor competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP), está diseñado específicamente para evitar su acción sobre otras quinasas. La diana de este fármaco es la familia de proteínas TRK, codificadas por los genes NTRK1, NTRK2 y NTRK3 (CIMA, 2021).

Indicado para el tratamiento de tumores sólidos en adultos y pediátrico que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico con un cáncer localmente avanzado o metastásico o cuya intervención quirúrgica pueda generar una elevada morbilidad y en aquellos casos en los que no existe otra opción de tratamiento (CIMA, 2021; Lorusso et al., 2021). Larotrectinib se emplea en cáncer de tiroides

diferenciado que ha progresado a metástasis incluidas metástasis óseas y del SNC (NCCN, 2021). Actualmente no se encuentra comercializado en España (CIMA, 2021).

La efectividad del Larotrectinib se evaluó en diferentes estudios donde participaron pacientes con cáncer de tiroides con fusión del gen NTRK. Se demostró que más de la mitad de los pacientes tratados con el fármaco redujeron el tamaño del tumor, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 75% y la respuesta al tratamiento duró entre 6 y 12 meses. Finalmente se obtuvo aproximadamente un 80% de supervivencia libre de progresión a los 12 meses (EMA, 2021; FDA, 2018; Lorusso et al., 2021).

La dosis recomendada en adultos es de 100 mg cada 12 horas (NCCN, 2021). Y los efectos adversos más frecuentes son mareo, anemia, náuseas, estreñimiento, disnea, tos, vómitos, diarrea, mialgias (Hong et al., 2019). Además, también se ha observado algunos casos en los que se ha producido una elevación de las transaminasas ALT y AST durante los 3 primeros meses de tratamiento, como consecuencia, se debe monitorizar la función hepática en aquellos pacientes que presenten esta manifestación (CIMA, 2021).

- **Entrectinib**: es otro inhibidor selectivo de TRKA, TRKB y TRKC que, además, es capaz de inhibir también ALK (la quinasa del linfoma anaplásico) y ROS1TK (protooncogén de la tirosina quinasa). Las proteínas de fusión que se encuentran en los dominios de las quinasas TRK, ROS1 o ALK ejercen su potente acción tumoral hiperactivando las vías de señalización descendentes provocando una proliferación celular, Entrectinib ha demostrado tener actividad antitumoral contra los tumores sólidos positivos para la fusión del gen NTRK, incluida la actividad del SNC (EMA, 2021; Doebele et al., 2020).

La eficacia de este fármaco ha sido demostrada a partir de estudios donde se comprobó que Entrectinib fue capaz de inducir respuestas duraderas y significativas en pacientes con tumores sólidos positivos para la fusión de NTRK. Demostró ser una terapia segura para los pacientes evaluados, pacientes de 18 años o más que tenían este tipo de cáncer y le fue administrada una dosis de 600 mg al día (Doebele et al., 2020).

La confirmación de positividad de la fusión del gen NTRK es necesaria para iniciar el tratamiento con Entrectinib. La dosis recomendada en adultos es de 600 mg una vez al día. La dosis recomendada en población pediátrica es de 300 mg/m² área de superficie

corporal una vez al día (EMA, 2021). Actualmente no se encuentra comercializado en España (CIMA, 2021).

Las reacciones adversas más frecuentes que afectan al 20% de los pacientes tratados con Entrectinib son cansancio, estreñimiento, trastornos del gusto, edemas, mareos, diarrea, náuseas, dolor, trastornos cognitivos (EMA, 2021).

4.2.4.3. Inhibidores de alteraciones en el oncogén RET

- **Selpercatinib**: anteriormente conocido como LOXO-292, es un inhibidor de alteraciones de RET altamente selectivo que compite con el ATP. Es capaz de inhibir mutaciones puntuales y fusiones, incluso la mutación V804M que es la responsable de ocasionar resistencias a TKI. Pero al ser tan selectivo con las alteraciones de RET lo hace ineficaz ante otro tipo de mutaciones que se originan en otros receptores (Lorusso et al., 2021). Fue autorizado por la AEMPS en marzo de 2021 pero actualmente no está comercializado en España (CIMA, 2022).

Está indicado en cáncer de tiroides diferenciado avanzado en adultos que previamente han sido tratados con sorafenib o lenvatinib o ambos, y en el cáncer de tiroides medular avanzado en personas mayores de 12 años que han sido previamente tratados con Cabozantinib o Vandetanib o ambos (EMA, 2022). Actualmente, no existen inhibidores selectivos de RET aprobados para el tratamiento de cánceres alterados por RET, sin embargo, el 70% de los cánceres de tiroides medulares tienen mutaciones en el gen RET. Selpercatinib ha demostrado en estudios tener una seguridad y eficacia en pacientes adolescentes y adultos con cualquier tipo de tumor sólido con alteración en RET (Wirth et al., 2020).

La dosis recomendada de Selpercatinib es de 160 mg dos veces al día, reduciéndose a 120 mg dos veces al día en pacientes que pesan menos de 50 kg (EMA, 2022).

En cuanto a los efectos adversos descritos en los estudios de seguridad y eficacia del fármaco, constan hipertensión (para el 21% de los pacientes estudiados), aumento del nivel de alanina aminotransferasa, aumento del nivel de aspartato aminotransferasa, hiponatremia, diarrea (Wirth et al., 2020).

- **Pralsetinib**: inhibidor tirosina quinasa muy potente dirigido de forma selectiva hacia las fusiones oncogénicas de RET. Ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos recientemente, autorizado por la AEMPS en diciembre del 2021, y actualmente no comercializado en España (CIMA, 2022; EMA, 2022; Subbiah et al., 2021).

