



## Terapia dirigida para cáncer de tiroides avanzado

## Targeted therapy for advanced thyroid cancer

## Terapia direcionada para câncer de tireoide avançado

Carolina Fernanda García Ordoñez<sup>I</sup>

[carolina.garcia@est.ucacue.edu.ec](mailto:carolina.garcia@est.ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-9564-9499>

Jorge Marcelo Maita Sulplinguicha<sup>II</sup>

[jmaita@ucacue.edu.ec](mailto:jmaita@ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0001-8688-3710>

**Correspondencia:** [carolina.garcia@est.ucacue.edu.ec](mailto:carolina.garcia@est.ucacue.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 23 de enero de 2023 \* **Aceptado:** 13 febrero de 2023 \* **Publicado:** 20 de marzo de 2023

- I. Estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
- II. Doctor, Docente de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de tiroides es una patología endócrina más frecuente, su prevalencia se ha incrementado de manera significativa en todo el mundo debido a que existe un sobrediagnóstico. Los factores de riesgo más relevantes encontrados son la predisposición genética, exposición a la radiación, sustancias químicas nocivas y carcinógenos, gracias a los nuevos métodos de diagnósticos basados en los conocimientos sobre las bases moleculares del cáncer de tiroides han permitido el desarrollo de terapias dirigidas para las correspondientes alteraciones genómicas que exprese el tumor ofreciendo así una terapia totalmente individualizada.

**Objetivo:** describir la terapia dirigida para cáncer de tiroides avanzado

**Metodología:** Para la realización de la presente revisión bibliográfica sobre la terapia dirigida para el cáncer de tiroides avanzado, se consultaron las bases de datos de PubMed y Web of Science, en donde se identificarán artículos de relevancia científica utilizando en la estrategia de búsqueda la combinación de palabras clave: terapia dirigida, cáncer avanzado, tiroides. También se incluirán los artículos publicados entre el periodo de 2018-2022 en inglés y español.

**Resultados:** Una mejor comprensión de la base molecular del cáncer de tiroides ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos que tratan las células cancerosas de la tiroides siendo terapias más efectivas contra el cáncer de tiroides avanzado, se han encontrado cuatro fármacos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos Sorafenib y Lenvatinib para el cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radioactivo, Vandetanib y Cabozantinib están aprobados para el cáncer de tiroides medular recurrente o metastásico, encontrando un gran porcentaje de eficacia y seguridad a pesar de los efectos adversos que posee.

**Conclusión:** el cáncer tiroides es una patología con una incidencia alta a nivel mundial por lo cual es necesario tratarlo de manera temprana, gracias al desarrollo de medicamentos dirigidos que actúan en las vías moleculares han permitido brindar al paciente una terapia completamente individualizada respetando las necesidades de cada paciente.

**Palabras claves:** terapia dirigida; cáncer avanzado; tiroides.

## Abstract

**Introduction:** Thyroid cancer is the most frequent endocrine pathology, and its prevalence has increased significantly worldwide due to overdiagnosis. The most relevant risk factors found are genetic predisposition, exposure to radiation, harmful chemicals, and carcinogens. New diagnostic methods based on the knowledge of the molecular basis of thyroid cancer have allowed the development of targeted therapies for the corresponding genomic alterations expressed by the tumor, thus offering a fully individualized therapy.

**Objective:** to describe targeted therapy for advanced thyroid cancer.

**Methodology:** For the present literature review on targeted therapy for advanced thyroid cancer, PubMed and Web of Science databases were consulted, where articles of scientific relevance will be identified using the search strategy the combination of keywords: targeted therapy, advanced cancer, thyroid. Articles published between the period of 2018-2022 in English and Spanish will be included.

**Results:** A better understanding of the molecular basis of thyroid cancer has enabled the development of new drugs that treat thyroid cancer cells being more effective therapies against advanced thyroid cancer, four drugs have been found approved by the Food and Drug Administration Sorafenib and Lenvatinib for differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine, Vandetanib and Cabozantinib are approved for recurrent or metastatic medullary thyroid cancer, finding a high percentage of efficacy and safety despite the adverse effects it possesses.

**Conclusion:** Thyroid cancer is a pathology with a high incidence worldwide, so it is necessary to treat it early. Thanks to the development of targeted drugs that act on molecular pathways, it has been possible to provide the patient with a completely individualized therapy, respecting the needs of each patient.

**Keywords:** targeted therapy; advanced cancer; thyroid.

## Resumo

**Introdução:** O câncer de tireoide é a patologia endócrina mais frequente, e sua prevalência tem aumentado significativamente em todo o mundo devido ao sobrediagnóstico. Os fatores de risco mais relevantes encontrados são predisposição genética, exposição à radiação, substâncias químicas nocivas e agentes cancerígenos. Novos métodos de diagnóstico baseados no conhecimento da base molecular do câncer de tireoide têm permitido o desenvolvimento de terapias direcionadas para as correspondentes alterações genômicas expressas pelo tumor, oferecendo assim uma terapia totalmente individualizada.

**Objetivo:** descrever a terapia direcionada para o câncer de tireoide avançado.

**Metodologia:** Para a presente revisão da literatura sobre terapia direcionada para câncer de tireoide avançado, foram consultadas as bases de dados PubMed e Web of Science, onde serão identificados artigos de relevância científica usando a estratégia de busca a combinação de palavras-chave: terapia direcionada, câncer avançado, tireoide. Serão incluídos artigos publicados entre o período de 2018-2022 em inglês e espanhol.

