



**Benemérita Universidad Autónoma de
Puebla
Facultad De Medicina**

**Hospital General Sur Puebla,
“Dr. Eduardo Vazquez N.”**

“Resultados del manejo de cáncer bien diferenciado de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa en la Unidad de Oncología del Hospital General Dr. Eduardo Vazquez N.”

**Tesis para obtener diploma en especialidad de:
Cirugía General**



**Presenta:
Dr. Pedro Alejandro Hernández Bernal**

**Asesor Experto:
Dr. Edgar Omar Teolotitla Rosales**

**Asesor Metodológico:
Biologa. Ma de Lourdes Hurtado Hernández**



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis denominada: **Resultados del manejo de cáncer bien diferenciado de tiroides irsecable con inhibidores de la tirosinkinasa en la Unidad de Oncología del Hospital General Dr. Eduardo Vazquez N.**

Con número de registro: HGSP-033-2024

Del Dr. Pedro Alejandro Hernández Bernal

Para la obtención del título de la Especialidad de Cirugía General

Fecha: Febrero

Director de Tesis

Edgar Omar Teolotitla Rosales

Nombre

Firma

Asesor Metodológico

Ma. Lourdes Hurtado Hernández

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

FECHA: Febrero

DR. JOSE EMILIO GERARDO RODRIGUEZ AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de este arduo camino hacia la obtención de mi especialidad en Cirugía General, han sido muchas las personas que con su guía, apoyo y amor, han contribuido significativamente a mi formación profesional y personal.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis profesores los Doctores; Jesús Toledo Yañez, Edgar Omar Teolotitla Rosales, Domingo Najera Ponce, José Juan Parra Salazar, Angel Dario Pinedo Vega cuya dedicación, conocimientos y ejemplo han sido una fuente constante de inspiración. Gracias por su paciencia y por transmitirnos no solo la teoría y práctica quirúrgica, sino también los valores éticos que acompañan a nuestra profesión.

De igual manera, agradezco con toda mi gratitud a la Bióloga Ma. Lourdes Hurtado Hernández, quien con su experiencia y disposición me brindó herramientas invaluable para comprender aspectos fundamentales que fortalecieron mi aprendizaje.

A mis padres, Carlos Jesús Hernández Pérez y María Azucena Bernal Aguillón, no tengo palabras suficientes para agradecerles por ser mi pilar más fuerte. Su apoyo incondicional, sacrificios y amor infinito me han dado la fortaleza para superar los desafíos de esta carrera. Todo lo que soy y lo que logro se lo debo a ustedes.

A mis hermanos, Carlos Jesús Hernández Bernal y José Francisco Hernández Bernal, gracias por estar siempre presentes, por sus palabras de ánimo y por ser una fuente constante de orgullo y motivación en mi vida.

A mi pareja, mi compañera de vida, Itzel Estrada Sánchez, gracias por tu amor, comprensión y por acompañarme en cada paso de este recorrido. Has sido mi refugio en los momentos difíciles y mi mayor apoyo en los momentos de alegría.

Y lo mas mas importante a dios por permitirme llegar hasta este punto de mi carrera profesional.

A todos ustedes, les dedico este logro con todo mi corazón, porque sin su apoyo, este sueño no hubiera sido posible. Gracias por estar conmigo en cada etapa de este proceso.

Con gratitud eterna,

Pedro Alejandro Hernández Bernal

INTRODUCCIÓN

Título del protocolo: Resultados del manejo de cáncer de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla.

Introducción: Los pacientes con cáncer de tiroides irresecable no pueden beneficiarse de la cirugía curativa. Debido a la invasión local, estos pacientes no pueden incluirse en manejo quirúrgico, por lo que las opciones de tratamiento son limitadas.

Objetivo: Demostrar el resultado del manejo de cáncer de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla durante el periodo del 2019 al 2023.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla en el periodo del 2019 al 2023. Se incluyeron expedientes clínicos de pacientes con cáncer irresecable, de ambos sexos, derechohabientes de la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla, de cualquier edad, manejados con inhibidores de la tirosinkinasa, manejados con yodo radioactivo y que se encuentren completos. Se excluyeron expedientes clínicos incompletos. El muestreo será no probabilístico, ya que se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección sin ceguedad. El tamaño de la muestra fue de 8 pacientes. Posterior a la aprobación de protocolo se recuperarán los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de selección, y los datos de las variables en estudio fueron registrados en la hoja de recolección de variables y después fueron capturados al programa estadístico SPSS de IBM para realizar los cálculos estadísticos, consistentes en frecuencia y porcentaje para variables cualitativas, y media con desviación estándar para variables cuantitativas.

Resultados: la edad de los pacientes tuvo una media de 57.70 ± 16.09 años, predominaron las mujeres (53.6%), el 50% fueron yodo sensibles, predominó la estirpe papilar (85.7%), la necrosis se reportó en el 10.7%, las metástasis a ganglios linfáticos se hallaron en el 80.4%, las metástasis a distancia en el 16.1% siendo mayormente a pulmón (10.7%), la mayoría de pacientes tuvo respuesta parcial (89.3%), los eventos adversos se reportaron en el 75.0%, siendo la mayoría de ellos cefalea y erupción

cutánea (8.9%). La supervivencia a 1 años fue del 67.9% y a 5 años del 8.9%. La estimación de supervivencia global fue de 57.47 meses (IC 95% 52.230-62.717).

Conclusiones: Los pacientes manejados con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla tienen una respuesta parcial al tratamiento y efectos adversos frecuentes pero de naturaleza leve.

ÍNDICE

1.- MARCO TEÓRICO:.....	7
2.- JUSTIFICACIÓN:.....	25
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	26
4. -OBJETIVO:	28
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
5. -MATERIAL Y METODOS:	29
6. -ASPECTOS ÉTICOS:.....	30
7.- RESULTADOS	31
8.- DISCUSIÓN	46
9.- CONCLUSIONES	51
10.- BIBLIOGRAFÍA	52
11.- ANEXOS	57

1.- MARCO TEÓRICO:

A. ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer de tiroides es el cáncer endocrino más común y el cáncer de más rápido crecimiento en los Estados Unidos. Es más común en mujeres, con una proporción de 3:1 entre mujeres y hombres en la mayoría de las regiones geográficas y grupos demográficos, y es el quinto cáncer más común en mujeres. El cáncer de tiroides afecta a una población más joven que la mayoría de las neoplasias malignas, con una edad promedio al diagnóstico de 51 años, y el 43% de los casos incidentes ocurren en pacientes entre 45 y 64 años (1).

Epidemiología

Aunque el cáncer de tiroides es una neoplasia relativamente rara en todo el mundo, es el cáncer endocrino más frecuente. Según GLOBOCAN 2012 de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, se diagnosticaron 298,000 casos de cáncer de tiroides en todo el mundo, lo que representa el 2.1% del total de casos nuevos estimados. La tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 4.0/10⁵, siendo 3 veces más común en mujeres (6.1/10⁵) que en hombres (1.9/10⁵). En relación con los casos, las muertes por cáncer de tiroides son mucho menores (40,000 o el 0.5% de todas las muertes por cáncer). La tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 0.5/10⁵ y no hay diferencia entre hombres (0.4/10⁵) y mujeres (0.6/10⁵) (2). La edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 50 años (3).

Patogenia del cáncer de tiroides

Como muchos otros cánceres, el cáncer de tiroides surge como resultado de la acumulación de múltiples mutaciones genéticas que provocan una proliferación celular anormal y una supervivencia prolongada de las células malignas. Prácticamente toda la patogénesis del cáncer de tiroides se centra en la señalización aberrante que involucra

las vías de señalización PI3K/Akt/mTOR y MAPK, que en circunstancias normales ayudan a regular las funciones celulares y la supervivencia. La vía PI3K/Akt/mTOR se activa clásicamente mediante la inducción del receptor tirosina quinasa (RTK) en la membrana celular. La PI3K intracelular activada fosforila y activa AKT. Luego, AKT viaja dentro del núcleo para regular positivamente varios oncogenes, así como la vía mTOR, lo que desencadena la tumorigénesis. De manera similar a la vía PI3K/Akt/mTOR, la señalización de MAPK se estimula primero mediante la activación de una RTK. Luego, RTK activa muchos otros genes, incluidos RAS, BRAF, MEK y ERK. ERK finalmente ingresa al núcleo para promover la tumorigénesis. Los genes mutados más comúnmente en el cáncer de tiroides incluyen aquellos en la vía MAPK (mutaciones BRAF y RAS, así como fusiones RET), que en total representan aproximadamente el 80% de los casos (4,5).

La transformación de las células foliculares tiroideas puede resultar en cáncer de tiroides diferenciados o indiferenciados, a través de un proceso de varios pasos que es la teoría más aceptada de la carcinogénesis de células foliculares. En este modelo, distintas alteraciones moleculares se han asociado con etapas específicas, lo que impulsa la progresión desde carcinomas de tiroides bien diferenciados a indiferenciados derivados de folículos. Más recientemente se ha propuesto la teoría de las células madre cancerosas, según la cual células cancerosas fenotípicamente diferentes podrían ser generadas por una pequeña subpoblación de células madre después de transformaciones genéticas y epigenéticas (6).

Clasificación

Los cánceres que surgen de la glándula tiroides se separan en los derivados de las células foliculares (derivados de células foliculares) y los que surgen de las células neuroendocrinas (cáncer medular de tiroides) (7).

La versión actual de la clasificación de cáncer de tiroides se introdujo en 2017. La clasificación de cáncer de tiroides se basa en el subtipo histopatológico de células cancerosas: el cáncer de tiroides diferenciado (DTC) surge de las células foliculares de

la tiroides; es la forma más común y representa más del 90% de todos los casos de cáncer de tiroides diagnosticados. El CDT se subclasifica como i) cáncer de tiroides papilar (CPT), que es la forma prevalente de CDT y ocurre en el 80% de los casos; ii) cáncer de tiroides folicular (FTC), que ocurre entre el 10% y el 20% de los CDT; iii) Variantes de células de Hürthle (2%-8% de los CDT diagnosticados). El cáncer de tiroides medular (MTC) se desarrolla después de una transformación maligna de las células neuroendocrinas "C"; representa alrededor del 2% de todos los casos de cáncer de tiroides. El MTC representa un cáncer de tiroides único; se reconoció que el tumor se producía de forma esporádica o hereditaria como componente de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2, MEN2A y MEN2B, y el síndrome relacionado, MTC familiar (FMTC). El cáncer de tiroides anaplásico (ATC) es la forma indiferenciada y representa el 2% restante de todos los casos de cáncer de tiroides. En 1983, Sakamoto et al. propusieron una nueva entidad, el cáncer de tiroides pobremente diferenciado (PDTC), y describieron sus características clínico-patológicas. En 2004, la Clasificación de Tumores de Órganos Endocrinos de la OMS reconoció al PDTC como un nuevo subtipo de cáncer de tiroides, que representa el puente entre el CDT y el ATC, con una diferenciación deficiente y una mayor agresividad que reflejan una supervivencia general (SG) deficiente. Las características clínicas comunes del PDTC son un aumento del crecimiento local y metástasis a distancia (8).

Cáncer diferenciado de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides (DTC) representa más del 97% de todos los casos de cáncer de tiroides. En general, tienen un pronóstico excelente con una tasa de supervivencia general (SG) a 5 años superior al 95 %. Sin embargo, los pacientes diagnosticados en estadios III-IV tienen peores resultados, con una tasa de supervivencia a 10 años <50-60% (9).