La indicación autorizada es para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado con fusión RET positiva (EMA, 2022). Además, parece que puede tener beneficios demostrados en los cánceres de tiroides diferenciados metastásicos y en cáncer de tiroides medular que sean fusión RET positivo (NCCN, 2021). La eficacia de Pralsetinib fue evaluada en un estudio clínico en pacientes con cáncer de tiroides con fusión RET positivo y otros tumores sólidos, en febrero de 2020. La tasa de respuesta fue del 74% en pacientes sin tratamiento previo y del 60% en aquellos que habían sido tratados previamente con Cabozantinib o Vandetanib. La supervivencia libre de progresión a los 18 meses y la duración de la respuesta fue del 71% y el 90% en los pacientes tratados previamente con otros TKI, mientras que en el caso de los pacientes sin tratamiento previo fue del 85% y el 86% respectivamente. Las respuestas ocurrieron independientemente de los genotipos de RET (Lorusso et al., 2021).

El medicamento autorizado que contiene Pralsetinib se llama Gavreto® y está disponible en cápsulas. La dosis recomendada es de 400 mg diario y debe administrarse con un vaso de agua y el estómago vacío (EMA, 2022).

Los efectos adversos asociados al uso de Gavreto son anemia, neutropenia, estreñimiento, dolor de huesos y muscular, cansancio, leucopenia, etc. Otros efectos adversos menos frecuentes son hemorragias y prolongación del intervalo QT (EMA, 2022).

4.2.4.4. Inhibidores de la mutación *BRAF*^{V600E}

Se calcula que el 25% de los cánceres de tiroides anaplásicos albergan una mutación activadora *BRAF*^{V600E} (NIH, 2022). Las mutaciones en el gen BRAF provocan una activación de las proteínas BRAF, y son estas proteínas las que promueven la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento (CIMA, 2021).

- **Vemurafenib:** inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Actualmente comercializado en España como Zelboraf®. Previo inicio de tratamiento con Zelboraf® es requisito indispensable la confirmación de la mutación positiva V600 de BRAF del tumor mediante un test validado al paciente (EMA, 2021).

Está autorizado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 positiva (CIMA, 2021). Su eficacia ha sido demostrada, además, en cáncer de tiroides papilar metastásico positivo para *BRAF*^{V60} refractario al yodo radiactivo y en cáncer de tiroides papilar metastásico con mutación *BRAF*^{V600E} positivo. En ambos casos, los estudios avalan una actividad clínica positiva para los pacientes que tengan mutación *BRAF*^{V600E} positiva, ofreciendo una nueva posible opción de tratamiento para este tipo de pacientes concreto (Kim et al., 2013; Brose et al., 2016; CIMA, 2021). Los estudios que avalan la eficacia en cáncer de tiroides mencionados anteriormente han sido efectuados con una dosis inicialmente de 240-360 mg dos veces al día, y posteriormente se aumentó a 720 mg dos veces al día (Kim et al., 2013). En otro de los casos recibieron hasta 960 mg dos veces al día, que es la dosis máxima tolerada determinada (Kim et al., 2013; Brose et al., 2016).

La presentación de Zelboraf® son unos comprimidos recubiertos con película que contienen 240 mg de Vemurafenib. Para la indicación que está autorizado la dosis recomendada es de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día (CIMA, 2021).

Las reacciones adversas asociadas al uso de Vemurafenib son aparición de nuevos cánceres, cefalea, disgeusia, mareo, tos, diarrea, vómitos, náuseas, reacciones de fotosensibilidad, rash, artralgia, mialgia, edema periférico y aumento de las enzimas hepáticas (CIMA, 2021).

- **Dabrafenib:** inhibidor de quinasa RAF. Autorizado y comercializado en España como Tafinlar. Indicado para melanoma y cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600 (CIMA, 2021). Ha sido aprobado por la FDA en combinación con trametinib para el tratamiento de pacientes de tiroides anaplásico localmente avanzado o metastásico con mutación *BRAF*^{V600E} (FDA, 2018).

La eficacia de Dabrafenib se ha evaluado en un ensayo con pacientes con cáncer de tiroides anaplásico con mutación *BRAF*^{V600E}, los cuales recibieron 150 mg de

dabrafenib dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día. Todos los pacientes de dicho estudio habían recibido radioterapia y/o cirugía previa y 6 habían recibido previamente terapia sistémica. En este estudio se llegó a la conclusión de que esta combinación demostraba tener una actividad clínica relevante y sólida para el tratamiento del cáncer de tiroides anaplásico con mutación *BRAF*^{V600E} (Subbiah et al., 2018).

Dabrafenib resulta también interesante como estimulante para la captación de yodo radiactivo en pacientes que tienen cáncer de tiroides papilar refractario al yodo con mutación *BRAF*^{V600} metastásico (Rothenberg et al., 2015).

El tratamiento de terapia sistémica para la enfermedad metastásica de tiroides describe una dosis recomendada de 150 mg de Dabrafenib dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día vía oral (NCCN, 2021).

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de Dabrafenib son hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náusea, papiloma, alopecia, erupción cutánea y vómitos (EMA, 2021). Cuando se toma en combinación con trametinib los efectos adversos más frecuentes son fiebre, cansancio, náuseas, escalofríos, dolor de cabeza, diarrea, vómito, dolor en las articulaciones y erupción cutánea (EMA, 2021).

4.2.5. Inmunoterapia

La inmunoterapia es una terapia sistémica cuyo objetivo es el de estimular al propio sistema inmunitario del paciente para que sea este por sí mismo el que ataque y elimine el tumor. Es decir, esta terapia no va dirigida a destruir las células tumorales sino a proveer de las herramientas necesarias al enfermo de cáncer para que su propio sistema inmune consiga combatirlo (NIH, 2019; SEOM, 2019).