**Resultados:** Uma melhor compreensão da base molecular do câncer de tireoide permitiu o desenvolvimento de novos medicamentos que tratam as células cancerígenas da tireoide, sendo terapias mais eficazes contra o câncer de tireoide avançado, quatro medicamentos foram aprovados pela Food and Drug Administration Sorafenib e Lenvatinib para tratamento diferenciado câncer de tireoide refratário ao iodo radioativo, Vandetanib e Cabozantinib são aprovados para câncer medular de tireoide recorrente ou metastático, encontrando alto percentual de eficácia e segurança, apesar dos efeitos adversos que possui.

**Conclusão:** O câncer de tireoide é uma patologia com alta incidência em todo o mundo, por isso é necessário tratá-lo precocemente. Graças ao desenvolvimento de medicamentos direcionados que atuam nas vias moleculares, tem sido possível oferecer ao paciente uma terapia totalmente individualizada, respeitando as necessidades de cada paciente.

**Palavras-chave:** terapia direcionada; câncer avançado; tireoide.

## Introducción

El cáncer de tiroides (CT) es el cáncer endocrino más común a nivel mundial, en las últimas tres décadas su prevalencia se ha incrementado. El CT se puede clasificar en cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico (1,2). Así mismo, la prevalencia de esta patología en mujeres se ha elevado de manera significativa con un riesgo más alto en los años reproductivos por lo cual ha sido difícil establecer los factores hormonales relacionados. El CT es considerado una enfermedad de alto riesgo, sus pruebas diagnósticas presentan una mayor sensibilidad y especificidad para reconocer patologías tanto benignas como malignas (3,4). Además, se registra la aparición de CT de todos los tamaños y estadios, con una mortalidad asociada al cáncer papilar de tiroides (5,6).

Se ha demostrado que el CT se relaciona con el género, niveles de TSH, enfermedad tiroidea autoinmune, niveles de estrógeno, cambios en el estilo de vida, contaminantes ambientales, carcinógenos implicados, ingesta de yodo, alteraciones cromosómicas y genéticas (7,8). También existe una coexistencia entre el CT y la tiroiditis de Hashimoto siendo este un proceso inflamatorio potencial para el desarrollo del CT (9).

Se han establecido posibles factores de riesgo para el CT tales como las alteraciones genéticas, activación de las vías de señalización MAPK, así mismo las condiciones hereditarias se encuentran en una amplia relación especialmente el carcinoma no medular familiar (10,11). Ecuador representa una de las tasas más altas de CT y es el primero en mujeres a nivel de América Latina, es un cáncer muy frecuente por lo cual es necesario realizar un análisis más exhaustivo de las variantes patológicas y los factores de riesgo relacionados a un tipo de cáncer especialmente el atribuido a la ingesta de yodo (12–14).

El sobrediagnóstico del CT al momento de encontrar nódulos tiroideos se ha convertido en un problema adicional, por lo cual, es recomendable no realizar pruebas de detección en personas que no presentan síntomas significativos (15).

Por tal razón, se realizan importantes mejoras en el diagnóstico que permitirá diferenciar entre patologías malignas y benignas, mediante el estudio de marcadores moleculares que detectan las lesiones tumorales, una de ellas es la survivina una proteína que inhibe la apoptosis celular, designado como un nuevo marcador molecular para el cáncer (16).

Durante los últimos años el diagnóstico y tratamiento en los pacientes con CT ha tenido varias actualizaciones, principalmente el análisis de biopsia por aspiración con aguja fina es reconocido

como un método de diagnóstico preciso para detectar nódulos tiroideos y para la clasificación del CT (17).

El tratamiento para el cáncer de tiroides avanzado (CTA) se encuentra en constantes cambios gracias a los nuevos descubrimientos sobre el panorama molecular y al entendimiento de sus bases genéticas del CT, la aprobación de los inhibidores de la tirosina quinasa antiangiogénicos han permitido un desarrollo de nuevas terapias dirigidas individualizadas para cada paciente demostrando un beneficio clínico significativo por lo que su uso es aprobado a pesar de los efectos secundarios que estos producen (18,19).

Las mutaciones BRAF y RAS son alteraciones genéticas y cualquiera de estas variantes genéticas son capaces de producir la tumorigénesis tiroidea, según varias investigaciones se ha observado que la mutación AKT1 (G49A) está presente en la metástasis del cáncer tiroideo que nos da a conocer que esta mutación surge durante la progresión maligna, de modo que las terapias dirigidas en el cáncer tiroideo metastásico son usadas cuando no responden a yodo terapia (20).

El propósito por el cual se abordó este tema es poder estudiar las nuevas terapias dirigidas para el CTA y así poder elegir el mejor tratamiento para el paciente que lo padece, el conocimiento sobre la biología del cáncer tiroideo ha ido aumentando y sus estrategias tanto diagnósticas como terapéuticas evolucionan rápidamente, la

terapia dirigida es usada en pacientes no respondedores a la yodo terapia así mismo en pacientes en donde la quimioterapia no tiene resultados favorables, gracias a la evolución de la comprensión de los objetivos terapéuticos moleculares se ha podido aprobar las terapias dirigidas para el CTA, una de las más utilizadas son los inhibidores de la tirosina quinasa que ayuda a tratar específicamente las células cancerosas con mutaciones en los genes BRAF Y RET (20).

### Metodología

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se consultaron las siguientes bases de datos: Web of Science y PubMed, los términos empleados fueron Terapia Dirigida, cáncer de tiroides, avanzado. Dentro de las estrategias de búsqueda se utilizaron los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Entre los criterios de inclusión se consideraron artículos publicados entre el año 2018-2022, se excluyeron tesis de grado, presentación de casos clínicos y cartas al editor. Finalmente se seleccionaron los artículos que respondieron a los objetivos y preguntas de investigación planteados para esta investigación.