Histológicamente, los DTC se derivan de células foliculares de tiroides y representan la mayoría de los cánceres de tiroides (85%). Los DTC se clasifican histológicamente como carcinoma papilar de la tiroides (PTC) (75%), cánceres foliculares de tiroides (FTC;

aproximadamente 15%) y cánceres de células de Hürthle (HTC; <10%). Aunque tradicionalmente los HTC se han clasificado como un subtipo de FTC, los datos genómicos emergentes han validado la idea arraigada de que los HTC son distintos de los FTC. Los cánceres de tiroides poco diferenciados (PDTC) son cánceres de tiroides avanzados y heterogéneos con un mayor riesgo de recaída y mayor mortalidad. Estos tumores se incluyen en la categoría DTC. En un esquema de clasificación, los PDTC se caracterizan por la presencia de un aumento de mitosis y/o necrosis. Alternativamente, la clasificación de Turín del PDTC es la de un patrón de crecimiento sólido, insular o trabecular que carece de características nucleares papilares con mitosis y/o necrosis. Cualquiera que sea la clasificación utilizada, los pacientes con PDTC experimentan altas tasas de recaída de la enfermedad con frecuente enfermedad localmente invasiva en la tráquea y/o el esófago, así como progresión a distancia a los pulmones, el hígado, los huesos y, en aproximadamente el 10% de los casos, el cerebro (10).

Carcinoma papilar de tiroides

El PTC es el tipo más común de carcinoma de tiroides de origen de células foliculares y representa el 80% de todos los cánceres de tiroides bien diferenciados. El PTC es impulsado por mutaciones activadoras en los reordenamientos BRAF, RAS o RET/PTC que activan la proliferación anormal de las células tiroideas. El tratamiento inicial incluye resección quirúrgica, ablación con yodo radiactivo y supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Aunque el cáncer de tiroides tiene un buen pronóstico, entre el 10 y el 15% de los pacientes con cáncer de tiroides tienen enfermedad recurrente y el 5% desarrollará metástasis a distancia (pulmones y huesos) y en algunos casos se produce la muerte específica del cáncer (11).

El análisis de las características morfológicas y patológicas del PTC en asociación con el resultado clínico de los pacientes con PTC ha identificado varias variantes de cáncer papilar de tiroides: 1- variante clásica del PTC [cPTC] (50-60% de los casos de PTC), es un subtipo de bajo riesgo con un pronóstico excelente, 2- La variante de células altas de PTC (5-11% de todos los casos de PTC) es más agresiva que cPTC con un mayor riesgo

de metástasis locorregional y a distancia, recurrencia y tasas de mortalidad, 3- La variante folicular de PTC (FVPTC) (24-33% de los casos de PTC) se divide en FV-PTC encapsulada invasiva y FV-PTC encapsulada no invasiva, también conocida como neoplasia folicular de tiroides no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP).). Las NIFTP se clasifican como lesiones no cancerosas con comportamiento clínico favorable. Las variantes histológicas raras de PTC incluyen sólida, esclerosante difusa, columnar, trabecular, oncocítica y en forma de clavo. Estas variantes se asocian con altas tasas de metástasis y mortalidad relacionada con el cáncer de tiroides y, por lo tanto, a veces se clasifican como cáncer de tiroides poco diferenciado (PDTC) (11).

El cáncer papilar de tiroides (PTC) es el subtipo más prevalente y representa el 80% de todos los cánceres de tiroides. El PTC tiene el mejor pronóstico con una tasa de supervivencia a 5 años del 97.7%. En términos de histopatología, la PTC incluye formas clásicas (cPTC) y formas variantes, que comprenden la variante folicular, la variante de células altas y varios otros tipos de variantes, todas las cuales rara vez se encuentran (9).

Carcinoma folicular de tiroides

El cáncer folicular de tiroides (CFT) constituye entre el 10% y el 20% de todos los CDT, con una mayor prevalencia en áreas geográficas con deficiencia de yodo. Es importante subrayar que, si bien también tienen buen pronóstico, hasta un 5-15% de los pacientes morirán a causa de su enfermedad, ya que los tumores mínimamente invasivos suelen tener focos microscópicos de invasión capsular, lo que conlleva un empeoramiento del pronóstico (9).

El FTC es también un cáncer de tiroides bien diferenciado como el PTC, con un comportamiento más agresivo. Representa aproximadamente entre el 10% y el 30% de todos los cánceres de tiroides bien diferenciados. Los impulsores oncogénicos en FTC son principalmente alteraciones de un solo nucleótido RAS (NRAS, HRAS y KRAS) y reordenamientos de PAX8/PPAR γ . Las mutaciones RAS y PAX8PPAR γ son mutuamente

excluyentes. Las mutaciones RAS se encuentran hasta en 40 a 50% de los FTC; las fusiones PAX8PPAR γ se encuentran en el 30-40% de los casos de FTC (11).

Carcinoma de células de Hürthle

El carcinoma de células de Hürthle representa del 2 al 8% de los CDT y está compuesto por células tiroideas eosinófilas con una gran cantidad de mitocondrias anormales. El pronóstico empeora cuando hay una menor captación de yodo y la invasión capsular y/o vascular (9).

Cáncer medular de tiroides

Los cánceres medulares de tiroides (MTC) representan <5% de todos los cánceres de tiroides y se distinguen de los DTC por su origen a partir de células parafoliculares o de las células C de tipo neuroendocrino de la tiroides, derivadas embrionariamente de las células de la cresta neural. A diferencia del DTC y el PDTTC, hasta un 30% de los MTC son hereditarios debido a alteraciones de la línea germinal del protooncogén RET, lo que da lugar al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2 A y B. Los pacientes con MTC esporádico o hereditario confinado a la tiroides y/o a los ganglios linfáticos cervicales y con niveles bajos de marcadores tumorales posoperatorios tienen un pronóstico excelente, con una tasa de supervivencia específica de enfermedad (DSS) a 10 años >90%. En pacientes con MTC avanzado, la progresión afecta más comúnmente al hígado, los pulmones y los huesos. Los pacientes con micrometástasis a distancia a menudo experimentan períodos de latencia prolongados de una enfermedad asintomática de progresión lenta que a menudo es seguida años más tarde por una enfermedad más sintomática y de alto riesgo (10).

Cáncer de tiroides anaplásico (carcinoma de tiroides indiferenciado)

El cáncer anaplásico de tiroides (ATC) es una forma rara de cáncer de tiroides con un comportamiento tumoral extremadamente agresivo y uniformemente letal. El ATC representa el 1.7% de todos los casos de cáncer de tiroides. El ATC tiene una progresión

rápida y el 75% de los pacientes presentan metástasis a distancia, frecuentemente en los pulmones, huesos y cerebro. El ATC tiene un mal pronóstico y representa del 20 al 50% de todas las muertes por cáncer de tiroides con una mediana de supervivencia de 3 a 6 meses (11).

Se han descrito tres subtipos histológicos de cáncer anaplásico de tiroides (CTA): sarcomatoide (compuesto por células fusiformes malignas), de células gigantes (abundante en células pleomórficas) y epitelial (que alberga nidos de tumores escamosos o escamosos). Otros hallazgos histológicos relevantes comprenden una alta tasa proliferativa, un marcado pleomorfismo y una extensa invasión vascular (9).

Los pacientes que presentan ATC a menudo describen una masa en el cuello que crece rápidamente, del orden de días a varias semanas, que a menudo se asocia con ronquera aguda, disfagia, disnea y/o dolor de cuello, lo que constituye en conjunto una emergencia endocrina. Los ATC suelen derivarse de DTC o PDTC; por lo tanto, estas entidades a menudo coexisten dentro del mismo tumor y conservan las mutaciones del tumor del que derivan. Sin embargo, el componente ATC carece de cualquiera de las características morfológicas de las células foliculares. Por lo tanto, los ATC se describen mejor histológicamente como carcinomas indiferenciados. Microscópicamente, los ATC se describen como cánceres de alto grado y a menudo están compuestos de células gigantes o células con características escamosas con altos niveles de mitosis y necrosis. La morfología escamosa puede generar confusión con respecto al diagnóstico, ya que el ATC a menudo se confunde con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello o de pulmón. Históricamente, la mediana de supervivencia general (SG) de los pacientes con ATC es <3 a 6 meses. Por tanto, el ATC es el más agresivo de todos los tumores malignos humanos. La muerte por asfixia causada por un tumor primario que progresa rápidamente se puede prevenir con terapias multimodales combinadas emergentes y agresivas con o sin resección del tumor primario. A pesar de estos enfoques, la mayoría de los pacientes con ATC que reciben un tratamiento agresivo mueren de enfermedad metastásica a distancia (en los pulmones, tejidos blandos distantes, huesos y/o cerebro) dentro de 1 a 2 años del diagnóstico (10).

Cáncer de tiroides pobremente diferenciado

Recientemente, el cáncer de tiroides diferenciado (PDTC) se ha caracterizado como una nueva forma de CDT, siendo el subtipo más agresivo, con una supervivencia media de 3.2 años. Los criterios diagnósticos de este tumor se basan en la propuesta de Turín: tumores invasivos con crecimiento sólido/trabecular/insular y presencia de índice mitótico > 3 por 10 campos de alto aumento, necrosis o núcleos contorneados (9).

El PDTC se caracteriza por la ausencia de las características nucleares clásicas del PTC, alta actividad mitótica y necrosis tumoral. Los pacientes con PDTC suelen presentar metástasis a ganglios linfáticos con invasión vascular, extensión extratiroidea y, en ocasiones, metástasis a distancia. Muchos casos de PDTC se encuentran en pacientes con antecedentes de carcinoma de tiroides bien diferenciado. A veces, los focos de carcinoma de tiroides bien diferenciado coexisten con PDTC, lo que sugiere una desdiferenciación del tumor inicial. PDTC tiene una tasa de mutaciones más alta en comparación con WDTC. Las mutaciones RAS y BRAF se encuentran en 20 a 50% y hasta 35% de los casos de PDTC, respectivamente (11).

Manejo

Los tratamientos clásicos para el CDT incluyen cirugía, terapia con yodo radiactivo para ablación de tiroides remanente y terapia de supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La mayoría de los pacientes con CDT que reciben estos tratamientos tienen un pronóstico relativamente bueno, con tasas de supervivencia general >95% a los 5 años. Para los pacientes con metástasis a distancia, la supervivencia general a 5 años disminuye al 50 %. Sin embargo, para los pacientes con respuestas tumorales inadecuadas al yodo radiactivo, la supervivencia general a 5 años cae al 19 % (12).

Supervivencia

Las tasas de supervivencia del cáncer de tiroides dependen del tipo de cáncer y varían mucho. En Dinamarca, la mayoría de los pacientes que padecen PTC, que representa el

65% de los cánceres primarios de tiroides, tienen una supervivencia a cinco años del 91%. Las incidencias de FTC (20%), MTC o ATC (ambos 7%) son menores. Mientras que el FTC (supervivencia a cinco años: 80%) y el MTC (supervivencia a cinco años: 70%) muestran tasas de supervivencia más altas, el ATC diagnosticado tiene la peor supervivencia a cinco años, de sólo el 12%. Se ha sugerido que las tasas de supervivencia a 5 y 10 años de los PDTC son del 50% y del 25% al 35%, respectivamente, y que del 4% al 7% de todos los cánceres de tiroides son PDTC (13,14).

En un tercio de los DTC avanzados, las lesiones metastásicas pierden la capacidad de absorber yodo (DTC refractario a terapia con yodo radiactivo), sin que posteriormente el yodo radiactivo con ^{131}I sea eficaz y disminuyendo la tasa de supervivencia general (menos del 10 % a los 10 años). Además de la refractariedad a la terapia con yodo radiactivo, el estadio de la enfermedad neoplásica en el momento del diagnóstico también puede predecir la mortalidad. En particular, según la octava edición de la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer, se informa un pronóstico excelente para los estadios I y II del DTC con una supervivencia global específica de la enfermedad de >75 % a 95 % a los 10 años, que cae a 60% a <50% para los estadios III y IV, respectivamente (15).