Las células tumorales “burlan” al sistema inmunitario del enfermo de cáncer a partir de una estrategia que le aporta invisibilidad y que hace que sea irreconocible como célula extraña por el sistema inmunitario, por lo que no es destruida. Esta estrategia consiste en aprovechar el mecanismo que se conoce como punto de control inmunológico. En la superficie de la célula tumoral se expresan una serie de proteínas llamadas PD-L1. Las PD-L1 bloquean el receptor PD1 que se encuentra expresado en la superficie de los linfocitos T, lo que provoca la inactividad del sistema inmune hacia la célula tumoral. Se

conoce como punto de control inmunológico porque la función principal que tienen es impedir que la respuesta inmunitaria sea tan potente que destruya células sanas, es decir, los puntos de control inmunológico desactivan a las células T hasta que sean necesarias. Cuando se unen PD1 y PD-L1 lanzan una señal de “apagado” a las células T. Las células cancerosas aprovechan este mecanismo para desactivar a las células T, y lograr la supervivencia. Gracias al descubrimiento de este mecanismo, se ha permitido el desarrollo de fármacos que bloquean PD1 o PD-L1 con la finalidad de revertir esa invisibilidad de la célula tumoral y reestablecer la actividad del sistema inmunitario (SEOM, 2019).

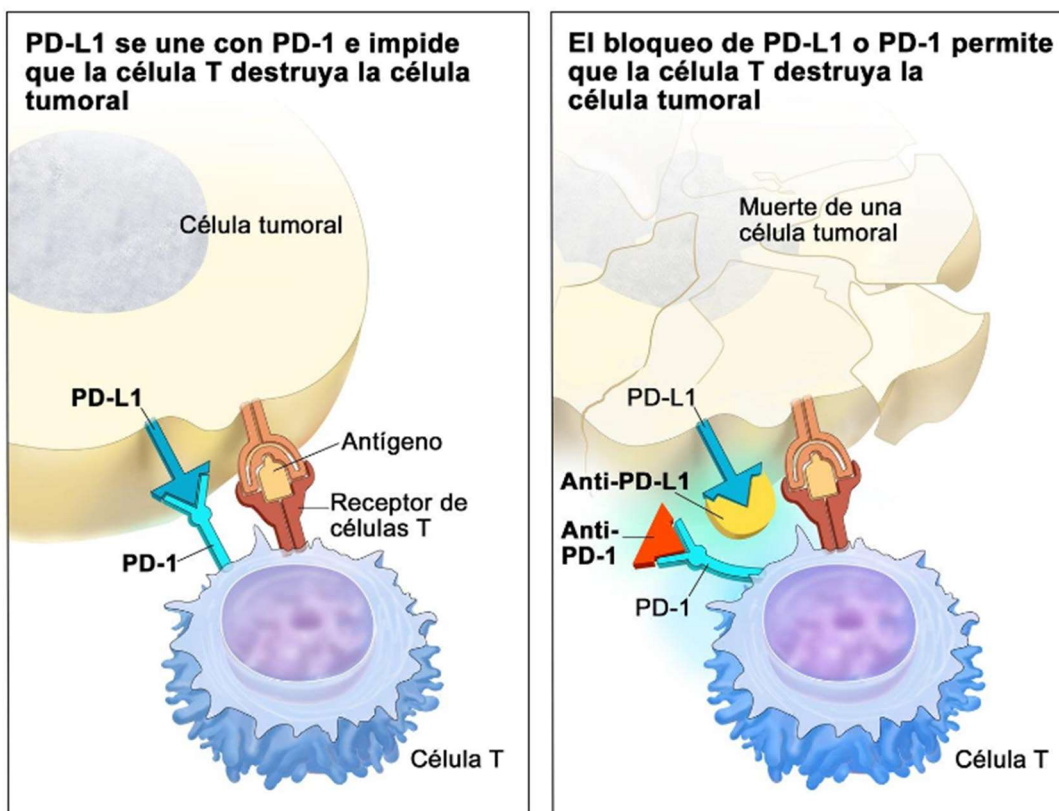


Ilustración 7: Supervivencia de la célula cancerosa gracias a su estrategia de invisibilidad comparada con la destrucción de la célula utilizando un inhibidor de punto de control inmunológico (NIH, 2022).

Estos fármacos denominados inhibidores de puntos de control inmunitario impiden que se lance la señal de “apagado” para permitir que las células T puedan atacar y destruir a las células cancerosas (NIH, 2022).

Pembrolizumab es un inhibidor de puntos de control inmunitario. Es un anticuerpo monoclonal humanizado. Comercializado en España como Keytruda 25 mg/ml

concentrado para solución para perfusión. Pembrolizumab se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 para ayudar al sistema inmune a destruir más células cancerosas (CIMA, 2022; NIH, 2021).

Está indicado como terapia sistémica en cáncer de tiroides diferenciado que ha desarrollado metástasis, cáncer de tiroides medular y anaplásico. También es opción de tratamiento para pacientes con TMB-H (carga mutacional del tumor alta: ≥ 10 mut/Mb), así lo aprobó la FDA en 2020 (NCCN, 2021; FDA, 2020; NIH, 2021). La dosis recomendada es de 200 mg vía intravenosa cada tres semanas o 400 mg vía intravenosa cada seis semanas (NCCN, 2021).