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se consultaron las siguientes bases de datos: Web of Science y PubMed, los términos empleados fueron Terapia Dirigida, cáncer de tiroides, avanzado. Dentro de las estrategias de búsqueda se utilizaron los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Entre los criterios de inclusión se consideraron artículos publicados entre el año 2018-2022, se excluyeron tesis de grado, presentación de casos clínicos y cartas al editor. Finalmente se seleccionaron los artículos que respondieron a los objetivos y preguntas de investigación planteados para esta investigación.

### Resultados

En la selección de artículos se encontraron 137, de los cuales se eliminaron 22 por estar duplicados, 114 artículos fueron excluidos de la búsqueda de los cuales 41 artículos presentaban otras temáticas, 6 artículos fueron reportes de caso, 39 artículos no presentaron datos de interés. Finalmente, 28 artículos no aportaban información a la búsqueda establecida por lo cual finalmente para los resultados de esta revisión se tomaron en cuenta 23 artículos

Titulo	Autor/ Año	Fármacos	Conclusiones
A1: Nuevas terapias para el cáncer de tiroides avanzado (21).	Laha D. et al./ 2020	Dabrafenid Selumetinib Lenvatinib Sorafenib	El tratamiento del cáncer de tiroides avanzado sigue investigándose, los estudios preclínicos y clínicos con terapias dirigidas han demostrado beneficios sin embargo se necesita más estudios para ofrecer un mejor tratamiento
A2: Terapia dirigida para el cáncer de tiroides avanzado: inhibidores de la quinasa y más allá (22).	Cabanillas ME. et al /2019	Vandetanib Cabozantinib Sorafenib Lenvatinib	El tratamiento ante pacientes con cáncer de tiroides avanzado ha mejorado gracias al conocimiento de la base molecular en el cáncer tiroideo, sin embargo, es necesario recalcar que estos fármacos reducen los tumores y retrasan su progresión; pero no son curativos
A3: Nuevas terapias dirigidas e inmunoterapia para los cánceres de tiroides avanzados (23).	Naoum E al / 2018	Lenvatinib Sorafenib	El conocimiento y las nuevas investigaciones permiten una mejor comprensión de los cambios moleculares y así es posible dar una terapia de manera individualizada y dirigida para pacientes con cáncer tiroideo avanzado

## Terapia dirigida para cáncer de tiroides avanzado

<p>A4: Cánceres de tiroides: de la cirugía a las terapias sistémicas actuales y futuras a través de sus identidades moleculares (24).</p>	<p>Lorusso L. et al /2021</p>	<p>Cabozantinib Vandetanib</p>	<p>Cuando la enfermedad es metastásica principalmente se debe iniciar con una terapia sistémica, es necesario conocer que los inhibidores de la tirosina quinasa no son totalmente curativos por lo que es necesario realizar nuevos abordajes terapéuticos</p>
<p>A5: Alteraciones moleculares en el Carcinoma de Tiroides (25).</p>	<p>Al Rasheed MRH. et al /2020</p>	<p>Lenvatinib Cabozantinib</p>	<p>Gracias a los últimos avances genómicos, se han podido desarrollar terapias dirigidas usadas en el carcinoma de tiroides, la activación de la vía de señalización MAPK es importante para la patogenia y la terapia dirigida del cáncer de tiroides</p>
<p>A6: Tratamiento con inhibidores de multiquinasa en el cáncer de tiroides (26).</p>	<p>Ancker O. et al /2020</p>	<p>Sorafenib Lenvatinib Vandetanib</p>	<p>Los inhibidores de la multiquinasa demuestran resultados alentadores en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado refractario a radioterapia, ya que sus tasas de supervivencia son altas no obstante el manejo de los efectos adversos es importante para mantener un tratamiento a largo plazo</p>
<p>A7: Nuevas terapias basadas en inhibidores para el cáncer de tiroides: una actualización (27).</p>	<p>Ratajczak. et al/2021</p>	<p>Lenvatinib Pralsetinib Sorafenib</p>	<p>Los nuevos enfoques basados en inhibidores de la tirosina quinasa dan a conocer nuevos tratamientos con una supervivencia global y libre de progresión ante agentes terapéuticos dirigidos ya que son terapias personalizadas y de bajo riesgo</p>
<p>A8: Carcinoma de tiroides: características fenotípicas, biología subyacente y relevancia potencial para la terapia dirigida (28).</p>	<p>Hu J. et al /2021</p>	<p>Selumetinib</p>	<p>La heterogeneidad del cáncer tiroideo es un obstáculo para su manejo clínico, conocer las bases genéticas con la base para el desarrollo de una terapia dirigida efectiva ya que estas deben ser selectivas para alteraciones tanto genéticas como epigenéticas por lo cual su evaluación es necesaria</p>
<p>A9: Características clinicopatológicas y moleculares del cáncer secundario (metástasis) de tiroides y avances en su manejo (29).</p>	<p>Nguyen M. et al / 2022</p>	<p>Erlotinib Lenvatinib</p>	<p>La terapia dirigida depende del tipo de cáncer que presente el paciente y la extensión de su enfermedad entonces es importante conocer los análisis histológicos e inmunohistoquímicos para confirmar el diagnóstico y aplicar estudios moleculares e identificar la terapia dirigida adecuada.</p>
<p>A10: Avances terapéuticos para el cáncer de tiroides metastásico (30).</p>	<p>Tiedje V. et al /2019</p>	<p>Lenvatinib Sorafenib</p>	<p>Para el tratamiento para el cáncer tiroideo metastásico refractario al yodo se ha usado los inhibidores de la multiquinasa ya que su eficacia se debe</p>

