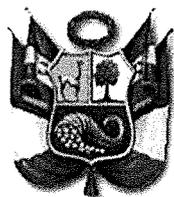


REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 10 de MARZO del 2021

VISTO:

El Informe N° 000071-2021-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, el Memorando N° 1174-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 194-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 1819-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 000108-2021-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 000268-2021-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

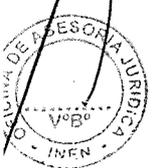
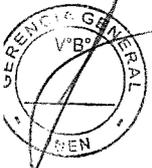
Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica (...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO" ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 1174-2020-OGPP/INEN de fecha 10 de noviembre de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 194-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 10 de noviembre de 2020, mediante el cual la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO", este tiene por finalidad contribuir a reducir la mortalidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides irsecable, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN);

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, de la Dirección de Radioterapia, del Departamento de Medicina Nuclear y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

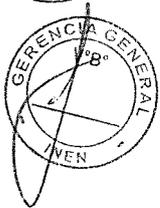
SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO", el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO.- ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLIQUESE


Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS





PERÚ

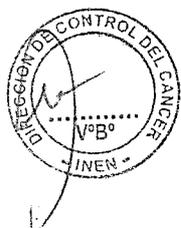
Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS



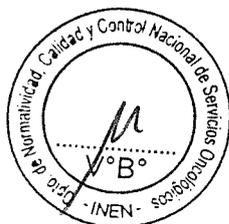
DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO



DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR



Lima – Perú
2021





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

M.C. Mg Eduardo Payet Meza

Jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Sub jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno

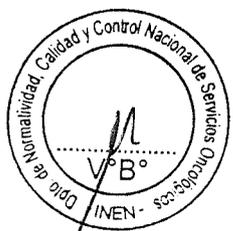
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Juan Marquina Díaz

Director General
Dirección de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Patricia Saavedra Sobrados

Directora Ejecutiva
Departamento de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

Elaborado por:

➤ **Departamento de Oncología Médica**

- M.C. Luis Mas López
- M.C Mivael Olivera Hurtado De Mendoza
- M.C. Natalia Valdiviezo Lama
- M.C. Ofelia Coanqui Gonzales
- M.C. Rossana Ruiz Mendoza
- M.C. Guillermo Valencia Mesías
- M.C. Marco Gálvez Niño

➤ **Departamento de Medicina Nuclear**

- M.C. Patricia Saavedra Sobrados
- Dra. Rosanna Morales Guzmán Barrón
- M.C. Richard Ledesma Vásquez
- M.C. Luis Araujo Cachay

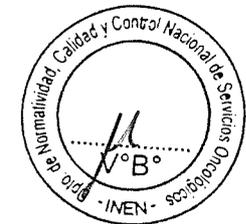
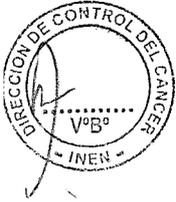
Revisión y validación:

➤ **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. Mg Carmela Barrantes Serrano

➤ **Oficina de Organización**

- Lic. Adm. Ángel Ríquez Quispe

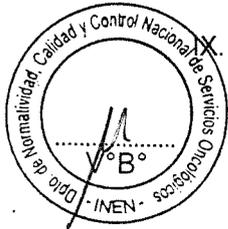
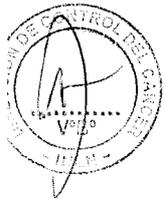




DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECANLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	FINALIDAD	1
III.	OBJETIVOS	1
3.1	OBJETIVO GENERAL	1
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1
IV.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	2
V.	BASE LEGAL	2
VI.	CONTENIDO	3
6.1	ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	3
6.2	DEFINICIONES	4
6.3	PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	5
6.4	NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10	5
6.5	METODOLOGÍA	5
6.6	CONSIDERACIONES GENERALES	8
6.7	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	11
VII.	RESPONSABILIDADES	13
VIII.	ANEXOS	13
	ANEXO N° 1 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS	15
	ANEXO N°2 CLASIFICACIÓN DEL CANCER DE TIROIDES – OMS EDICION	16
	ANEXO N° 3 CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE TIROIDES- AJCC	17
	ANEXO N° 4. REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CANCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECANLE EN PROGRESIÓN REFRACTARIO A YODO RADIATIVO	19
	ANEXO N° 5 ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECANLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO (INEN)	20
	BIBLIOGRAFÍA	21





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECANLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer diferenciado de tiroides, constituye una de las neoplasias malignas endocrinas más comunes, representan más del 85% de las neoplasias tiroideas A nivel mundial, ocupa el noveno lugar en incidencia por cáncer con 567,233 casos nuevos por año (1). En Perú se encuentra también en el noveno lugar; se reportaron 2371 casos nuevos por año, la tasa de mortalidad es del 1.1% (2).