Su eficacia fue demostrada en un ensayo de fase Ib KEYNOTE-028. Los participantes eran pacientes con cáncer de tiroides papilar o folicular avanzado, que presentaban fracaso de la terapia estándar y manifestaban la expresión de PD-L1 en células cancerosas. Se concluyó un perfil de seguridad manejable para el Pembrolizumab y una evidencia de actividad antitumoral para este tipo de pacientes (Mehnert et al., 2019).

Las reacciones adversas de este inhibidor de punto de control inmunológico son reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune y en su gran mayoría son resueltas después de iniciar el tratamiento adecuado o de suspender definitivamente la inmunoterapia. Los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, diarrea, y náuseas. Además, menos frecuentemente puede aparecer sarpullidos e inflamación extensa (CIMA, 2022; NIH, 2022).

4.3. ENSAYOS CLÍNICOS

Los pacientes con cáncer de tiroides suelen tener dos opciones de tratamiento. Por un lado, pueden recibir el tratamiento estándar de terapias aprobadas, y por otro, pueden optar por participar en ensayos clínicos que se encuentren en investigación, donde se probarán nuevos fármacos, fármacos ya existentes indicados para otras patologías y nuevas terapias. No obstante, no todo paciente de cáncer puede participar en ensayos clínicos, habitualmente tiene que reunir una serie de requisitos según el ensayo. Un requisito común es que las terapias estándares aprobadas hayan fracasado como tratamiento. Las terapias estándares actuales no proporcionan resultados clínicos

satisfactorios en algunos tipos de cánceres de tiroides, por lo que son necesarios estos ensayos clínicos que busquen alternativas farmacológicas que mejoren la respuesta clínica a esta enfermedad. A continuación, se exponen algunos ensayos clínicos que actualmente están en desarrollo para mejorar los tratamientos del cáncer de tiroides actuales.

1. NCT04574817: Un estudio clínico de fase II, multicéntrico, de etiqueta abierta, de un solo brazo de HX008 en sujetos con cáncer de tiroides anaplásico.

Un nuevo fármaco llamado HX008 se administra 200 mg como infusión IV cada día de un ciclo que dura tres semanas. HX008 es un anticuerpo humanizado que bloquea PD-1, tiene una potente actividad antitumoral y ha presentado propiedades farmacológicas satisfactorias (Zhang et al., 2020).

Se medirá principalmente la tasa de respuesta objetiva en un marco temporal de aproximadamente 30 meses, el porcentaje de sujetos que logren respuesta completa o respuesta parcial. Además, se medirá la tasa de control de enfermedades, la duración de la respuesta, la SLP, la SG y los efectos adversos, en un marco de tiempo de aproximadamente 30 meses.

2. NCT00410761: Un estudio multicéntrico internacional, de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de ZD6474 (ZACTIMATM) versus placebo en sujetos con cáncer de tiroides medular metastásico.

Este ensayo clínico pretende estudiar cómo los pacientes con cáncer de tiroides medular, tratados con ZD6474, reaccionan al medicamento, qué ocurre en el organismo cuando se administra el fármaco, la existencia o no de efectos adversos a él y ver si puede disminuir o prevenir el crecimiento de tumores.

ZD6474 es un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa disponible vía oral que se dirige selectivamente al crecimiento tumoral y a la angiogénesis (Herbst et al., 2007).

Se medirá en primer lugar la SLP, y secundariamente la tasa de respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta y SG.

3. NCT04787328: Un estudio de fase II multicéntrico, de etiqueta abierta y de un solo brazo para evaluar la eficacia y la seguridad de las tabletas HA121-28 en pacientes con carcinoma medular de tiroides (MTC).

Los participantes se someterán a un tratamiento de 3 semanas y 1 semana de descanso con 450 mg de HA121-28 vía oral una vez al día hasta que progrese la enfermedad o aparezca toxicidad. El objetivo es estudiar la actividad antineoplásica preliminar, la seguridad y la tolerabilidad de los comprimidos de HA121-28 administrados por vía oral en pacientes con cáncer medular de tiroides. HA121-28 es un inhibidor de la tirosina quinasa en cánceres de tiroides.

HA121-28 es un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidor del protooncogén RET y antagonista de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular.

Se medirá principalmente la tasa de remisión objetiva en un marco temporal de hasta 60 meses evaluado cada 8-12 semanas según ciclo de tratamiento. Como medidas secundarias de resultado se evaluará la SLP, la duración de respuesta, la SG, la tasa de control de la enfermedad, los cambios de la calcitonina en sangre, incidencia de efectos adversos y concentración plasmática del fármaco.

4. NCT04552769: Abemaciclib en cáncer de tiroides indiferenciado/anaplásico localmente avanzado o metastásico.

El principal objetivo de este estudio es determinar la tasa de respuesta general después del tratamiento con abemaciclib en pacientes con cáncer de tiroides anaplásico/indiferenciado. En segundo lugar, los objetivos tratarán de estudiar la SG, la SLP y se evaluará la seguridad de los efectos adversos.

Abemaciclib bloquea la actividad de las quinasas dependiente de ciclina 4 y 6 (CDK4 y CDK6) y actualmente está aprobado para su uso en cáncer de mama avanzado o metastásico (EMA, 2022).

Se administrará 200 mg dos veces al día por vía oral de abemaciclib en ciclos que durarán 28 días, hasta que progrese la enfermedad o exista una toxicidad que resulte inaceptable.

Se medirá en primer lugar la respuesta general y como medida de resultados secundaria la SG y la SLP en un periodo de tiempo aproximado de 3 años.

5. NCT02244463: Un estudio de fase II de MLN0128 en cáncer de tiroides anaplásico metastásico.

En este estudio se investiga la utilidad, en base a la seguridad y eficacia de MLN0128 en pacientes con cáncer de tiroides anaplásico metastásico.