			a su actividad antiangiogenica sobre las oncoproteínas mutantes
A11: Terapia dirigida en el cáncer de tiroides: desafío actual en el uso clínico de los inhibidores de la tirosina quinasa y el manejo de los efectos secundarios (31).	Puliafito I. et al /2022	Sorafenib Lenvatinib	El tratamiento para el cáncer de tiroides ha ido evolucionando gracias a sus análisis en la base molecular, los inhibidores de la tirosina quinasa son usados de primera línea, se han aprobado varios fármacos que mejoran la supervivencia en pacientes afectados por distintos tipos de cáncer tiroideo
A12: Uso de inhibidores multicitosina/lenvatinib en escenarios singulares de cáncer de tiroides (32).	Zafón C. et al /2022	Lenvatinib Sorafenib	En la enfermedad metastásica refractaria al yodo radioactivo son usados los inhibidores de tirosina quinasa los cuales actúan sobre las vías moleculares
A13: Perspectivas sobre el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado: terapias aprobadas, mecanismos de resistencia y direcciones futuras (33).	Porter A. et al /2022	Vandetanib Sorafenib Cabozantinib Lenvatinib	Existen varias terapias usadas para el cáncer tiroideo avanzado y conocer sus mecanismos moleculares ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas, sin embargo, algunos presentan resistencia por lo tanto su enfoque se ha vuelto más minucioso
A14: Avances en terapias dirigidas impulsadas por biomarcadores en el cáncer de tiroides (34).	Mishra P. et al /2021	Sorafenib Selumetinib Lenvatinib	Debido a los nuevos conocimientos sobre la base molecular del cáncer tiroideo ha permitido el avance de estrategias terapéuticas dirigidas, aunque existe resistencias terapéuticas a distintos fármacos que siguen siendo evaluadas
A15: Navegación por la terapia sistémica en el carcinoma de tiroides avanzado: desde el estándar de atención hasta la terapia personalizada y más allá (35).	Rao SN. et al /2018	Sorafenib Lenvatinib	Medicamentos aprobados por la FDA han sido usados como terapia dirigida brindando un beneficio notable en pacientes con cáncer tiroideo avanzado, no obstante, estrategias combinadas están siendo investigadas para mejorar el tratamiento
A16: El posible papel de las células madre cancerosas en la resistencia a los inhibidores de la quinasa del cáncer de tiroides avanzado (36).	Giani F. et al /2020	Sorafenib Lenvatinib	Estudios moleculares que verifican las mutaciones permitieron el uso de inhibidores selectivos que se dirigen a las vías desreguladas, sin embargo, existen recaídas. La evaluación de las células madre tiroideas puede ser útil para las terapias de rediferenciación destinadas a restaurar la captación de yodo radioactivo
A17: Nuevos enfoques para pacientes con cáncer de	Pitoia F. et al / 2022	Sorafenib Lenvatinib	Las opciones terapéuticas han ido evolucionando por sus mecanismos

## Terapia dirigida para cáncer de tiroides avanzado

tiroides refractario al yodo radiactivo avanzado (37).			moleculares, pero su impacto en la supervivencia general aún no se encuentra clara por lo que se ofrece una terapia personalizada centrada en las vías moleculares críticas
A18: Lenvatinib: un agente dirigido molecular prometedor para cánceres múltiples (38).	Suyama K. et al / 2018	Lenvatinib	Para el uso de lenvatinib debe existir un correcto estudio molecular ya que este fármaco puede ocasionar varios efectos adversos que modifican la calidad de vida del paciente
A19: La inhibición de la autofagia mejora el efecto terapéutico dirigido de sorafenib en el cáncer de tiroides (39).	Yi H. et al /2018	Sorafenib	Sorafenib es el primer fármaco aprobado usado para el cáncer tiroideo metastásico, ante estudios se ha visto que este fármaco adquiere resistencia después de 1-2 años de su administración por lo cual es un obstáculo en la práctica clínica
A20: Lenvatinib en el cáncer de tiroides refractario al yodo radiactivo avanzado: una instantánea de la práctica clínica de la vida real (40).	Nervo A. et al /2018	Lenvatinib	A pesar de que este fármaco inhibidor de la tirosina quinasa tiene un importante perfil tóxico, se ha demostrado su eficacia en pacientes con cáncer de tiroides avanzado
A21: Lenvatinib en el cáncer de tiroides refractario al yodo radiactivo avanzado: un análisis retrospectivo del programa suizo de pacientes designados de lenvatinib (41).	Balmelli C. et al / 2018	Lenvatinib	Con el conocimiento cada vez mejor de la patogenia molecular se desarrollan terapias dirigidas, lenvatinib presenta beneficios, pero es necesario hacer un seguimiento ya que este fármaco presenta un nivel alto de toxicidad y es necesario poder ajustar la dosis
A22: Seguridad de los inhibidores de la tirosina cinasa en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado: uso real de lenvatinib y sorafenib en Corea (42).	Kim SY, et al /2019	Lenvatinib Sorafenib	La seguridad de Lenvatinib y sorafenib ha sido estudiada encontrando algunos efectos adversos debido a su toxicidad, no obstante, al conocer estos efectos se ajustó la dosis y estos efectos fueron manejables con una vigilancia mantenida
A23: Terapia dirigida en el cáncer de tiroides avanzado para volver a sensibilizar los tumores al yodo radiactivo (43).	Jaber T, et al /2018	Selumetenib Dafrafenib	Existen estudios prometedores que demuestran buenos resultados con el uso de selumetenib y dabrafenib, esta terapia dirigida vuelve a sensibilizar los tumores al yodo dando buenos resultados, sin embargo, los efectos adversos deben ser estudiados

Tabla 1: Resultados de la terapia dirigida para cáncer de tiroides avanzado. Realizado por García C, Maita J.