La terapia inicial para el cáncer diferenciado de tiroides es la cirugía, la terapia con yodo radioactivo (RAI) y la terapia de supresión de TSH. La mayoría de los casos son curables con el tratamiento multimodal; sin embargo, las recurrencias después de la terapia inicial ocurren entre el 5 y 20 % de los pacientes a manera de enfermedad loco regional y entre 10 - 20% como enfermedad metastásica (3,4) y requieren de un manejo adecuado, considerando el sitio de la recurrencia o progresión de las lesiones.

La terapia con RAI en lesiones "ávidas" de RAI como metástasis pulmonares, se pueden manejar con yodo radioactivo. En los últimos años no existía una modalidad terapéutica disponible en las lesiones pulmonares "no ávidas" de RAI y las opciones de tratamiento fueron limitadas. Estos pacientes tienen mal pronóstico y la falta de una terapia efectiva dificulta su manejo. En ese sentido, los usos de diferentes TKI constituyen una buena opción de tratamiento. (3,4,5)

El presente Documento Técnico contiene las recomendaciones para diagnóstico y tratamiento en pacientes con esta patología basadas en la mejor evidencia científica disponible.

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides irresecanle, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides irresecanle, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Establecer las directrices para el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) como tratamiento para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides irresecanle, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo.
- 3.2.2 Determinar las directrices para el seguimiento durante y posterior al tratamiento oncológico médico del paciente con cáncer diferenciado de tiroides irresecanle, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo.
- 3.2.3 Establecer las directrices para la detección de los eventos adversos producidos por el tratamiento médico oncológico de pacientes con cáncer diferenciado de



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

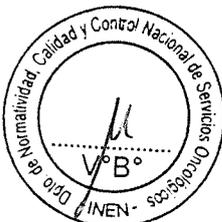
tiroides irreseccable, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radiactivo.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico normativo son de cumplimiento obligatorio para el personal oncólogo médico asistencial que labora en el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28028, Ley de Regulación del Uso de Fuentes de Radiación Ionizante.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 546-2011/MINSA, aprueba la NTS N° 021-MINSA/DGSP-V.03, Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud".
- Resolución Ministerial N° 539-2016/MINSA, que aprueba la NTS N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01 Norma Técnica de Salud que regula las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativo N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA.





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT. DNCC.INEN.001
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

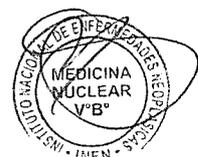
- Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, que aprueba la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 262-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Manejo de pacientes oncológicos en la pandemia por COVID-19.
- Resolución Jefatural N° 276-2019-I/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

ATA	American Thyroid Association
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BTA	British Thyroid Association
CDT	Cáncer diferenciado de tiroides
CTCAE	Criterios comunes de terminología del instituto nacional de cáncer para efectos adversos.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Efectos adversos
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ESMO	European Society of medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
FDA	Food and Drug Association
FDG	Fluorodeoxyglucose
HR	Hazard ratio
I-131	Yodo radiactivo
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
mCi	Millicurie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET/CT	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada
QoL	Calidad de vida
RAI	Yodo radioactivo
RECIST	Criterios de evaluación de respuesta en tumores solidos
RET	Rearranged during transfection
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Tg	Tiroglobulina
TgAb	Anticuerpos antitiroglobulina
TKI	Inhibidores de tirosina quinasa
TMB	Carga mutacional tumoral
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TSH	Hormona estimulante de la tiroides

6.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Sobrevida libre de progresión (SLP)	Período de tiempo desde la randomización (o administración de primer fármaco) hasta uno de los siguientes eventos: <ul style="list-style-type: none"> Progresión radiológica confirmada (ejemplo: fecha de imagen) de la enfermedad avanzada. Muerte por cualquier causa (menos evaluado)
Sobrevida global (SG)*	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	Porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después de un tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento. Es la suma de respuesta completa (RC) y respuesta parcial



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

	(RP)
NCI Dictionary of Cancer Terms from NIH (National Cancer Institute). 2020 Efficacy endpoints in Oncology. PhUSE 2013	

6.3 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Tratamiento médico oncológico del Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) irresecable, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo.

6.4 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10

CÓDIGO CIE-10	NOMBRE
C73	Cáncer de tiroides

6.5 METODOLOGÍA

6.5.1 DE LA ELABORACIÓN

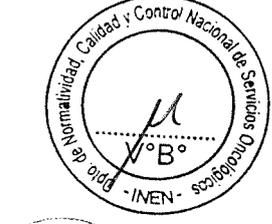
- Las directrices de tratamiento médico oncológico, seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente documento técnico, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales actualizadas, disponibles: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (6), European Society for Medical Oncology (ESMO) (7) y la American Thyroid Association (ATA) (8).
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y actualización respectiva, además de contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada (**Anexo N° 1**).
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (**Tabla N° 1**). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**1, NCCN**), según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 3.2020 - February 2, 2021

- European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (**Tabla N° 2**). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**IA, ESMO**), según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO

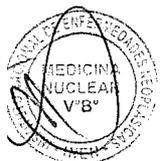
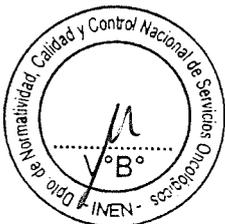
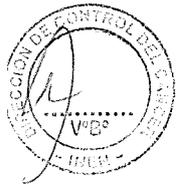
NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o meta análisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
B	Fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o de resultados adversos, no recomendado.