La mediana de supervivencia en pacientes con ATC es de aproximadamente 5 a 6 meses, y sólo entre el 10 y el 15% de los pacientes sobreviven 2 años después de la presentación. Debido a este desenlace fatal, la clasificación TNM del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer proporciona solo el estadio IV para este tumor, que se puede subdividir en IV-A cuando el tumor está confinado a la tiroides, IV-B cuando el tumor está presente más allá de la glándula tiroides pero confinado en el cuello y IV-C cuando hay metástasis a distancia (15).

El comportamiento biológico del MTC es más grave que el del DTC: la tasa de supervivencia a 10 años es aproximadamente del 50% y puede ser menor en pacientes con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Se observan metástasis a

distancia en el momento de la presentación en 7 a 23% de los pacientes con MTC y son la principal causa de muerte relacionada con el MTC (15).

Carcinomas irresecables

Para un subgrupo de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado avanzado, es posible que no se pueda lograr la tiroidectomía total debido a una invasión local importante de la tráquea, el esófago y/o la carótida y/o de la extensión posterior a los músculos prevertebrales. En ausencia de tiroidectomía total inicial, la presencia de tejido tiroideo normal impide el tratamiento con yodo radioactivo en la mayoría de los pacientes. Debido a que los ensayos con terapias dirigidas solo incluyeron pacientes definidos como refractarios a yodo radioactivo, la experiencia del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado irresecable es limitada. Además, la frecuente invasión esófago-traqueal en estos pacientes, que representa un riesgo de hemorragia, podría inducir a los médicos a prescribir TKI. Sin embargo, debido a las limitadas alternativas terapéuticas, los TKI podrían usarse a pesar de la invasión local. Esta situación merece mayor atención ya que la evaluación de la refractariedad al yodo radioactivo es obligatoria en la etiqueta para la prescripción de TKI (16).

Receptores de tirosina quinasa

Los receptores de tirosina quinasa participan en la proliferación, angiogénesis y linfangiogénesis de células cancerosas. Varios inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) están surgiendo como nuevos tratamientos para DTC, MTC y ATC, y pueden inducir una respuesta clínica y estabilizar la enfermedad. Lenvatinib y sorafenib alcanzaron la aprobación para el DTC refractario a yodo radioactivo, mientras que cabozantinib y vandetanib para el MTC. Estos TKI extienden la mediana de supervivencia libre de progresión, pero no aumentan la supervivencia general. Sin embargo, se pueden desarrollar efectos secundarios graves y resistencia a los medicamentos en pacientes con cáncer de tiroides tratados con TKI (17).

Proteínas quinasas y su desregulación.

Las alteraciones de las actividades de la proteína quinasa son un componente frecuente de la patogénesis de las neoplasias malignas sólidas y hematológicas. Estas alteraciones son causadas por una variedad de mecanismos, como reordenamientos genómicos (translocaciones y fusiones cromosómicas), amplificación o deleciones de genes y mutaciones puntuales sin sentido. Las mutaciones puntuales sin sentido a menudo surgen en el dominio quinasa de los receptores tirosina quinasas o en las serina/treonina proteínas quinasas citoplasmáticas. Por ejemplo, una mutación puntual esporádica en el gen BRAF, que pertenece a la vía MAPK, puede activar constitutivamente la quinasa para impulsar la proliferación celular de forma continua, sin la presencia de factores de crecimiento. La mayoría de las mutaciones puntuales sin sentido que activan BRAF se encuentran en los exones 11 y 15 del gen, dentro del dominio quinasa de la proteína. En particular, la mutación c.T1799A está presente en más del 80% de todos los cánceres con mutación BRAF. La proteína resultante de esta mutación es una sustitución de ácido glutámico por valina en el codón 600 (V600E), lo que conduce a la activación constitutiva de BRAF y sus objetivos posteriores MEK y ERK. Las mutaciones activadoras de BRAF se encuentran en 40 a 60 % de los melanomas y 50 a 60 % de los carcinomas papilar de tiroides. Los reordenamientos esporádicos de RET y NTRK ocurren en aproximadamente el 16% de los cánceres de tiroides. Además de las mutaciones que afectan las secuencias de ADN, los eventos epigenéticos también pueden aumentar o modificar la expresión de muchos receptores tirosina quinasas como EGFR, ERBB2 y MET en muchos tumores sólidos y la activación inoportuna de las quinasas p38, MEK, ERK, AURKA y AKT debido a la fosforilación es bien conocida (18).

Mecanismos de inhibición

Los inhibidores de moléculas pequeñas, en virtud de su tamaño, pueden apuntar a los receptores de unión a la superficie extracelular y bloquear la actividad enzimática de las proteínas quinasas, al tiempo que, en teoría, tienen un impacto sistémico mínimo. Inicialmente se emplearon dos mecanismos principales para atacar el cáncer de tiroides

en estudios preclínicos y ahora se utilizan en estudios clínicos. En primer lugar, la inhibición directa de las proteínas quinasas mutantes constitutivamente activas y, en segundo lugar, la inducción de la rediferenciación del PDTC para hacer que este cáncer sea susceptible a la terapia con yodo radiactivo. Entre los TKI, la selectividad abarca un rango desde inhibidores multiquinasas de baja selectividad (que a menudo inhiben la angiogénesis al dirigirse al receptor de VEGF) hasta inhibidores selectivos más específicos que se dirigen a proteínas quinasas individuales. Como las quinasas se sobreexpresan en algunos cánceres, su inhibición proporciona una intervención terapéutica novedosa y más específica. Los inhibidores de moléculas pequeñas bloquean la actividad quinasa compitiendo con el ATP por la unión en la bolsa de unión de ATP de la enzima, inhibiendo así la transducción celular y frenando la proliferación celular. Los inhibidores de multiquinasas también pueden afectar a las quinasas anteriores, lo que produce más efectos fuera del objetivo que los TKI selectivos. Aunque se informa que los inhibidores selectivos tienen menos efectos adversos, es posible que no inhiban adecuadamente la multitud de vías de señalización que se ven comprometidas durante el desarrollo y la progresión de la malignidad, incluidas MAPK y las vías proangiogénicas en el cáncer de tiroides. La heterogeneidad del tumor también es un factor al considerar los inhibidores selectivos, ya que puede desarrollarse un clon resistente al tratamiento con una mutación en una vía de señalización paralela (19).

Rol de los inhibidores de la tirosina quinasa

Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) son fármacos orales de múltiples objetivos que actúan en parte reduciendo el suministro de sangre al tumor y su posterior crecimiento. Interrumpen la angiogénesis al atacar vías que incluyen aquellas controladas por el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (20).

Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) son inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen e inhiben específicamente la acción de las tirosina quinasas. Como RET es una forma de receptor de tirosina quinasa, los TKI pueden inhibir la fosforilación de la

proteína RET, lo que lleva a una regulación negativa de sus objetivos posteriores y la consiguiente inhibición de crecimiento tumoral. Durante las últimas dos décadas, se han evaluado numerosos TKI en el tratamiento del MTC en ensayos clínicos de fase 1, 2 y 3. Algunos de los ejemplos incluyen imatinib, gefitinib, motesanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, apatinib, pazopanib, lenvatinib, vandetanib y cabozantinib. La mayoría de estos estudios son estudios de fase 2 y las tasas de respuesta parcial de estos fármacos han sido variables, oscilando entre el 0% y el 50%, y muchos pacientes demostraron enfermedad estable, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron dos TKI, vandetanib (en 2011) y cabozantinib (en 2012), para el tratamiento del cáncer medular de tiroides avanzado, progresivo y metastásico, basándose en la evidencia de efectos beneficiosos que extienden la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en ensayos clínicos multicéntricos de fase 3 (21).

Indicaciones de inhibidores de la tirosina quinasa

Con respecto a la naturaleza indolente del CDT, incluso si el tumor se vuelve refractario al yodo radiactivo, los inhibidores multikinasa (MKI) no siempre deben iniciarse únicamente debido a la condición irreseccable o metastásica de la enfermedad. De hecho, la evidencia de progresión de la enfermedad en 13 a 14 meses según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) se incorporó en los criterios de inclusión de los ensayos DECISION y SELECT. Incluso entre los pacientes que han progresado dentro de los 12 meses según RECIST, la mayoría son asintomáticos, especialmente aquellos con tumores pequeños (<10 mm). Por lo tanto, cuando los pacientes tienen lesiones diana medibles (lesiones con un diámetro mayor ≥ 10 mm o lesiones con un eje corto que mide ≥ 15 mm para los ganglios linfáticos) con enfermedad progresiva dentro de los 12 meses, los médicos deberían considerar iniciar MKI (22).

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Asociación Estadounidense de Tiroides favorecen el uso de TKI para el tratamiento del DTC metastásico yodo resistente y del MTC progresivo o sintomático. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) aprobó sorafenib (en 2013) [16] y lenvatinib (en 2015) para el tratamiento del

CDT progresivo, localmente recurrente o metastásico, refractario a la terapia de ablación con yodo radiactivo. La NCCN recomienda considerar lenvatinib (preferido) o sorafenib para la enfermedad progresiva y/o sintomática con una selección individualizada para cada paciente según la probabilidad de respuesta y las condiciones comórbidas. Vandetanib (en 2011) y cabozantinib (en 2012) están aprobados por la FDA para el CMT progresivo, metastásico o irresecable. Ambos son recomendados por la NCCN en caso de enfermedad o progresión sintomática. Ambos están indicados como terapia de primera línea y no hay datos que indiquen qué TKI debe considerarse primero, por lo que se deja la decisión a criterio del proveedor. A menudo, los pacientes con MTC recibirán ambos agentes durante el curso de su enfermedad (23).

B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Iwasaki et al. realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 56 pacientes con cáncer anaplásico de tiroides primario irresecable, de los cuales 36 fueron tratados con lenvatinib y 12 con paclitaxel semanal, y 8 pacientes que rechazaron cualquier tratamiento farmacológico y recibieron cuidados paliativos. La supervivencia promedio en el grupo de lenvatinib fue de 5.8 meses, significativamente mayor que 2.0 meses en el grupo de paclitaxel ($P = 0.005$). Se evaluó la eficacia de lenvatinib en los 36 pacientes con cáncer anaplásico de tiroides, cuyos tumores primarios eran irresecables. La tasa de respuesta fue del 33% y la mediana del tiempo de supervivencia general fue de 5.0 meses. Dos pacientes, que mostraron una reducción con lenvatinib, fueron sometidos a cirugía de conversión, lo que prolongó el pronóstico en cuanto a evitar eventos, como asfixia, fístula y hemorragia por crecimiento tumoral; sin embargo, los márgenes quirúrgicos fueron positivos, lo que indica que la remisión completa era imposible incluso si se realizaba la resección quirúrgica (24).

Schlumberger et al. realizó un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en el que participaron pacientes con cáncer de tiroides progresivo refractario al yodo-131, se asignaron al azar a 261 pacientes para recibir lenvatinib (en una dosis diaria de 24 mg por día en ciclos de 28 días) y 131 pacientes recibieron placebo. En el momento de la progresión de la enfermedad, los pacientes del grupo placebo podrían recibir lenvatinib de forma abierta. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta, la supervivencia general y la seguridad. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18.3 meses en el grupo de lenvatinib y de 3.6 meses en el grupo de placebo (cociente de riesgo de progresión o muerte, 0.21; IC 99 %, 0.14 a 0.31; $P < 0.001$). Se observó un beneficio de supervivencia libre de progresión asociado con lenvatinib en todos los subgrupos preespecificados. La tasa de respuesta fue del 64.8 % en el grupo de lenvatinib (4 respuestas completas y 165 respuestas parciales) y del 1.5 % en el grupo de placebo ($P < 0.001$). La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los grupos. Los efectos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento, que

ocurrieron en más del 40% de los pacientes del grupo de lenvatinib, fueron hipertensión (en el 67.8% de los pacientes), diarrea (en el 59.4%), fatiga o astenia (en el 59.0%), disminución del apetito (en 50.2%), disminución de peso (en 46.4%) y náuseas (en 41.0%). Se produjeron interrupciones del fármaco del estudio debido a efectos adversos en 37 pacientes que recibieron lenvatinib (14.2%) y 3 pacientes que recibieron placebo (2.3%). En el grupo de lenvatinib, se consideró que 6 de 20 muertes ocurridas durante el período de tratamiento estaban relacionadas con el medicamento (25).