En los resultados analizados se pudo conocer cuáles son los fármacos que están aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos para el cáncer de tiroides avanzado,

y que el estudio de las bases moleculares es necesario para así administrar un tratamiento individualizado de acuerdo con las necesidades de cada paciente, ya que el objetivo de la terapia dirigida es interferir con las vías moleculares activadas de manera errónea en las células cancerosas, Lenvatinib y Sorafenib son los fármacos más utilizados que se encontraron en los artículos analizados los cuales demostraron su eficacia alta en estos pacientes no obstante su toxicidad sigue en estudios por desarrollar y sus efectos secundarios son leves por lo cual su uso es recomendado.

## **Discusión**

A continuación, se presentan los principales resultados del análisis de la literatura, para esto se plantearon los siguientes objetivos: describir la terapia dirigida para el cáncer de tiroides avanzado, reconocer los efectos adversos de la terapia dirigida en el cáncer de tiroides avanzado y describir la aplicabilidad de la terapia dirigida en el cáncer de tiroides avanzado y describir la aplicabilidad de la terapia dirigida como nuevas alternativas de tratamiento.

## **Terapia dirigida para cáncer de tiroides avanzado**

Según Laha D, et al. (21) y Cabanillas M, et al. (22) gracias a los avances científicos sobre las bases moleculares del cáncer de tiroides es posible plantear terapias dirigidas para los cánceres avanzados, tales como los inhibidores de la tirosina quinasa, se están estudiando fármacos que actúan en la angiogénesis, la apoptosis, la proliferación celular, reprogramación metabólica y los cambios epigenéticos.

Cabanillas M, et al. (22) en su estudio nos dan a conocer que el fármaco vandetanib es usado como tratamiento para el cáncer de tiroides medular avanzado y progresivo, vandetanib es un medicamento inhibidor de la tirosina quinasa y su efecto es bloquear los receptores del factor de crecimiento epidérmico, se realizaron dos ensayos clínicos con este fármaco en donde se presentó una respuesta parcial de 20 % y 16 % respectivamente, de igual manera el 53 % tuvo una enfermedad estable. Del mismo modo, cabozantinib inhibe la señalización proliferativa, apoptosis y la angiogénesis siendo un medicamento antiangiogénico más fuerte que vandetanib.

De acuerdo con Naoum G et al. (23) la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aceptado cuatro distintos tipos de medicamentos dirigidos a la vía de señalización de la proteína

quinasa en la terapéutica de cánceres de tiroides avanzados, lenvatinib y sorafenib para CT diferenciado avanzado recurrente y refractario a yodo radioactivo y finalmente carbozantinib y vandetanib para el CT medular, estos medicamentos realizan su actividad antitumoral compitiendo con ATP en el lugar de unión en el receptor de la tirosina quinasa y así parcialmente bloquea los mediadores centrales de la vía MAPK. En su artículo nos da a conocer un estudio de fase II que evalúa el efecto de temsirolimus un inhibidor de mTOR una proteína que controla funciones celulares, con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides refractario al yodo radioactivo de 37 pacientes 8 presentaron una respuesta parcial, 21 enfermedad estable, un paciente desarrollo progresión y los 7 faltantes no fueron evaluables, esto refleja la importancia de considerar la proteína mTOR como un enfoque necesario para pacientes con cáncer tiroideo avanzado.

La comprensión de la genética en el cáncer tiroideo ha ayudado al avance en su tratamiento, principalmente los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa antiangiogénicos que trazan los objetivos iniciales en el cáncer de tiroides avanzado, Cabanillas M, et al. (22) expone que la carga tumoral es un indicador para iniciar el tratamiento, sus datos recomiendan que se debe iniciar la terapia en los pacientes cuando su carga tumoral es baja ya que así se pueden encontrar resultados más efectivos.

Lorusso L et al. (24) coincide con los estudios anteriores en la eficacia de las terapias dirigidas y principalmente los inhibidores de la tirosina quinasa que permiten que exista una supervivencia libre de progresión de la enfermedad siendo la opción farmacológica más importante al momento de tratar un cáncer tiroideo avanzado y progresivo.

Naoum G, et al. (23) y Lorusso et al. (24) según sus estudios analizados manifiestan que el uso de sorafenib como agente único puede tener una respuesta potencialmente baja comparada con la combinación de temsirolimus y sorafenib los cuales pueden mejorar los resultados, de 36 pacientes 58 % presentaron una respuesta parcial, 3 % una enfermedad progresiva y su tasa de respuesta fue del 10 % en los pacientes que habían recibido algún tratamiento sistémico previo, 38 % en los que no habían recibido tratamiento anteriormente.

De igual forma Al Rasheed MRH, et al. (25) en su estudio sobre las bases moleculares menciona que la activación de la vía MAPK mediante la mutación RAS y BRAF ejercen un papel importante en la tumorigénesis permitiendo el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa para el CT avanzado.