MLN0128 es un inhibidor selectivo y potente de la quinasa mTOR, encargada de regular el crecimiento y supervivencia celular.

El tratamiento se administrará de forma ambulatoria a dosis fija por vía oral diariamente. El tratamiento con MLN0128 continuará hasta que la enfermedad progrese o el participante retire el consentimiento.

La medida principal será sobre la SLP en un periodo de tiempo base de 4 meses. Las medidas de resultado secundarias constarán en medir la tasa de respuesta general, la tasa de SG, el número de participantes con eventos adversos graves y no graves, y la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a la terapia con MLN0128 en un periodo de tiempo aproximado de 2 años.

6. NCT05102292: Un estudio clínico de fase Ib/II, multicéntrico y abierto para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de HLX208 en el cáncer de tiroides anaplásico avanzado (ATC) con mutación *BRAF*^{V600}.

El objetivo de este estudio se basa en evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de HLX208 en pacientes con cáncer de tiroides anaplásicos.

HLX208 es un inhibidor de *BRAF*^{V600}. Los participantes recibirán 450 mg dos veces al día.

La medida principal será medir la tasa de respuesta objetiva en un periodo de tiempo de hasta 2 años. Y de forma secundaria, la SLP desde la primera dosis hasta que la enfermedad progrese evaluada hasta 2 años y la supervivencia promedio desde la primera dosis hasta la fecha de muerte por cualquier motivo evaluada hasta 2 años.

7. NCT02088645: ¹⁷⁷Lu-PP-F11N para la terapia e imágenes dirigidas al receptor (teranósticos) del cáncer de tiroides medular metastásico: un estudio piloto y de fase I.

El objetivo de este estudio es determinar si ¹⁷⁷Lu-PP-F11N es útil para la obtención de imágenes y para el tratamiento en pacientes con cáncer de tiroides medular avanzado.

¹⁷⁷Lu-PP-F11N es un compuesto que contiene el isótopo radiactivo ¹⁷⁷Lutecio. Es un análogo de gastrina que se une a los receptores de colecistoquinina-2. En más del 90% de los cánceres de tiroides medular, los receptores de colecistoquinina-2 se encuentran sobreexpresados.

En la fase 0 del estudio, se administrará vía intravenosa 2 x 1 GBq de ¹⁷⁷Lu-PP-F11N con y sin physiogel. Principalmente, se medirá como resultados la tasa de visualización gammagráfica en un periodo de tiempo máximo de 4 semanas. Y secundariamente, se medirá la dosis de radiación renal y de la relación de dosis de radiación tumor a riñón con y sin protección renal (physiogel), la dosis de radiación, la estabilidad in vivo y los metabolitos producidos en un periodo de tiempo de entre 8 y 16 semanas.

En la fase I del estudio, se administrará vía intravenosa de máximo 6 x 7-8 GBq de ¹⁷⁷Lu-PP-F11N, con o sin physiogel, según los resultados de la fase 0. Principalmente, el resultado que se medirá será la determinación de la dosis máxima tolerada hasta 9 meses. De manera secundaria: las reacciones adversas, la respuesta bioquímica, la respuesta morfológica, la tasa de detección de tumores, la dosis de radiación de órganos, la SG, estabilidad in vivo y metabolitos de ¹⁷⁷Lu-PP-F11N.

5. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más común. La tasa de mortalidad específica por cáncer de tiroides es muy reducida, ya que la mayoría de ellos no son considerados de gravedad. Aún así, para los tipos de cáncer de tiroides más graves el tratamiento

sistémico no termina siendo eficaz y no suele lograr la supervivencia para el paciente (ACS, 2019; NIH, 2021).

Los distintos tipos de cánceres se clasifican según su naturaleza histológica: cáncer diferenciado de tiroides (papilar y folicular), cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico. Además, se diferencian distintos estadios que van del I al IV, siendo el IV el de mayor gravedad. El CDT identifica los estadios teniendo en cuenta la edad del paciente (distingue si el paciente es mayor o menor de 55 años), mientras que el CMT y el CAT son independientes a la edad. Todos los CAT se consideran de estadio IV, lo cual refleja el mal pronóstico de la enfermedad (NIH, 2021).

El tratamiento que se escoge depende del tipo de cáncer de tiroides y del estadio en el que se encuentra. La cuestión más importante para establecer una determinada terapia es si el cáncer de tiroides se encuentra localizado o si existe presencia de metástasis (ACS, 2019; NCCN, 2021).

La terapia local de elección para la mayoría de los cánceres de tiroides era la cirugía (Pace-Asciak et al., 2022). Es el tratamiento estándar para el CDT localizado. Para el CMT y CAT se utiliza como tratamiento primario para posteriormente establecer la terapia sistémica que frene su extensión. Cuando el cáncer no puede ser extirpado mediante cirugía se utiliza otra terapia local denominada radioterapia de haz externo (NCCN, 2021). Por otro lado, en los últimos años se ha desarrollado una nueva terapia localizada, la terapia por ablación, son procedimientos mínimamente invasivos que se dirigen hacia los nódulos lesionados evitando la extirpación completa de la glándula tiroides (Tufano et al., 2021).

En algunas ocasiones el CDT avanza localmente y/o se vuelve metastásico y las terapias locales son insuficientes para tratarlos. Asimismo, el CMT y el CAT necesitan de terapias sistémicas para ser tratados (Lorusso et al., 2021).