Wells et al. realizó un estudio donde los pacientes con MTC avanzado fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir vandetanib 300 mg/día o placebo. En caso de progresión objetiva de la enfermedad, los pacientes podrían optar por recibir vandetanib de forma abierta. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SSP), determinada mediante evaluaciones centrales independientes de los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST). Entre diciembre de 2006 y noviembre de 2007, 331 pacientes (edad media, 52 años; 90% esporádicos; 95% metastásicos) fueron asignados aleatoriamente para recibir vandetanib (231) o placebo (100). Al corte de datos (julio de 2009; mediana de seguimiento, 24 meses), el 37% de los pacientes había progresado y el 15% había muerto. El estudio cumplió su objetivo principal de prolongar la supervivencia libre de progresión con vandetanib versus placebo (HR, 0.46; IC 95 %, 0.31 a 0.69; $P < 0.001$). También se observaron ventajas estadísticamente significativas para vandetanib en cuanto a la tasa de respuesta objetiva ($P < 0.001$), la tasa de control de la enfermedad ($P = 0.001$) y la respuesta bioquímica ($P < 0.001$). Los datos de supervivencia general eran inmaduros al momento del corte (HR, 0.89; IC 95 %, 0.48 a 1.65). Se realizará un análisis final de supervivencia cuando el 50% de los pacientes hayan fallecido. Los eventos adversos comunes (de cualquier grado) ocurrieron con mayor frecuencia con vandetanib en comparación con placebo, incluyendo diarrea (56% versus 26%), erupción cutánea (45% versus 11%), náuseas (33% versus 16%), hipertensión (32% versus 5 %) y dolor de cabeza (26% frente a 9%) (26).

Elisei et al. demostró la eficacia de cabozantinib en el CMT esporádico y hereditario en el ensayo EXAM, un estudio aleatorizado de fase III, controlado con placebo. En el

estudio participaron 330 pacientes con MTC con una enfermedad progresiva y avanzada, a quienes se les administró al azar cabozantinib o placebo en una proporción de 2:1. A diferencia de todos los ensayos mencionados anteriormente, en este estudio no se aceptó el cruce. Los pacientes del grupo de cabozantinib se caracterizaron por una supervivencia libre de progresión significativamente más larga que el grupo de placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 11.2 y 4.0 meses, respectivamente (HR 0.28; IC 95 %: 0.19 a 0.40; $P < 0.001$) (27).

Brose et al. realizó un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (DECISION), se investigó sorafenib (400 mg por vía oral dos veces al día) en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico resistente al yodo radioactivo que había progresado dentro del últimos 14 meses. Se inscribieron pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con este tipo de cáncer en 77 centros en 18 países. Para ser elegibles para la inclusión, los participantes debían tener al menos una lesión medible mediante TC o RM según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST); Estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este 0-2; función adecuada de la médula ósea, hígado y riñones; y concentración sérica de hormona estimulante de la tiroides inferior a 0.5 mUI/l. Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz para asignar aleatoriamente a los participantes en una proporción de 1:1 a sorafenib o a un placebo equivalente. Los pacientes, los investigadores y el patrocinador del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, evaluada cada 8 semanas mediante una revisión central independiente. La población por intención de tratar estuvo compuesta por 417 pacientes (207 en el grupo de sorafenib y 210 en el grupo de placebo) y la población de seguridad fue de 416 pacientes (207 en el grupo de sorafenib y 209 en el grupo de placebo). La mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de sorafenib (10.8 meses) que en el grupo de placebo (5.8 meses; HR 0.59, IC 95%: 0.45-0.76; $p < 0.0001$). La supervivencia libre de progresión mejoró en todos los subgrupos de biomarcadores clínicos y genéticos preespecificados, independientemente del estado de la mutación. Se produjeron eventos adversos en 204 de 207 (98.6%) pacientes que

recibieron sorafenib durante el período doble ciego y en 183 de 209 (87.6%) pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2. Los eventos adversos más frecuentes surgidos durante el tratamiento en el grupo de sorafenib fueron reacción cutánea en manos y pies (76.3%), diarrea (68.6%), alopecia (67.1%), y erupción o descamación (50.2%) (28).

2.- JUSTIFICACIÓN:

El cáncer de tiroides generalmente tiene buenos resultados después de los tratamientos estándar, que incluyen cirugía, ablación con yodo radiactivo para tumores diferenciados y tratamiento con levotiroxina, supresora de la hormona tirotrópica. Los cánceres de tiroides que persisten o recurren después de estas terapias tienen un peor pronóstico. La quimioterapia citotóxica o la radioterapia de haz externo tienen baja eficacia en estos pacientes. El uso de quimioterapia se limita a los pocos pacientes con enfermedad metastásica rápidamente progresiva.

La tiroidectomía quirúrgica es el tratamiento inicial estándar para pacientes con cáncer de tiroides, y la mayoría de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides pueden tratarse completamente con cirugía y supresión de tirotrópica (hormona estimulante de la tiroides [TSH]) o con la adición de ablación adyuvante con yodo radiactivo (RAI) para pacientes seleccionados. Además de su utilidad en el entorno adyuvante, la terapia con yodo radioactivo también se puede utilizar como terapia sistémica eficaz para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides irresecable o metastásico

La “terapia dirigida” con inhibidores de la tirosina quinasa representa una opción terapéutica importante para el tratamiento de casos avanzados de carcinoma diferenciado de tiroides refractario al yodo radioactivo, carcinoma medular de tiroides y posiblemente para casos de carcinoma diferenciado de tiroides y carcinoma anaplásico de tiroides.

Sin embargo, es desconocido en el entorno local el resultado del manejo de cáncer de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo; los resultados del resultado clínico sentarán las bases para el manejo de los pacientes con cáncer de tiroides irresecable, ofreciendo una mayor calidad de vida y una mejora clínica de estos pacientes.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más prevalente, que representa aproximadamente el 4% de todas las neoplasias malignas. Su incidencia general ha aumentado a lo largo de los años. El CDT es el tipo más prevalente de cáncer de tiroides y representa entre el 90% y el 95% de todos los casos. Aunque el CDT es generalmente un tumor indolente, en ocasiones pueden desarrollarse metástasis a distancia. La terapia con yodo radiactivo es beneficiosa para el control del CDT metastásico y puede conducir a la remisión del tumor. Sin embargo, algunas lesiones metastásicas muestran resistencia primaria o adquirida a la terapia con yodo radiactivo. Dado que las opciones terapéuticas para pacientes con CDT refractario a yodo radiactivo son limitadas, un subconjunto de estos pacientes sucumbe a la enfermedad; por lo tanto, la tasa de supervivencia a 10 años informada de pacientes con CDT refractario a yodo radiactivo fue del 70%. El ATC representa menos del 2% de todos los carcinomas de tiroides, pero se presenta con un curso clínico muy agresivo. Aunque la cirugía ha sido el tratamiento más eficaz para reducir la carga tumoral del ATC, el pronóstico sigue siendo muy malo con un tiempo medio de supervivencia después del diagnóstico de 6 meses. Además, la tasa de supervivencia de los pacientes con ATC no ha mejorado en los últimos 20 años. El MTC también es un tipo poco común de cáncer de tiroides, un subconjunto del cual es una forma hereditaria asociada con múltiples tipos de neoplasia endocrina. La terapia con yodo radioactivo no se puede aplicar al MTC, porque las células MTC, que se originan a partir de las células C de la tiroides, no absorben yodo. Por lo tanto, si se desarrollan metástasis a distancia, las opciones terapéuticas para el MTC son limitadas. Las limitadas opciones de tratamiento descritas para cada tipo histológico de cáncer de tiroides han despertado la necesidad de una nueva estrategia terapéutica, y los inhibidores de la tirosina quinasa han surgido como fármacos prometedores en la última década.

Por esta razón se puede resumir el planteamiento del problema en la siguiente pregunta:

¿Cuál es el resultado del manejo de cáncer de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla durante el periodo del 2019 al 2023?

4. -OBJETIVO:

Demostrar el resultado del manejo de cáncer de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla durante el periodo del 2019 al 2023.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Identificar las características demográficas de los pacientes

Registrar las comorbilidades de los pacientes

Registrar el tipo histológico

Registrar las metástasis en la población de estudio

Identificar la regresión tumoral

Registrar el tiempo de supervivencia

Efectos adversos resgistrados

Resgistrar la presencia de yodo sensibilidad

Registrar la presencia de yodo resistencia

5. -MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, el estudio se conformó por todos los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer de tiroides pertenecientes a la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla, durante el periodo del año 2019 al 2023.

Se estudió un solo grupo de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cáncer irresecable de tiroides, ambos sexos pertenecientes a derechohabencia de la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla, mayores de 18 años con expediente completo y tratados con inhibidores de la tirosinkinasa y manejados con yodo radioactivo. Se excluyeron los expedientes clínicos incompletos y pacientes menores de 18 años.

Se usó un muestreo no probabilístico, ya que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección sin ceguera. El tamaño de la muestra fue de 56 pacientes.

La clasificación de variables de tipo cualitativas, cuantitativas fue asignada según fue el caso, posterior a la aprobación por parte del comité local de investigación, se procedió a conformar la población de estudio mediante la consulta del expediente clínico del hospital para recuperar aquellos que cumplan con los criterios de selección. Los datos de las variables de estudio fueron recolectados mediante la hoja de recolección de datos, la cual fue capturada al software estadístico SPSS versión 25 para llevar a cabo el análisis descriptivo e inferencial. Por último, se realizó discusión de los resultados obtenidos para finalmente generar las conclusiones del estudio.

El análisis descriptivo fue realizado con el cálculo de media y desviación estándar para las variables de tipo cuantitativo; mientras que para las variables cualitativas se calcularon frecuencia y porcentaje. Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Los cálculos fueron realizados con el software SPSS de IBM para Windows en la versión 25.

6. -ASPECTOS ÉTICOS:

El protocolo de investigación se diseñó para cumplir con la reglamentación bioética internacional que se especifica en el código de Núremberg, la declaración de Helsinki, y finalmente se respetará el bienestar del paciente el cual estará siempre por encima de cualquier objetivo de la investigación.

También cumple con el informe Belmont; cuyo principal precepto es la beneficencia, la cual se cumplirá al no someter a los pacientes a riesgos e incrementar los potenciales beneficios para los participantes y para la comunidad científica y finalmente se cumplirá el precepto de Justicia al no discriminar a los pacientes por motivos de género de raza estado socioeconómico.

Respecto a la clasificación del riesgo del estudio se clasificará de acuerdo a lo especificado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud en su artículo 17 como investigación sin riesgo ya que se trata de una investigación retrospectiva.

Por tal motivo no se requiere la firma de consentimiento informado; además los datos obtenidos serán resguardados por el tesista, además no será recabado ningún dato que permita la identificación del paciente.