En el estudio de Ancker O, et al. (26) y Ratajczak M, et al. (27) abordan que aunque varios tipos de cánceres tiroideos pueden ser tratados con cirugía o yodo radioactivo, algunos necesitan una terapia adicional, el nuevo conocimiento de las terapias basadas en la inhibición de quinasas nos ayudan a plantear una terapia dirigida específicamente a las células tumorales, la información sobre las mutaciones moleculares se vuelve mucho más importante que el tipo histológico del CT que presenta el paciente ya que sería crucial ante la toma de decisiones clínicas terapéuticas, el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa se basa en las necesidades individuales de cada paciente y su objetivo terapéutico es actuar en el lugar y el tipo de mutación.

Según Puliafito I, et al. (31) la eficacia de lenvatinib en pacientes con enfermedad refractaria al yodo radioactivo presenta los siguientes resultados: en el ensayo SELECT 261 pacientes recibieron 24 mg de lenvatinib mientras que 131 recibieron placebo, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,3 meses frente a 3,6 meses en el grupo de placebo.

Ancker O, et al. (26) en su trabajo nos da a conocer que tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa refractaria al yodo radiactivo demuestra resultados favorables, sin embargo, no todos los pacientes tratados presentan una buena respuesta ante este tratamiento así mismo el uso de estos fármacos presenta varios efectos adversos y es necesario centrarse en ello para obtener los resultados esperados a largo plazo.

Por otra parte, Giani F, et al. (36) plantea que los inhibidores de la tirosina quinasa son fármacos que no han suministrado efectos duraderos ni significativos y su uso a largo plazo ocasiona el desarrollo progresivo de la resistencia del tumor, por lo tanto, su artículo menciona que es posible que las células madre cancerosas mantengan la resistencia del cáncer tiroideo frente a los inhibidores de la tirosina quinasa ya que este tipo de células son consideradas como precursores de la actividad metastásica y la resistencia terapéutica, a pesar de los grandes conocimientos en la biología molecular y las bases genéticas del cáncer tiroideo la resistencia ante los fármacos sigue siendo un desafío, los nuevos estudios de las vías activadas en las células madre del cáncer de tiroides son posibles para desarrollar terapias dirigidas a volver a captar yodo radioactivo en maneras menos diferenciadas.

### **Efectos adversos de la Terapia dirigida del cáncer de tiroides avanzado**

Al-Jundi M, et al. (20) expone que los datos del fármaco sorafenib aprobado en noviembre del 2013 presentaron el 76,3 % reacción en la piel de manos y piel, 68,6 % diarrea, 67,1 % alopecia y 50,2 % descamación. En febrero de 2015 lenvatinib fue aprobado por la FDA y se asoció a una mediana de supervivencia libre de progresión más larga de 18,3 meses frente a 3,6 meses en el grupo de placebo, sin embargo, las reacciones adversas influyeron en la reducción de dosis en el 68 % de los pacientes y 18 % su suspensión, el uso de terapias combinadas se sigue evaluando, plantea que la seguridad y la tolerabilidad de este fármaco fueron efectos manejables sin ser graves por lo cual este tratamiento actualmente sigue siendo aprobado de manera efectiva.

Los efectos secundarios ante el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa que mencionan Ratajczak M, et al. (27) y Puliafito et al. (31) coinciden que su manejo es necesario para así evitar toxicidades y que pueda el paciente continuar con su tratamiento, hay que destacar que estos fármacos han evitado en gran medida toxicidades como la alopecia, vómitos que se presentan con el tratamiento de quimioterapia, así entonces frecuentemente los efectos adversos aparecen de 2-3 semanas después del inicio con el fármaco muy pocas veces se presentan como efectos graves, y de manera más recurrente se encuentra la fatiga, fiebre, trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas.

En el estudio de Balmelli, C et al. (41) y Nervo A, et al. (40) se recalca que tanto sorafenib como lenvatinib son inhibidores de la tirosina quinasa que a pesar de que no tener ensayos que los comparen directamente, lenvatinib es usado como tratamiento sistémico preferido aunque sus efectos tóxicos son considerables, el 14,2 % de los pacientes con este medicamento suspendieron su uso por las toxicidades asociadas, se evidenció que existe mayor beneficio cuando es usado antes en la enfermedad avanzada y cuando su carga tumoral es baja. Nervo A, et al. (40) en su estudio retrospectivo analizó la seguridad de lenvatinib con una dosis inicial de 24 mg después de un seguimiento de 13,3 meses las tasas de supervivencia sin progresión a los 6 y 12 meses fueron del 63,6 % y el 54,6 % respectivamente mientras que se demostró una supervivencia global igualmente a los 6 y 12 meses con un porcentaje de 83,3 % y 75,0 %, todos los pacientes estudiados presentaron por lo menos un efecto adverso para lo cual se necesitó la interrupción de su dosis en 10 casos y la reducción de su dosis en 9 casos 0.

La seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa fue estudiada en estudio de Kim SY, et al. (42) en donde tanto lenvatinib como sorafenib presentan efectos adversos que son controlados mediante la implementación de periodos de interrupción del tratamiento, ajustando la dosis,

lenvatinib muestra con mayor prevalencia diarrea 82,6 %, hipertensión 78,3 %, reacción cutánea pie mano 56,5 %, pérdida de peso 52,2 %, proteinuria 47,8 % y finalmente anorexia 43,5 %. Los efectos secundarios en los pacientes con el medicamento sorafenib fueron reacción cutánea pie-mano 87,5 %, diarrea 62,5 %, anorexia 60,4 %, alopecia 56,3 %, mucositis 52,1 %, debilidad generalizada y pérdida de peso 50 % e hipertensión 43,8 %, todos los resultados encontrados en este estudio lo que coinciden con los resultados encontrados en esta revisión bibliográfica.