La terapia con YRA es una terapia sistémica que se emplea en CDT localmente avanzado, metastásico y post cirugía para eliminar restos del tumor. Esta terapia consiste en administrar yodo radiactivo, las células del tumor lo captan y son destruidas. No se usa en CAT ni CMT porque las células cancerígenas de esos tipos histológicos no son capaces

de captar yodo (ACS, 2020; SEOM, 2020). Los estudios han demostrado que la terapia con YRA disminuye la recurrencia del tumor (NCCN, 2021).

La terapia hormonal de inhibición tiroidea es ampliamente usada en todos los tipos de cáncer de tiroides y se convierte en una terapia hormonal de sustitución en casos en los que la glándula tiroides ha sido extirpada por completo (ACS, 2019; NCCN, 2021; NIH, 2022). Se ha observado que la inhibición de la hormona TSH mejora la SLP, pero no hay evidencia significativa de que mejore la supervivencia general (Cooper et al., 1998; NIH, 2022; Pujol et al., 1996).

La quimioterapia no tiene un papel relevante en el tratamiento sistémico del cáncer de tiroides, ya que no ofrece grandes beneficios frente a los numerosos efectos adversos que presenta (SEOM, 2020). Se emplea en casos de metástasis avanzada, fracasos de otros tratamientos y, sobre todo, en CAT (ACS, 2019; SEOM, 2020). Los quimioterápicos que se emplean son doxorubicina, cisplatino y paclitaxel (NCCN, 2021). El paclitaxel es prácticamente el único con actividad sistémica clínica significativa en CAT, aunque no modifica la letalidad de la enfermedad (Ain et al., 2009; Higashiyama et al., 2010; Ito et al., 2012).

Hasta la fecha, no existe ninguna inmunoterapia aprobada para el cáncer de tiroides metastásico en España, pero se ha demostrado que el uso de pembrolizumab en CDT metastásico, CMT y CAT presenta una actividad antitumoral evidente (Mehnert et al., 2019; NCCN, 2021). Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como inhibidor de los puntos de control inmunitario. Está autorizado para cánceres de tipo avanzado (CIMA, 2022).

En las últimas décadas se han desarrollado una serie de fármacos que actúan inhibiendo las vías de señalización intracelular que ocurren en el cáncer a consecuencia de mutaciones genéticas (Stjepanovic and Capdevila, 2014a). Esto ha dado lugar a las terapias dirigidas, actualmente la mejor opción de terapia sistémica (Lorusso et al., 2021; NCCN, 2021). Los inhibidores de multikinásas pertenecen a estas terapias dirigidas y han conseguido tener una gran importancia en el tratamiento sistémico de cáncer de tiroides. Lenvatinib y sorafenib son los fármacos aprobados para CDT metastásicos y refractario a YRA, siendo preferente el uso de lenvatinib (Lorusso et al., 2021; NCCN,

2021; Schlumberger et al., 2015). Vandetanib y cabozantinib se emplean en CMT refractarios a YRA, localmente avanzado y metastásico (Cabanillas et al., 2014; Lorusso et al., 2021). Selpercatinib ha demostrado eficacia en CDT metastásico y CMT previamente tratados con inhibidores de multicitinasas, aunque no existe actualmente ningún fármaco comercializado (Wirth et al., 2020). La FDA ha aprobado el uso de dabrafenib en combinación con trametinib para CAT localmente avanzado o metastásico con mutación *BRAF*^{V600E} positiva (FDA, 2018). Además, dabrafenib ha resultado útil como estimulante para la captación de I-131 en pacientes con CDT metastásico refractario al yodo con mutación *BRAF*^{V600E} positiva (Rothenberg et al., 2015).

En definitiva, los fármacos que forman parte de las terapias dirigidas están ofreciendo amplias posibilidades de tratamiento y se están obteniendo mejores resultados clínicos. Han demostrado una SLP prolongada, no obstante, este beneficio clínico no se traduce en una mejora de la SG, por lo que son necesarios más estudios y que se exploren otras estrategias terapéuticas.

6. CONCLUSIONES

- 1) Las terapias del cáncer de tiroides se determinan individualmente para cada paciente. Dependen del tipo de cáncer según su histología y del estadio de la enfermedad.
- 2) La extirpación del tumor a través de una intervención quirúrgica es un tipo de terapia local que resulta de elección para la mayoría de los cánceres de tiroides. Obligatoriamente se implanta terapia hormonal sustitutiva de las hormonas tiroideas post cirugía si la extirpación de la glándula ha sido completa.
- 3) La quimioterapia es una terapia sistémica para tratar el cáncer metastásico cuya utilidad en cáncer de tiroides es muy limitada. Aporta pocos beneficios terapéuticos y provoca numerosos efectos adversos para el paciente. Los fármacos quimioterapéuticos más empleados son: doxorubicina, cisplatino y paclitaxel.
- 4) La terapia con yodo radiactivo (I-131) se emplea en pacientes con cáncer de tiroides cuyas células tumorales captan yodo. Está indicada en metástasis de CDT, post

cirugía para destruir posibles restos de células cancerígenas o en casos en los que el cáncer se haya extendido a ganglios linfáticos y/o alrededores. No se usa en cáncer de tiroides anaplásico ni en cáncer de tiroides medular ya que las células cancerosas de estos tipos histológicos no tienen capacidad de absorber yodo. Esta terapia ha demostrado disminuir la recurrencia y la mortalidad específica.