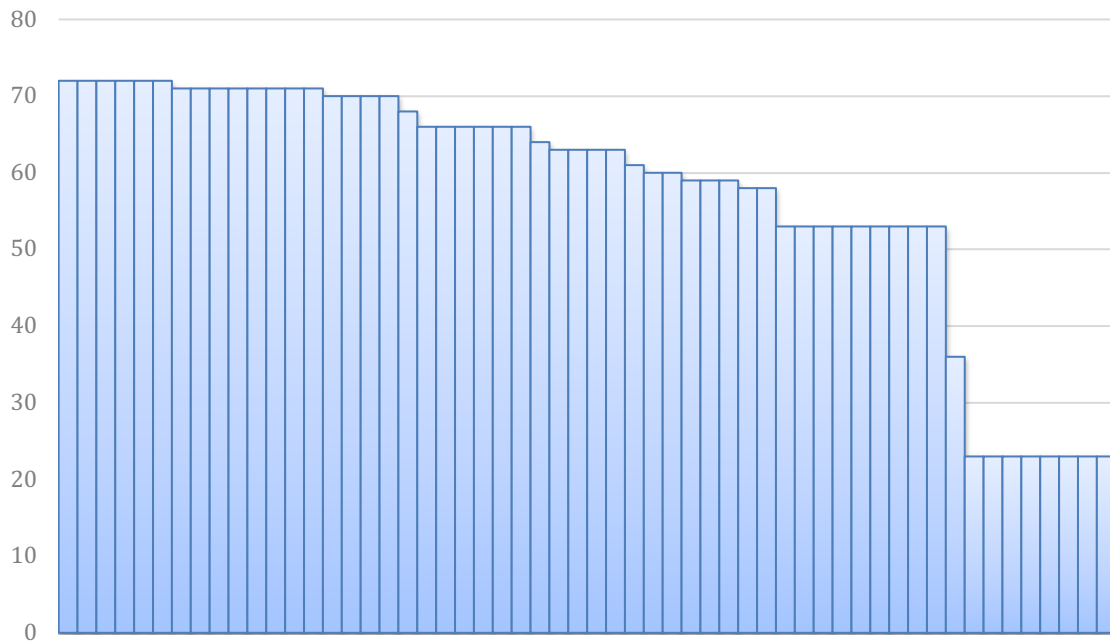
7.- RESULTADOS

En el presente apartado se muestran los resultados del estudio de una población de 56 pacientes que cumplieron con los criterios de selección de la muestra.

Cuadro 1: Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes en estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	56	23	72	57.70	16.095

Gráfica 1: Histograma de la edad de los pacientes en estudio

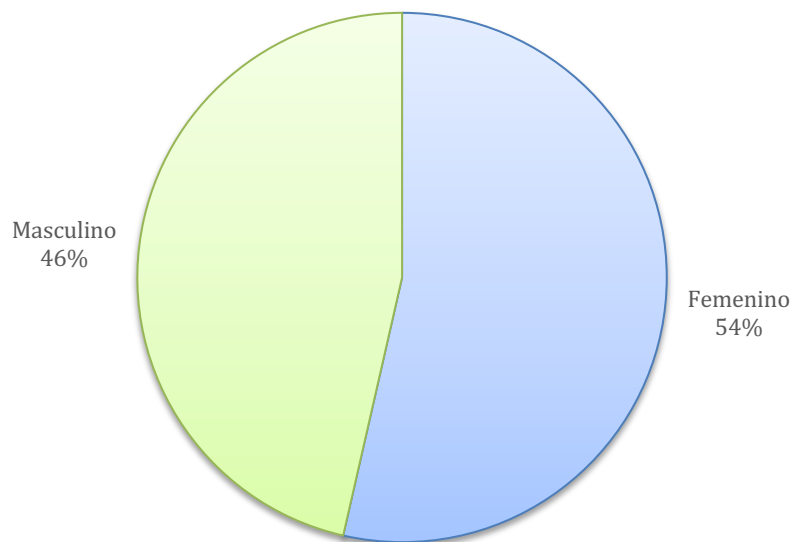


La edad de los pacientes estudiados tuvo una media de 57.70 ± 16.09 años, con un mínimo de 23 años y un máximo de 72 años.

Cuadro 2: Distribución del sexo de los pacientes en estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	30	53.6%
Masculino	26	46.4%
Total	56	100.0%

Gráfica 2: Distribución del sexo de los pacientes en estudio

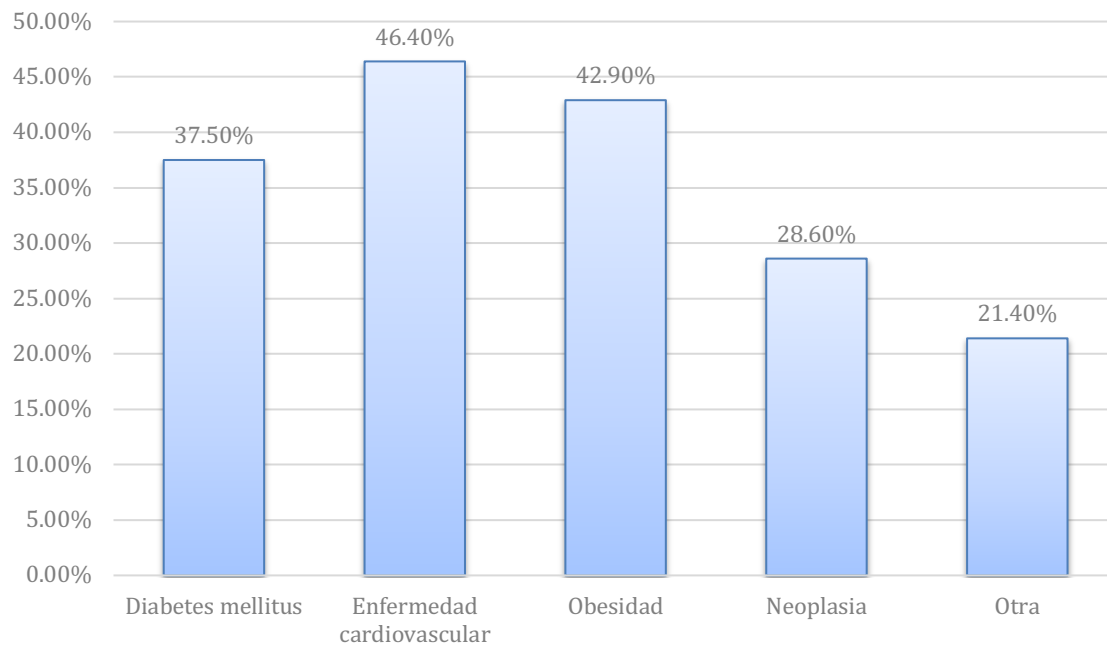


El sexo predominante en la población de estudio fue el femenino representando el 53.6% (n=30), mientras que el sexo masculino representó el 46.4% (n=26).

Cuadro 3: Distribución de las comorbilidades de los pacientes en estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus	21	37.5%
Enfermedad cardiovascular	26	46.4%
Obesidad	24	42.9%
Neoplasia	16	28.6%
Otra	12	21.4%

Gráfica 3: Distribución de las comorbilidades de los pacientes en estudio

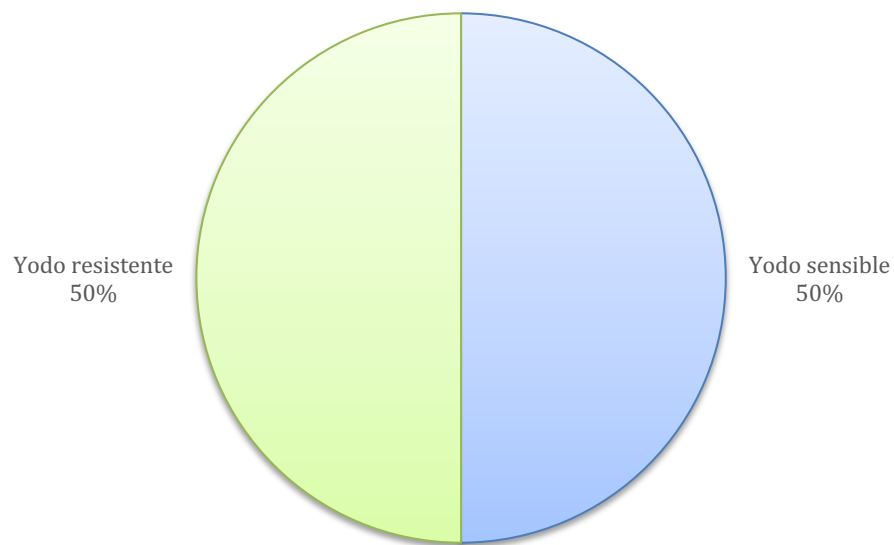


La comorbilidad más frecuente fue enfermedad cardiovascular representando el 46.4% (n=26), seguido en frecuencia por obesidad con el 42.9% (n=24), seguido por diabetes mellitus con el 37.5% (n=21), seguido por neoplasia con el 28.6% (n=16), y finalmente se reportó otra comorbilidad con el 21.4% (n=12).

Cuadro 4: Distribución de la sensibilidad a terapia con yodo radioactivo de los pacientes en estudio

	Frecuencia	Porcentaje
Yodo sensible	28	50.0%
Yodo resistente	28	50.0%
Total	56	100.0%

Gráfica 4: Distribución de la sensibilidad a terapia con yodo radioactivo de los pacientes en estudio

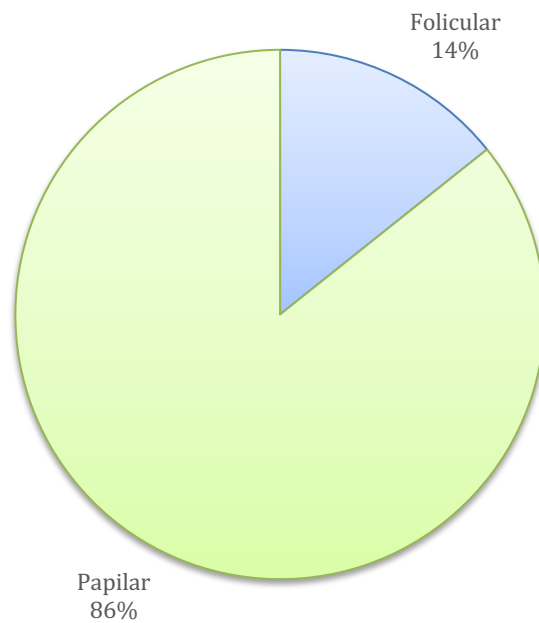


Respecto a la sensibilidad a la terapia con yodo radioactivo se encontró que los pacientes yodo sensibles representaron el 50.0% (n=28), y los pacientes yodo resistentes representaron el restante 50.0% (n=28).

Cuadro 5: Distribución de la estirpe histológica en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Folicular	8	14.3%
Papilar	48	85.7%
Total	56	100.0%

Gráfica 5: Distribución de la estirpe histológica en los pacientes estudiados

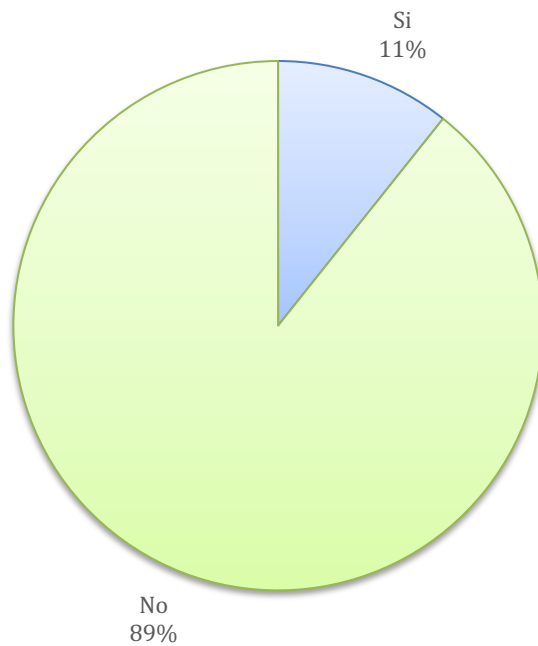


La estirpe histológica más frecuente fue papilar con el 85.7% (n=48), seguida por la estirpe histológica folicular con el 14.3% (n=8).