### **Aplicabilidad de la terapia dirigida**

Laha D, et al. (21). Plantea que a pesar de que existe un gran avance en las vías moleculares del cáncer de tiroides, todavía faltan estudios que comprueben totalmente la eficacia de estos fármacos, de igual manera Anker O, et al. (26) menciona que el costo elevado de los fármacos limita su uso en la población quien los necesita.

De igual manera Puliafito I, et al. (31) en su estudio anuncia que los inhibidores de la tirosina quinasa son el tratamiento de primera línea para el cáncer tiroideo avanzado resistente a otros fármacos dando resultados prometedores que mejoran la supervivencia libre de progresión en los distintos tipos de CT, por esta razón su aplicabilidad es un objetivo de interés ya que la terapia dirigida interfiere con las vías moleculares que se activan de manera inadecuada en las células cancerosas.

Por otro lado, Porter A, et al. (33) nos da a conocer que existen varias terapias disponibles para el CT avanzado, el entendimiento de los mecanismos moleculares relacionados a la patogenia de los tumores malignos ha permitido desarrollar terapias dirigidas específicas, no obstante, el conocer las mutaciones en el CT es una controversia porque no existen laboratorios equipados que nos permitan conocer la base molecular mutada en el CT por lo cual no se puede establecer una terapia dirigida efectiva para los pacientes.

Tal como se describe en el estudio de Rao S, y Cabanillas M (35) las terapias dirigidas para el cáncer de tiroides avanzado ofrecen un alto índice de eficacia con fármacos aprobados por la FDA, pero su aplicabilidad tiene varios cuestionamientos ya que a pesar de que reducen el tumor y mejoran la supervivencia libre de progresión, es necesarias investigaciones adicionales para evitar la resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa.

## Conclusión

El cáncer tiroideo es considerado una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, las nuevas estrategias de diagnóstico desarrolladas nos presentan un amplio panorama y conocimiento de este tipo de cáncer, su incidencia ha sido favorecida por el sobrediagnóstico y sobretatamiento de esta enfermedad a pesar de que la mortalidad se ha mantenido constante.

Los nuevos conocimientos sobre las bases genéticas y la biología tumoral del cáncer de tiroides se encuentran en un constante avance por lo cual han permitido desarrollar terapias más específicas y novedosas para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado basadas principalmente en la inhibición de quinasas que se dirigen hacia las células tumorales, sin embargo, es necesario mencionar que los nuevos fármacos que han sido aprobados por la FDA reducen los tumores y retrasan su progresión, pero no son curativos

Las terapias dirigidas que han sido aprobadas tienen una actividad antitumoral en donde se basan en competir con ATP en el sitio de unión del receptor de la tirosina quinasa bloqueando los mediadores centrales de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos, la implementación de los inhibidores de tirosina quinasa da a conocer enfoques personalizados para cada tipo de paciente respondiendo a las necesidades individualizadas de cada uno de ellos actuando en el tipo y lugar de mutación que presente, a pesar de los efectos adversos que presentan estos fármacos su uso sigue siendo seguro ya que estos efectos no son potencialmente mortales ni impiden su uso, no obstante, se necesitan más estudios para ofrecer una terapéutica mejorada para pacientes con cáncer de tiroides avanzado. Así mismo su aplicabilidad se encuentra en controversia ya que es necesario plantear políticas públicas para que mejoren los costos y el acceso de las pruebas diagnósticas para encontrar las mutaciones en el CT y establecer un diagnóstico y tratamiento eficaz.

## Referencias

1. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer*. 1 de mayo de 2019;144(9):2082-7.
2. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2018;85(1-2):117-29.

3. Nylén C, Mechera R, Maréchal-Ross I, Tsang V, Chou A, Gill AJ, et al. Molecular Markers Guiding Thyroid Cancer Management. *Cancers*. 4 de agosto de 2020;12(8):E2164.
4. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. junio de 2020;8(6):468-70.
5. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. enero de 2020;16(1):17-29.
6. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol*. 13 de marzo de 2020;11:102.
7. Zaridze D, Maximovitch D, Smans M, Stilidi I. Thyroid cancer overdiagnosis revisited. *Cancer Epidemiol*. octubre de 2021;74:102014.
8. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McMullen T. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery*. enero de 2020;167(1):46-55.
9. Khodamoradi F, Ghoncheh M, Mehri A, Hassanipour S, Salehiniya H. Incidence, mortality, and risk factors of thyroid cancer in the world- a review. :9.
10. Zhang P, Guan H, Yuan S, Cheng H, Zheng J, Zhang Z, et al. Targeting myeloid derived suppressor cells reverts immune suppression and sensitizes BRAF-mutant papillary thyroid cancer to MAPK inhibitors. *Nat Commun*. 24 de marzo de 2022;13(1):1588.
11. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumourigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells*. 1 de mayo de 2021;10(5):1082.
12. Salazar-Vega J, Ortiz-Prado E, Solis-Pazmino P, Gómez-Barreno L, Simbaña-Rivera K, Henríquez-Trujillo AR, et al. Thyroid Cancer in Ecuador, a 16 years population-based analysis (2001-2016). *BMC Cancer*. 2 de abril de 2019;19(1):294.
13. Hoang T, Nguyen Ngoc Q, Lee J, Lee EK, Hwangbo Y, Kim J. Evaluation of modifiable factors and polygenic risk score in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 17 de junio de 2021;28(7):481-94.
14. Matrone A, Campopiano MC, Nervo A, Sapuppo G, Tavarelli M, De Leo S. Differentiated Thyroid Cancer, From Active Surveillance to Advanced Therapy: Toward a Personalized Medicine. *Front Endocrinol*. 2019;10:884.