- 5) Las terapias dirigidas se han convertido en la mejor opción de tratamiento farmacológico sistémico actual. Han demostrado una mejoría en la SLP en pacientes con cáncer de tiroides metastásico, sin embargo, aún no se ha establecido una mejora de la SG. Los inhibidores de multicitinasas son útiles en CDT metastásico y en CMT. Los inhibidores de la fusión de NTRK e inhibidores de la alteración en el protooncogén RET también han demostrado su eficacia en metástasis, pero, actualmente ningún fármaco se encuentra comercializado. Los inhibidores de la mutación *BRAF^{V600E}*, como Dabrafenib, ha demostrado su eficacia en CDT metastásico y ha sido aprobado recientemente para esta indicación por la FDA. La terapia dirigida se implanta tras una prueba clínica previa que permita identificar el tipo de mutación.
- 6) Actualmente se encuentran en desarrollo numerosos ensayos clínicos que investigan para descubrir nuevos fármacos, la utilidad de otros fármacos biológicos autorizados para otros cánceres en cáncer de tiroides o fármacos que sirvan para la obtención de imágenes y faciliten un diagnóstico (teranósticos).

7. ABREVIATURAS

- | | |
|---|---|
| - ACS: American Cancer Society | - AJCC: American Joint Committee on Cancer |
| - AECC: Asociación Española Contra el Cáncer | - ALK: Quinasa del Linfoma Anaplásico |
| - AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario | - CAT: Cáncer de Tiroides Anaplásico |
| | - CDK: Quinasa Dependiente de Ciclina |

- **CDT:** Cáncer de Tiroides Diferenciado
- **CFT:** Cáncer Folicular de Tiroides
- **CIMA:** Centro de Información de Medicamentos
- **CMT:** Cáncer de Tiroides Medular
- **CPT:** Cáncer de Tiroides Papilar
- **CT:** Cáncer de Tiroides
- **EGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- **EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- **FDA:** Food And Drug Administration
- **FGF:** Factor de Crecimiento de Fibroblastos
- **FGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos
- **I-131:** Yodo Radiactivo
- **KIT:** Receptor del Factor de Células Madre
- **MAPK:** Proteína Quinasa Activada por Mitógenos
- **MET:** Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos
- **MKI:** Inhibidores de Multicinasas
- **MTOR:** Diana de Rapamicina en Células de Mamífero
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- **NIH:** National Institute of Cancer
- **NTRK:** Receptor de Tirosina Quinasa Neurotrófico
- **NTRK-Fusions:** Fusión del 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
- **PDTC:** Cáncer de Tiroides Pobrementemente Diferenciado
- **PEA:** Ablación Percutánea con Etanol
- **PI3K:** Fosfatidilinositol-3-quinasa
- **RAI:** Yodo Radiactivo
- **RET:** Reorganizado Durante la Transfección
- **RFA:** Ablación por Radiofrecuencia
- **RHE:** Radioterapia de Haz Externo
- **SEER:** Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

- **SEORL:** Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
- **SG:** Supervivencia General
- **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión
- **TCGA:** The Cancer Genome Atlas
- **TK:** Tirosina Quinasa
- **TRK:** Receptor de Tirosina Quinasa
- **TSH:** Hormona Estimulante del Tiroides
- **TP53:** Proteína Tumoral 53
- **VEGF:** Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
- **VEGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
- **YRA:** Yodo Radioactivo

8. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cabometyx [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2022 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136002/FT_1161136002.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Caprelsa [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2020 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11749001/FT_11749001.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cisplatino [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Doxorubicina [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2016 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73266/FT_73266.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Eutirox [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64014/FT_64014.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Gavreto [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211555001/FT_1211555001.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 junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kisplyx [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161128002/FT_1161128002.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Paclitaxel [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66311/FT_66311.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rozlytrek [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2022 [Consultado

en junio de 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201460002/FT_1201460002.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Sorafenib [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/86413/FT_86413.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vitrakvi [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191385002/FT_1191385002.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Zelboraf [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2016 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/12751001/FT_12751001.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ioduro de sodio [Internet]. Madrid: Centro de información online de medicamentos; 2018 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/70427/FT_70427.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Agencia Europea del Medicamento. Abemaciclib [Internet]. Ámsterdam; 2022 [Consultado en junio de 2022] Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>

Agencia Europea del Medicamento. Gavreto [Internet]. Ámsterdam; 2022 [Consultado en junio de 2022] Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gavreto>

Agencia Europea del Medicamento. Nexavar [Internet]. Ámsterdam; 2022 [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>

Agencia Europea del Medicamento. Retsevmo [Internet]. Ámsterdam; 2022 [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo>

Agencia Europea del Medicamento. Rozlytrek [Internet]. Ámsterdam; 2022 [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>

Agencia Europea del Medicamento. Tafinlar [Internet]. Ámsterdam; 2021 [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

Agencia Europea del Medicamento. Vitrakvi [Internet]. Ámsterdam; 2022 [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>

Agencia Europea del Medicamento. Zelboraf [Internet]. Ámsterdam; 2021 [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>

Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA, Group* CATCHIT (CATCHIT). Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma with Paclitaxel: Phase 2 Trial Using Ninety-Six-hour Infusion. M-LIEBERT. 2009;10(7):587–94.

Asociación Española Contra el Cáncer. Fármacos biológicos o Terapias dirigidas [Internet] Madrid 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/farmacos-biologicos-o-terapias-dirigidas/farmacos-biologicos-o-terapias-dirigidas>

Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es la quimioterapia? [Internet] Madrid 2021 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia-contra-cancer/que-es-quimioterapia>

Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: A review of the world health organization classification. *Endocrinol Metab.* 2020; 35:696–715.

Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Mary ann Liebert.* 2010;20(2):135–46.

Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1272.

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319.

Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, Ferguson KC, Sherman SI. A Phase I Study of Cabozantinib (XL184) in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2014;24(10):1508.

Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, Wirth LJ, Menefee ME, Liu S v., et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor–Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(29):3315.