Cuadro 6: Distribución de la necrosis en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Si	6	10.7%
No	50	89.3%
Total	56	100.0%

Gráfica 6: Distribución de la necrosis en los pacientes estudiados

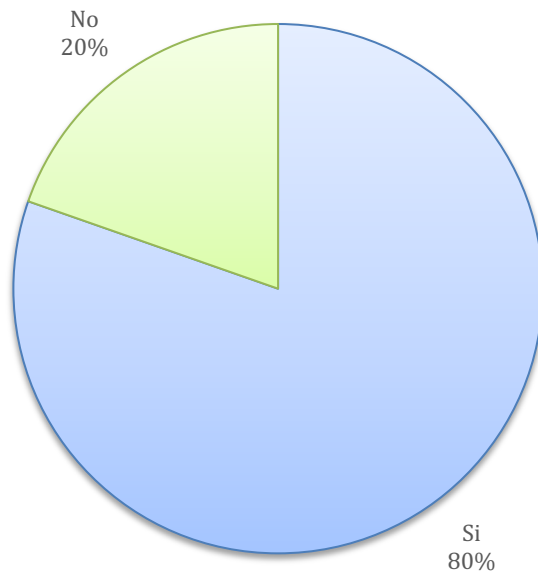


La necrosis se reportó en el 10.7% de pacientes (n=6).

Cuadro 7: Distribución de la presencia de metástasis a ganglios linfáticos en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Si	45	80.4%
No	11	19.6%
Total	56	100.0%

Gráfica 7: Distribución de la presencia de metástasis a ganglios linfáticos en los pacientes estudiados

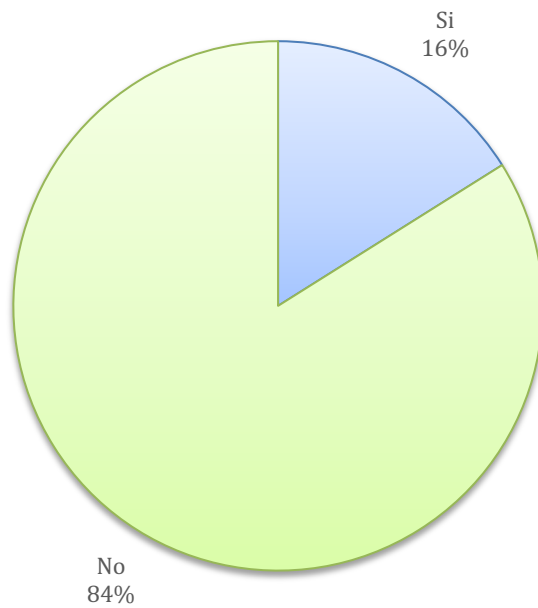


La metástasis a ganglios linfáticos se reportó en el 80.4% de pacientes (n=45).

Cuadro 8: Distribución de la presencia de metástasis a distancia en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Si	9	16.1%
No	47	83.9%
Total	56	100.0%

Gráfica 8: Distribución de la presencia de metástasis a distancia en los pacientes estudiados

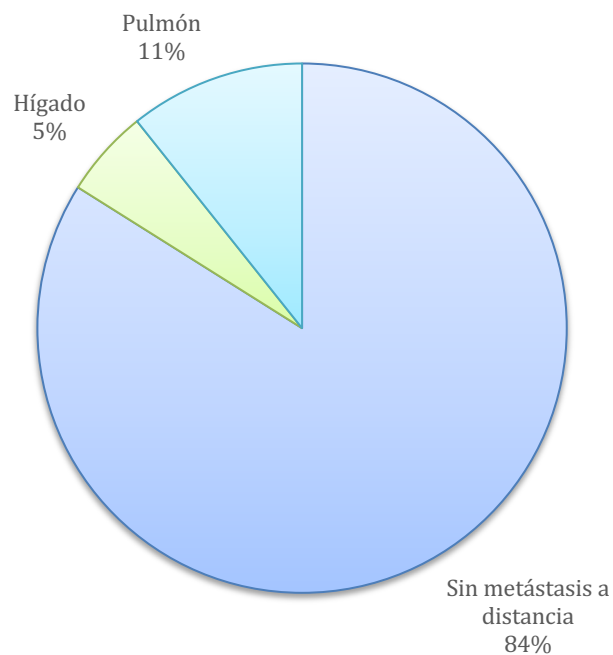


La metástasis a distancia se reportó en el 16.1% de pacientes (n=9).

Cuadro 9: Distribución del lugar de metástasis a distancia en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Sin metástasis a distancia	47	83.9%
Hígado	3	5.4%
Pulmón	6	10.7%
Total	56	100.0%

Gráfica 9: Distribución del lugar de metástasis a distancia en los pacientes estudiados

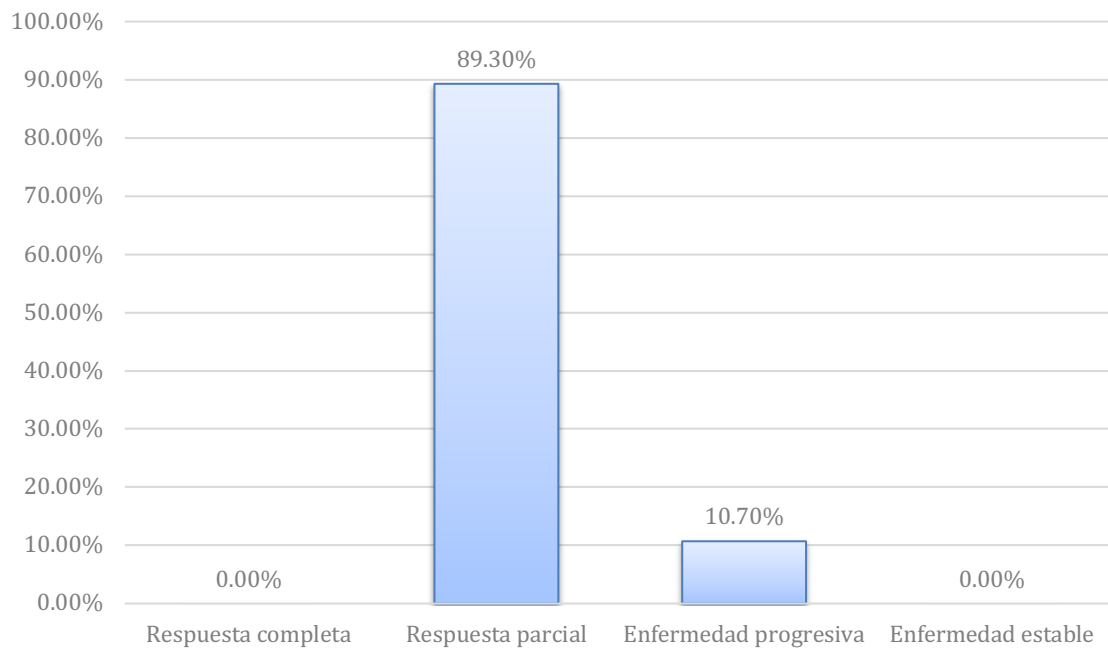


En lugar de metástasis a distancia más frecuente fue pulmón con el 10.7% (n=26) de los pacientes, mientras que el hígado se reportó en el 5.4% (n=3).

Cuadro 10: Distribución de la respuesta al tratamiento en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Respuesta completa	0	0.0%
Respuesta parcial	50	89.3%
Enfermedad progresiva	6	10.7%
Enfermedad estable	0	0.0%
Total	56	100.0%

Gráfica 10: Distribución de la respuesta al tratamiento en los pacientes estudiados

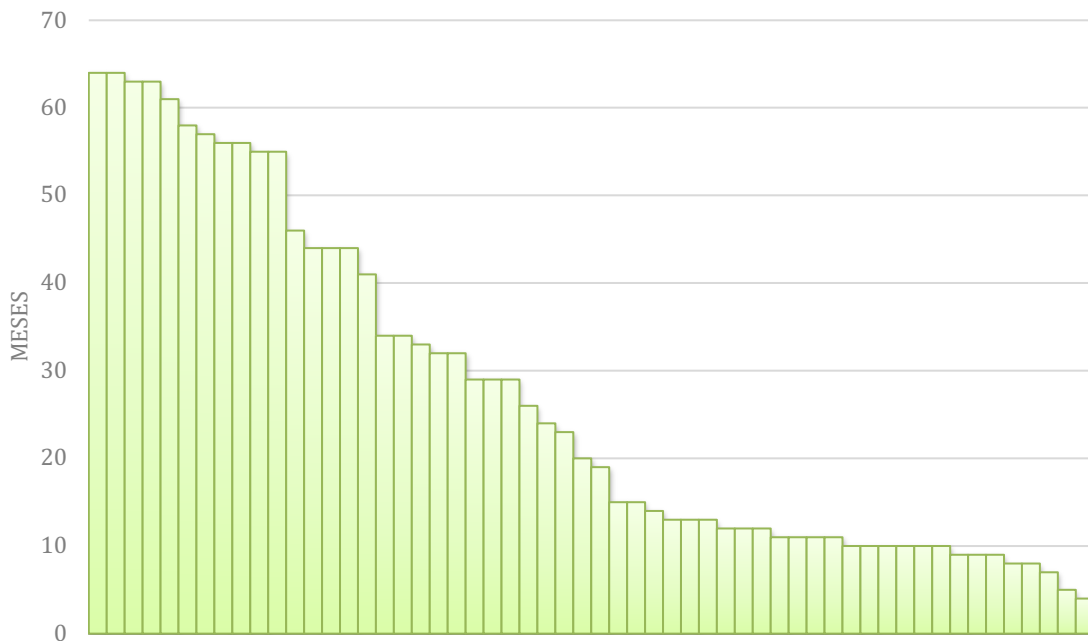


La respuesta al tratamiento predominante en este estudio fue respuesta parcial al representar el 89.3% (n=50), seguido de enfermedad progresiva con el 10.7% (n=6).

Cuadro 11: Estadísticos descriptivos de la supervivencia global de los pacientes en estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Supervivencia global	56	4	64	27.09	19.512

Gráfica 11: Histograma de la supervivencia global de los pacientes en estudio

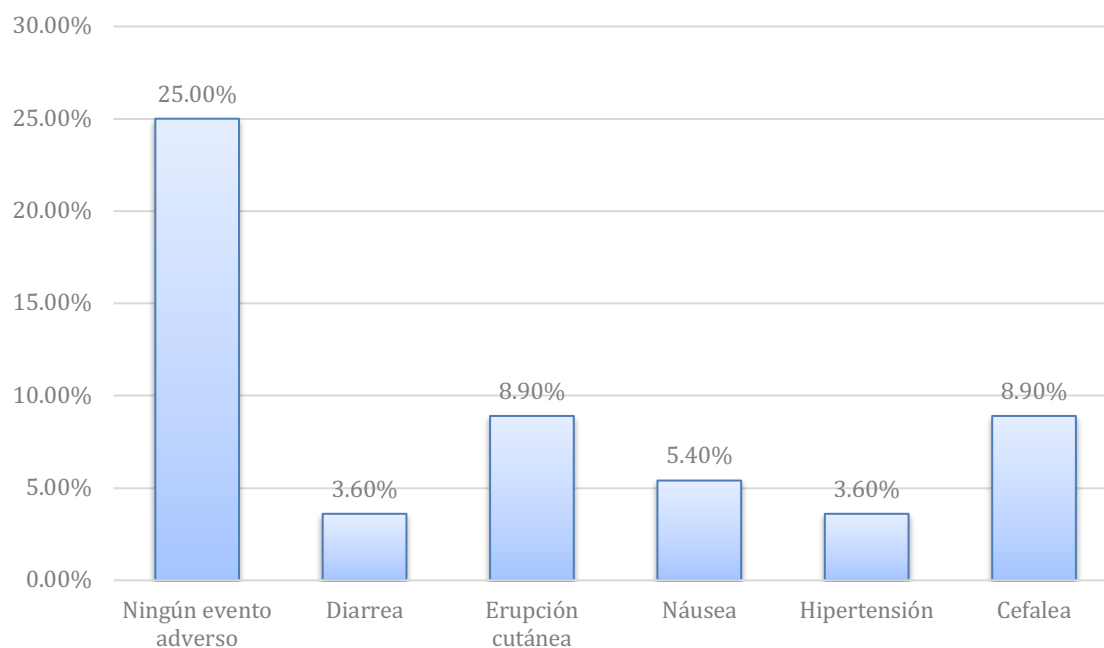


La supervivencia global tuvo una media de 27.09 ± 19.51 meses, con un mínimo de 4 meses y un máximo de 64 meses.