15. Lam D, Davies L, Sawka AM. Women and thyroid cancer incidence: overdiagnosis versus biological risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 1 de octubre de 2022;29(5):492-6.
16. Mahmoudian-Sani MR, Alghasi A, Saeedi-Boroujeni A, Jalali A, Jamshidi M, Khodadadi A. Survivin as a diagnostic and therapeutic marker for thyroid cancer. *Pathol Res Pract.* abril de 2019;215(4):619-25.
17. Abooshahab R, Gholami M, Sanoie M, Azizi F, Hedayati M. Advances in metabolomics of thyroid cancer diagnosis and metabolic regulation. *Endocrine.* julio de 2019;65(1):1-14.
18. Miller KC, Chintakuntlawar AV. Molecular-Driven Therapy in Advanced Thyroid Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 10 de febrero de 2021;22(3):24.
19. Lubitz CC, Sadow PM, Daniels GH, Wirth LJ. Progress in Treating Advanced Thyroid Cancers in the Era of Targeted Therapy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* octubre de 2021;31(10):1451-62.
20. Al-Jundi M, Thakur S, Gubbi S, Klubo-Gwiezdzinska J. Novel Targeted Therapies for Metastatic Thyroid Cancer-A Comprehensive Review. *Cancers.* 29 de julio de 2020;12(8):E2104.
21. Laha D, Nilubol N, Boufraquech M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol.* 22 de mayo de 2020;11:82.
22. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev.* 1 de diciembre de 2019;40(6):1573-604.
23. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer.* 19 de febrero de 2018;17:51.
24. 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. *Int J Mol Sci.* 18 de marzo de 2021;22(6):3117.
25. Al Rasheed MRH, Xu B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* diciembre de 2019;12(4):921-30.
26. Ancker OV, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. Multikinase Inhibitor Treatment in Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 18 de diciembre de 2019;21(1):10.
27. Ratajczak M, Gawel D, Godlewska M. Novel Inhibitor-Based Therapies for Thyroid Cancer—An Update. *Int J Mol Sci.* 31 de octubre de 2021;22(21):11829.

28. Hu J, Yuan JJ, Mirshahidi S, Simental A, Lee SC, Yuan X. Thyroid Carcinoma: Phenotypic Features, Underlying Biology and Potential Relevance for Targeting Therapy. *Int J Mol Sci.* 16 de febrero de 2021;22(4):1950.
29. Nguyen M, He G, Lam AKY. Clinicopathological and Molecular Features of Secondary Cancer (Metastasis) to the Thyroid and Advances in Management. *Int J Mol Sci.* 17 de marzo de 2022;23(6):3242.
30. Tiedje V, Fagin JA. Therapeutic breakthroughs for metastatic thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* febrero de 2020;16(2):77-8.
31. Puliafito I, Esposito F, Prestifilippo A, Marchisotta S, Sciacca D, Vitale MP, et al. Target Therapy in Thyroid Cancer: Current Challenge in Clinical Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Management of Side Effects. *Front Endocrinol.* 2022;13:860671.
32. Zafón C, Castelo B. Use of multikinase inhibitors/lenvatinib in singular thyroid cancer scenarios. *Cancer Med.* octubre de 2022;11 Suppl 1:3-4.
33. Porter A, Wong DJ. Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions. *Front Oncol.* 2020;10:592202.
34. Mishra P, Laha D, Grant R, Nilubol N. Advances in Biomarker-Driven Targeted Therapies in Thyroid Cancer. *Cancers.* 9 de diciembre de 2021;13(24):6194.
35. Rao SN, Cabanillas ME. Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond. *J Endocr Soc.* 1 de octubre de 2018;2(10):1109-30.
36. Giani F, Vella V, Tumino D, Malandrino P, Frasca F. The Possible Role of Cancer Stem Cells in the Resistance to Kinase Inhibitors of Advanced Thyroid Cancer. *Cancers.* 11 de agosto de 2020;12(8):E2249.
37. Pitoia F, Jerkovich F, Trimboli P, Smulever A. New approaches for patients with advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *World J Clin Oncol.* 24 de enero de 2022;13(1):9-27.
38. Suyama K, Iwase H. Lenvatinib: A Promising Molecular Targeted Agent for Multiple Cancers. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* diciembre de 2018;25(1):1073274818789361.
39. Yi H, Ye T, Ge M, Yang M, Zhang L, Jin S, et al. Inhibition of autophagy enhances the targeted therapeutic effect of sorafenib in thyroid cancer. *Oncol Rep.* 1 de febrero de 2018;39(2):711-20.

40. Nervo A, Gallo M, Samà MT, Felicetti F, Alfano M, Migliore E, et al. Lenvatinib in Advanced Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Snapshot of Real-life Clinical Practice. *Anticancer Res.* marzo de 2018;38(3):1643-9.
41. Balmelli C, Railic N, Siano M, Feuerlein K, Cathomas R, Cristina V, et al. Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer - A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program. *J Cancer.* 2018;9(2):250-5.
42. Kim SY, Kim SM, Chang H, Kim BW, Lee YS, Chang HS, et al. Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Use of Lenvatinib and Sorafenib in Korea. *Front Endocrinol.* 12 de junio de 2019;10:384.
43. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, Elbanan M, Vu T, Dadu R, et al. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de octubre de 2018;103(10):3698-705.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).