Chung SR, Baek JH, Sung JY, Ryu JH, Jung SL. Revisiting Rupture of Benign Thyroid Nodules after Radiofrequency Ablation: Various Types and Imaging Features. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(4):415–21.

Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8(9):737–44.

Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271.

Food and Drug Administration. La FDA aprueba Dabrafenib más trametinib para el tratamiento adyuvante del melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K [Internet]. 2018. [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-adjutant-treatment-melanoma-braf-v600e-or-v600k-mutations>

Food and Drug Administration. La FDA aprueba Larotrectinib para tumores sólidos con fusiones del gen NTRK [Internet]. 2018. [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>

Food and Drug Administration. La FDA aprueba Pembrolizumab para el cáncer de mama triple negativo en etapa temprana de alto riesgo [Internet]. 2021. [Consultado en junio de 2022] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>

Gold JM, Raja A. Cisplatin. StatPearls. 2021

Grande E, Kreissl MC, Filetti S, Newbold K, Reinisch W, Robert C, et al. Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer: Review of Adverse Event Management Strategies. *Advances in Therapy*. 2013;30(11):945.

Herbst RS, Heymach J v., O'Reilly MS, Onn A, Ryan AJ. Vandetanib (ZD6474): an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(2):239–49.

Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Uruno T, Miya A, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(1):7–14.

Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(6):923–31.

Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Annals of Oncology*. 2019;30(2):325.

Instituto Nacional del Cáncer. Factores de riesgo de cáncer [Internet]. 2015. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>

Instituto Nacional del Cáncer. Inmunoterapia para tratar el cáncer [Internet]. 2019 [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. 2021. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de tiroides en adultos (PDQ®) – Versión para profesionales de salud [Internet]. 2022. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/tiroides/pro/tratamiento-tiroides-pdq>

Ito Y, Higashiyama T, Hirokawa M, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, et al. Clinical trial of weekly paclitaxel chemotherapy for papillary thyroid carcinoma with squamous cell carcinoma component. *Endocrine Journal*. 2012;59(9):839–44.

Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, Williams MD, Sanders DL, Ilagan JL, et al. Clinical Responses to Vemurafenib in Patients with Metastatic Papillary Thyroid Cancer Harboring BRAFV600E Mutation. *Thyroid*. 2013;23(10):1277.

Krajewska J, Kukulska A, Jarzab B. Drug safety evaluation of lenvatinib for thyroid cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(12):1935–43.

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(6):1–24.

Mehnert JM, Varga A, Brose MS, Aggarwal RR, Lin CC, Prawira A, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1).

Morhard R, Nief C, Barrero Castedo C, Hu F, Madonna M, Mueller JL, et al. Development of enhanced ethanol ablation as an alternative to surgery in treatment of superficial solid tumors. *Scientific Reports*. 2017;7(1).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 3.2021. Octubre 2021. [Consultado en junio 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/>

Oba T, Maeno K, Amitani M, Shimizu T, Ohno K, Ono M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio for long-term outcomes in patients with poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr J*. 2021;68(11):1329–36.

Pace-Asciak P, Russell JO, Tufano RP. The Treatment of Thyroid Cancer With Radiofrequency Ablation. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2022;25(2).

Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Annals of Surgery*. 2020;271(3):E21–93.

Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4318–23.

Resultados del ensayo de registro de fase I/II ARROW de pralsetinib (BLU-667) en pacientes (pts) con tumor medular avanzado con mutación RET positiva en cáncer medular de tiroides (RET + MTC). *Annals of Oncology*. 2020;31(suppl_4):1026-1033.

Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6):2664.

Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res. 2015;21(5):1028–35.

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621–30.

SD P, N K, TF J. Pegfilgrastim. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. 2022;1–4.

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre el cáncer de tiroides [Internet]. 2022. [Consultado en junio de 2022]. 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 2022]. 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. Signos y síntomas del cáncer de tiroides [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. ¿Qué causa el cáncer de tiroides? [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Quimioterapia para el cáncer de tiroides [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/quimioterapia.html>

Sociedad Americana Contra el Cáncer. Terapia con yodo radiactivo (radioyodo) para el cáncer de tiroides [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2022]. 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 junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-tiroides/tratamiento/terapia-de-hormona-tiroidea.html>

Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de tiroides. Manifestaciones clínicas [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tiroides?start=3>

Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de tiroides. Tipos histológicos [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tiroides?start=5>

Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de tiroides. Tratamiento [Internet]. 2020. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tiroides?start=8>

Sociedad Española de Oncología Médica. La inmunoterapia del cáncer [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer>

Sociedad Española de Oncología Médica. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?start=2>

Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Tiroides: patologías, síntomas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2022. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://seorl.net/tiroides-sintomas-diagnostico-y-tratamiento/>

Stavas MJ, Shinohara ET, Attia A, Ning MS, Friedman JM, Cmelak AJ. Short Course High Dose Radiotherapy in the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. Journal of Thyroid Research. 2014;2014.

Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics : Targets & Therapy*. 2014;8:129-139.

Subbiah V, Cabanillas ME, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Keam B, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600–Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(1):7.

Subbiah V, Hu MIN, Gainor JF, Mansfield AS, Alonso G, Taylor MH, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion–positive solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):467–467.

Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncology*. 2019;15(7):717–26.

Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-Year Survival Is Similar in Thyroid Cancer Patients with Distant Metastases Prepared for Radioactive Iodine Therapy with either Thyroid Hormone Withdrawal or Recombinant Human TSH. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):2105.

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.

Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET -Altered Thyroid Cancers . *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825–35.

Zhang J, Huang Y, Xi G, Zhang F. HX008: a humanized PD-1 blocking antibody with potent antitumor activity and superior pharmacologic properties. *MAbs*. 2020;12(1).