Cuadro 12: Distribución de los eventos adversos en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Ningún evento adverso	14	25.0%
Diarrea	2	3.6%
Erupción cutánea	5	8.9%
Náusea	3	5.4%
Hipertensión	2	3.6%
Cefalea	5	8.9%

Gráfica 12: Distribución de los eventos adversos en los pacientes estudiados

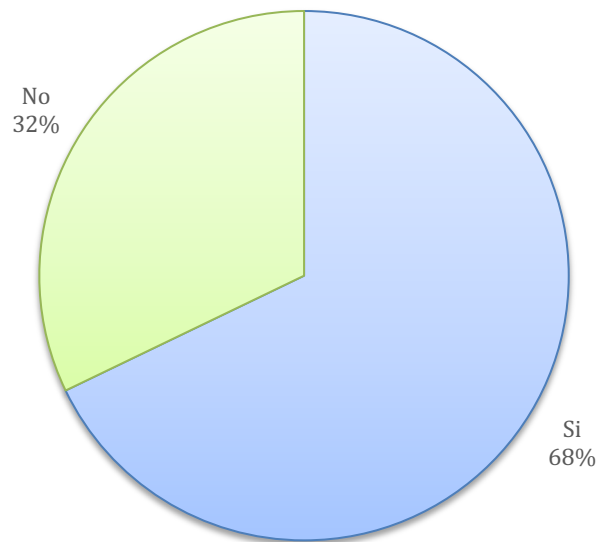


El evento adverso más frecuente fue erupción cutánea y cefalea con el 8.9% (n=5) respectivamente, seguido por náusea con el 5.4% (n=3), y finalmente diarrea e hipertensión con el 3.6% (n=2).

Cuadro 13: Distribución de la supervivencia a 1 año en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Si	38	67.9%
No	18	32.1%
Total	56	100.0%

Gráfica 13: Distribución de la supervivencia a 1 año en los pacientes estudiados

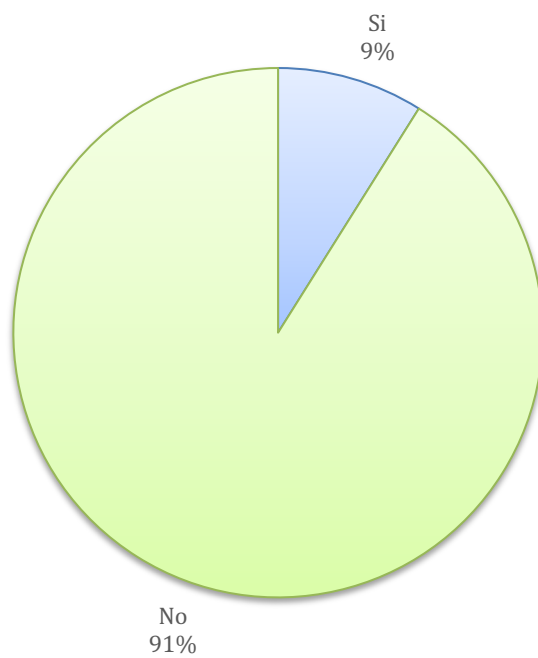


La supervivencia de los pacientes a un año fue del 67.9%% (n=38).

Cuadro 14: Distribución de la supervivencia a 5 años en los pacientes estudiados

	Frecuencia	Porcentaje
Si	5	8.9%
No	51	91.1%
Total	56	100.0%

Gráfica 14: Distribución de la supervivencia a 1 año en los pacientes estudiados

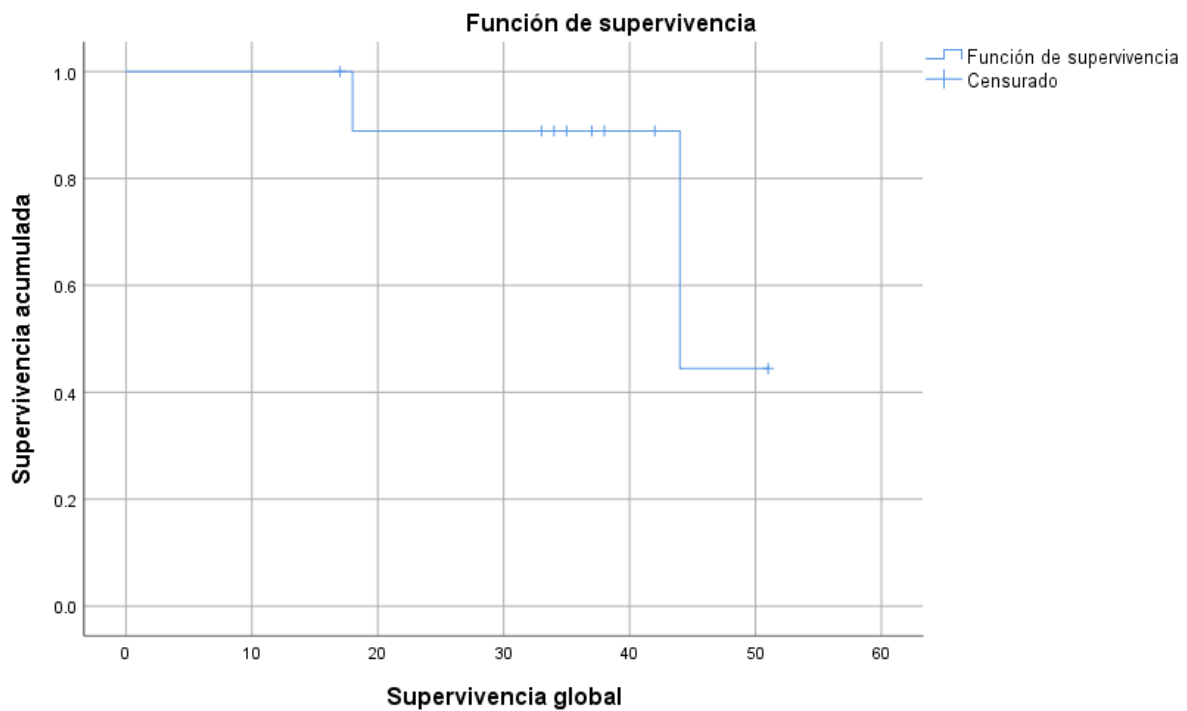


La supervivencia de los pacientes a 5 años fue del 8.9% (n=5).

Cuadro 15: Análisis de supervivencia global por el método de Kaplan-Meier

Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
57.474	2.675	52.230	62.717

Gráfica 15: Análisis de supervivencia global por el método de Kaplan-Meier



En el análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier se encontró que la supervivencia global tuvo una media de 57.47 meses (IC 95% 52.230-62.717).

8.- DISCUSIÓN

La edad de los pacientes estudiados tuvo una media de 57.70 ± 16.09 años, lo que se muestra inferior a los reportes de Huang et al. quien realizó un estudio con pacientes diagnosticados con carcinoma diferenciado de tiroides entre 2004 y 2014 quienes se identificaron a partir de la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER). Se identificó un total de 735 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 70 años (rango: 26-98) (29). También se muestra inferior a la edad reportada por Lamartina et al. quien realizó un análisis retrospectivo y multicéntrico de casos consecutivos de carcinomas de tiroides diferenciados irresecables diagnosticados entre 2000 y 2015. La población de estudio estuvo constituida por 22 pacientes. Se halló una edad media: 77 años) (30).

La importancia de la edad en los pacientes con carcinoma de tiroides radica en el hecho que Trimboli et al. en un modelo logístico multivariado, tanto la evaluación del riesgo según la Asociación Americana de Tiroides (ATA) como el punto de corte de edad de 55 años [HR 1.95 (IC 95% 1.39-2.75), $p=0.0002$] demostraron ser factores de riesgo confiables e independientes para identificar los carcinomas tiroideos diferenciados con la mayor probabilidad de recaída estructural (31).

En otro hallazgo del presente estudio, el sexo predominante fue el femenino representando el 53.6%. Lo que se muestra en plena concordancia con el reporte de Lamartina et al. donde predominaron las mujeres con el 59% (13 mujeres) (30). También Huang et al. reportó que la mayoría de los pacientes eran mujeres (62.6%) (29). Esta similitud en los estudios es compartida por Rahbari et al. quien describió que la tasa de cáncer papilar de tiroides en mujeres es casi tres veces mayor que en hombres. En las mujeres, la tasa de incidencia específica por edad aumenta bruscamente al comienzo de los años reproductivos, y alcanza su pico máximo a los 40-49 años, mientras que en los hombres el pico se alcanza a los 60-69 años. Las tasas de incidencia se igualan a los 85 años de edad (32).

Se ha hipotetizado que, las diferencias biológicas de sexo pueden explicar las discrepancias de género en el cáncer de tiroides. Las mujeres experimentan varias fluctuaciones en los niveles de TSH, a diferencia de los hombres, con niveles más altos

de TSH durante partes de su ciclo menstrual, durante el embarazo, durante el tratamiento con terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos orales, y posiblemente durante la lactancia. La TSH es un promotor conocido de la hiperplasia tiroidea y, por lo tanto, puede estar involucrada en la tumorigénesis (33).

Respecto a la estirpe histológica, en el presente estudio fue más frecuente fue papilar con el 85.7%. Este resultado es discordante del reporte de Lamartina et al. donde el diagnóstico histológico se realizó mediante biopsia de tejido tumoral en 19 casos (tumor primario o metástasis a distancia) y mediante citología por aspiración con aguja fina del tumor primario en tres casos. La patología fue cáncer papilar de tiroides en seis casos (27%), incluidas dos variantes de células altas y una de células claras, cáncer folicular de tiroides en siete casos (32%), cáncer de tiroides de células de Hürthle en un caso (5%) y carcinoma poco diferenciado en ocho casos (36%) (30).

En otro hallazgo del estudio, la necrosis estuvo presente en el 10.7% de casos estudiados. Este resultado se muestra inferior a lo reportado en el estudio de Lamartina et al. quien halló que la necrosis se presentó en el 23% de casos (30).

En el presente estudio se encontró mayormente enfermedad regional al hallarse metástasis a ganglios linfáticos en el 80.4%, mientras que las metástasis a distancia se reportaron en el 16.1%, siendo pulmón el órgano más frecuente de metástasis a distancia (10.7%). Esta enfermedad regional es concordante con el reporte de Lamartina et al. quien reportó que en el momento del diagnóstico inicial, 15 (68%) pacientes tenían evidencia clínica o radiológica de metástasis en ganglios linfáticos (30).

Esto resulta concordante también con Nava et al. quien refiere que el carcinoma tiroideo primario suele ser un tumor indolente con un pronóstico excelente. Sin embargo, un porcentaje pequeño pero significativo de pacientes con carcinomas tiroideos puede presentar una enfermedad localmente avanzada en la presentación inicial. El cáncer tiroideo diferenciado con invasión de las estructuras circundantes puede dar lugar a procedimientos mórbidos como laringectomía y resección traqueal. La invasión de la tráquea o la laringe se produce en el 3.6-22.9% de los pacientes con cáncer tiroideo y la invasión avanzada de las vías respiratorias con afectación traqueal endoluminal se produce en el 0.5-1.5% de los casos (34). Para lograr la eliminación quirúrgica de los tumores localmente avanzados, puede ser necesario sacrificar estructuras vitales, lo que

conduce tanto a un deterioro funcional como a una deformidad cosmética. Los pacientes con invasión traqueal tienen una peor tasa de supervivencia específica de la enfermedad y este grupo de pacientes tiene altas tasas de metástasis a distancia (35).

En el análisis de la respuesta al tratamiento predominó la respuesta parcial con el 89.3% de pacientes. Este resultado es compatible con la descripción realizada por Schlumberger et al. quien por medio de un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de fase 3 que incluyó a pacientes con cáncer de tiroides progresivo que era refractario al yodo-131, se asignaron aleatoriamente a 261 pacientes para recibir lenvatinib (en una dosis diaria de 24 mg por día en ciclos de 28 días) y a 131 pacientes para recibir placebo. Lenvatinib se asoció con una mejora significativa en la tasa de respuesta (64.8% en el grupo de lenvatinib frente a 1.5% en el grupo placebo). Se produjeron respuestas completas en 4 pacientes (1.5%) en el grupo de lenvatinib en comparación con ningún paciente en el grupo placebo; se produjeron respuestas parciales en 165 pacientes (63.2%) y 2 pacientes (1.5%), respectivamente; y se produjo enfermedad estable duradera durante 23 semanas o más en 40 pacientes (15.3%) y 39 pacientes (29.8%), respectivamente. Se produjo enfermedad progresiva en 18 pacientes (6.9%) en el grupo de lenvatinib en comparación con 52 pacientes (39.7%) en el grupo placebo. En los 4 pacientes que tuvieron una respuesta completa, la respuesta se mantuvo hasta el último punto temporal evaluado (rango: 84 a 124 semanas) (36).

En el análisis de la supervivencia a un año, se encontró que el 67.9% de pacientes sobrevivieron a un año y el 8.9% a 5 años. Esto resulta en discordancia al reporte de Lamartina et al. quien halló que durante una mediana de seguimiento de 2 años (rango 0.5–7.7), 18 (82%) pacientes murieron. La tasa de supervivencia global acumulada a 1, 3 y 5 años fue del 81%, 27.7% y 21.5%, respectivamente (30). Se ha demostrado en la literatura clínica que la tasa de supervivencia global del carcinoma de tiroides diferenciado a los 5 años es muy alta (98%). A pesar de ello, se detectan recidivas locales (alojamiento en tiroides o ganglios linfáticos del cuello) y/o metástasis a distancia en el 20% y el 10% de los pacientes, respectivamente (37).

Se sabe que el efecto terapéutico de los inhibidores de la tirosina quinasa depende de la lesión diana. Por ejemplo, los resultados del tratamiento para las metástasis pulmonares son excelentes, mientras que los de las metástasis óseas y las lesiones locales

irresecables son deficientes (38). En apoyo a esta aseveración, en este estudio se halló que la mayoría de metástasis en este estudio fueron a pulmón. Dado que la quimioterapia sistémica citotóxica tradicional ha tenido una eficacia mínima en pacientes con enfermedad tiroidea diferenciada metastásica, las pautas sugieren comenzar el tratamiento con un inhibidor de la cinasa en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado resistente a yodo con enfermedades metastásicas, rápidamente progresivas, sintomáticas y/o de amenaza inminente que no son sensibles al control local mediante otros enfoques (39).

En otro hallazgo del estudio, se presentaron eventos adversos en el 75.0% de los pacientes, siendo las más frecuentes cefalea y erupción cutánea. Este resultado es parcialmente concordante al reporte de Brose et al. quien por medio de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 (DECISION), se investigó el sorafenib (400 mg por vía oral dos veces al día) en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario al yodo radiactivo que había progresado en los últimos 14 meses. Se produjeron eventos adversos en 204 de 207 (98.6 %) pacientes que recibieron sorafenib durante el período doble ciego y en 183 de 209 (87.6 %) pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes en el grupo de sorafenib fueron reacción cutánea mano-pie (76.3 %), diarrea (68.6 %), alopecia (67.1 %) y erupción o descamación (50.2 %) (40).

Resulta claro que el uso de inhibidores de la tirosinkinasa induce mayormente eventos adversos leves sin embargo hablando específicamente de la cefalea, se ha demostrado que se asocia más comúnmente con los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación. La cefalea de grado 1 o 2 se ha reportado principalmente en el 70 % de los pacientes durante las primeras semanas de terapia. El alivio sintomático se puede lograr con un tratamiento prolongado y la administración de paracetamol con o sin cafeína (41). A pesar de estos resultados prometedores en el manejo de pacientes con carcinoma de tiroides irresecable con inhibidores de la tirosinkinasa, es adecuado resaltar el hecho que este estudio por su naturaleza retrospectiva tiene las limitaciones propias de estos diseños, como lo son el subregistro de las variables de estudio, así como una falta de homogeneidad en la valoración de la supervivencia; por lo que se recomienda la

realización de estudios prospectivos que sean capaces de homogeneizar las evaluaciones y mediciones de los pacientes.

9.- CONCLUSIONES

En base a los hallazgos de este estudio, se concluye que los pacientes manejados con inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en la Unidad de Oncología del Hospital Sur Puebla tienen una respuesta parcial al tratamiento, supervivencia estimada media de 57.47 meses, y los efectos adversos son frecuentes consistentes en erupción cutánea y cefalea; por lo que el manejo tiene un adecuado margen terapéutico y de seguridad.

Sin embargo, la evidencia de este estudio es limitada dada la población de estudio tan reducida y el diseño retrospectivo del estudio; por ello es necesario la realización de futuros estudios con mayores poblaciones que permitan determinar la utilidad del uso de inhibidores de la tirosinkinasa y yodo radioactivo en pacientes con carcinoma tiroideo irresecable.

10.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48(1):23-35
- 2.- Wang J, Yu F, Shang Y, et al. Thyroid cancer: incidence and mortality trends in China, 2005–2015. *Endocrine* 2020; 68(1):163-173
- 3.- Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2019; 23(8):1–144
- 4.- Porter A, Wong DJ. Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions. *Front Oncol* 2021; 10:592202
- 5.- Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Safety of tyrosine kinase inhibitors in patients with differentiated thyroid cancer: real-world use of lenvatinib and sorafenib in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:384
- 6.- Prete A, deSouza PB, Censi S, et al. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:102
- 7.- Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer* 2021; 149(5):984-992
- 8.- Puliafito I, Esposito F, Prestifilippo A, et al. Target Therapy in Thyroid Cancer: Current Challenge in Clinical Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Management of Side Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:860671

- 9.- San Román Gil M, Pozas J, Molina J, et al. Current and Future Role of Tyrosine Kinases Inhibition in Thyroid Cancer: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21:4951
- 10.- Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocrine Reviews* 2019; 40:1573–1604
- 11.- Laha D, Nilubol N, Boufraquech M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:82
- 12.- Yu ST, Ge JN, Luo JY, et al. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11:1525–1532
- 13.- Ancker OV, Krüger M, Wehland M, et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10)
- 14.- Sukrithan V, Jain P, Shah MH, et al. Kinase inhibitors in thyroid cancers. *Endocr Oncol* 2023; 3(1):e220062
- 15.- Lorusso L, Cappagli V, Valerio L, et al. Thyroid Cancers: From Surgery to Current and Future Systemic Therapies through Their Molecular Identities. *Int J Mol Sci* 2021; 22(6):3117
- 16.- Lamartina L, Godbert Y, Nascimento C, et al. Locally unresectable differentiated thyroid cancer: outcomes and perspectives. *Endocrine* 2020; 69(1):133-141
- 17.- Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol* 2022: 79:180-196

18.- Hofmann MC, Kunnimalaiyaan M, Wang JR, et al. Molecular mechanisms of resistance to kinase inhibitors and redifferentiation in thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29(11):R173-R190

19.- Gild ML, Tsang VH, Clifton-Bligh RJ, et al. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(4):225-234

20.- Stewart KE, Strachan MWJ, Srinivasan D, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer: A Case Report. *Eur Thyroid J* 2019; 8:102–107

21.- Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiezdzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Hormone and Metabolic Research* 2020; 52(8):562-577

22.- Fukuda N, Takahashi S. Clinical Indications for Treatment with Multi-Kinase Inhibitors in Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers* 2021; 13(9):2279

23.- Byfield SAD, Adejoro O, Copher R, et al. Real-World Treatment Patterns Among Patients Initiating Small Molecule Kinase Inhibitor Therapies for Thyroid Cancer in the United States. *Adv Ther* 2019; 36(4):896-915

24.- Iwasaki H, Toda S, Takahashi A, et al. Outcome of initial lenvatinib treatment in patients with unresectable anaplastic thyroid cancer. *Oncol Lett* 2023; 26: 416

25.- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(7):621-630

26.- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(2):134-141

27.- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(29):3639-3946

28.- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940):319-328

29.- Huang NS, Shi X, Lei BW, Wei WJ, Lu ZW, Yu PC, et al. An update of the appropriate treatment strategies in anaplastic thyroid cancer: a population-based study of 735 patients. *International Journal of Endocrinology* 2019; 2019(1):8428547

30.- Lamartina L, Godbert Y, Nascimento C, Do Cao C, Hescot S, Borget I, et al. Locally unresectable differentiated thyroid cancer: outcomes and perspectives. *Endocrine* 2020; 69:133-141

31.- Trimboli P, Piccardo A, Signore A, Valabrega S, Barnabei A, Santolamazza G, et al. Patient age is an independent risk factor of relapse of differentiated thyroid carcinoma and improves the performance of the American Thyroid Association stratification system. *Thyroid* 2020; 30(5):713-719

32.- Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 2010; 6(11):1771–1779

33.- Yao R, Chiu CG, Strugnelli SS, Gill S, Wiseman SM. Gender differences in thyroid cancer: a critical review. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2011; 6(2):215-243

34.- Nava CF, Scheffel RS, Cristo AP, Ferreira CV, Weber S, Zanella AB, et al. Neoadjuvant multikinase inhibitor in patients with locally advanced unresectable thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10:712

- 34.- Nava CF, Scheffel RS, Cristo AP, Ferreira CV, Weber S, Zanella AB, et al. Neoadjuvant multikinase inhibitor in patients with locally advanced unresectable thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10:712
- 35.- Stewart KE, Strachan MW, Srinivasan D, MacNeill M, Wall L, Nixon IJ. Tyrosine kinase inhibitor therapy in locally advanced differentiated thyroid cancer: a case report. *European thyroid journal* 2019; 8(2):102-107
- 36.- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(7):621-630
- 37.- Cuomo F, Giani C, Cobellis G. The role of the kinase inhibitors in thyroid cancers. *Pharmaceutics* 2022; 14(5):1040
- 38.- Iwasaki H, Toda S, Murayama D, Kato S, Matsui A. Relationship between adverse events associated with lenvatinib treatment for thyroid cancer and patient prognosis. *Molecular and Clinical Oncology* 2021; 14(2):1-6
- 39.- Puliafito I, Esposito F, Prestifilippo A, Marchisotta S, Sciacca D, Vitale MP, Giuffrida D. Target therapy in thyroid cancer: current challenge in clinical use of tyrosine kinase inhibitors and management of side effects. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 13:860671
- 40.- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940):319-328
- 41.- Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023; 8(1):262

11.- ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Folio interno: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Comorbilidades: _____

Sensibilidad a terapia con yodo radioactivo: _____

Diámetro mayor del tumor: _____

Tipo histológico: _____

Necrosis: _____

Metástasis a nódulos linfáticos: _____

Metástasis distantes: _____

Localización de metástasis: _____

Respuesta al tratamiento: _____

Tiempo de supervivencia: _____

Desenlace clínico: _____

Eventos adversos: _____