Fuente: Thyroid Cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019.

- e) La American Thyroid Association (ATA), utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación del sistema de Colegio Americano de médicos, (**Tabla N° 3**). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**Fuerte, ATA**), según corresponda.

Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia de ATA

FUERZA DE LA RECOMENDACION	DEFINICIÓN
Fuerte	1. Evidencia de alta calidad: Evidencia de uno o más estudios de precisión diagnóstica no





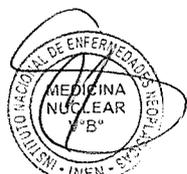
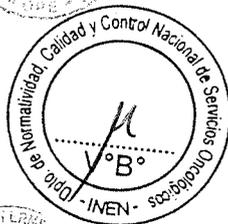
DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT. DNCC.INEN.001
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

	<p>aleatorizados bien diseñados (es decir, observacionales, transversales o cohortes) o revisiones/meta análisis sistemáticos de dichos estudios (sin preocupación por validación interna o generalización externa de los resultados).</p> <p>2. Evidencia de moderada calidad: Evidencia de precisión diagnóstica de estudios no aleatorizados, estudios (sección transversal o cohorte) con una o más limitaciones posibles, que causan una preocupación menor sobre la validez interna o generalización externa de los resultados.</p> <p>3. Evidencia de baja calidad: Pruebas de exactitud de los diagnósticos con estudios no aleatorizados con una o más limitaciones importantes, causando preocupación sobre la validez interna o generalización externa de los resultados.</p>
Débil	<p>1. Evidencia de alta calidad: Evidencia de uno o más estudios de precisión diagnóstica no aleatorizados bien diseñados (es decir, observacionales, transversales o cohortes) o revisiones/meta análisis sistemáticos de dichos estudios (sin preocupación por validación interna o generalización externa de los resultados).</p> <p>2. Evidencia de moderada calidad: Evidencia de precisión diagnóstica de estudios no aleatorizados estudios (sección transversal o cohorte) con una o más limitaciones posibles, que causan una preocupación menor sobre la validez interna o generalización externa de los resultados.</p> <p>3. Evidencia de baja calidad: Pruebas de exactitud de los diagnósticos con estudios no aleatorizados con una o más limitaciones importantes, causando preocupación sobre la validez interna o generalización externa de los resultados.</p>
Insuficiente	Las pruebas pueden ser de tan mala calidad, contradictorias (es decir, estudios no realizados) o que no son externamente generalizables a la población clínica destinataria, como que la estimación del verdadero efecto de la prueba es incierta y no permite una razonable conclusión.

Fuente: American Thyroid Carcinoma (ATA) Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015.

f) Con respecto a las directrices del tratamiento médico oncológico (terapia citotóxica, terapia dirigida, entre otras):

- El presente Documento Técnico: "Tratamiento médico oncológico del Cáncer diferenciado de tiroides irresecable, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento con yodo radiactivo", considera drogas que tienen aprobación por agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia (como FDA y/o EMA, por ejemplo) o locales (DIGEMID). **Nota:** Sorafenib cuenta con registro sanitario N° EE03299 (cápsulas de 200 mg) y Lenvatinib cuenta con registro sanitario N° EE07285 (cápsulas de 10 mg) y N° EE07496 (cápsulas de 4 mg).





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

- La prescripción de las drogas se rige considerando el petitorio farmacológico institucional del INEN.
- La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.5.2 DE LA IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).
- Las estrategias de implementación consisten en: capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera).
- Considerar el presente Documento Técnico como sustento para solicitar medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según normativa vigente

6.5.3 DE LA ACTUALIZACIÓN

- La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia de cada 3 años.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
 - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
 - Indicaciones consideradas en el presente manual que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.6 CONSIDERACIONES GENERALES

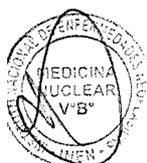
6.6.1 CRITERIOS GENERALES

- El diagnóstico histológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con el estudio histopatológico de otra institución, se procederá a su revisión correspondiente. De no contar con material histológico suficiente, se solicitará nueva biopsia.
- Las histologías que conforman el cáncer de tiroides están basadas en la clasificación internacional de tumores de tiroides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Anexo N° 2**).
- La elección del tratamiento sistémico se realizará valorando: estadio clínico, extensión de enfermedad, exposición previa a yodo radioactivo y condición clínica del paciente, dentro de un comité multidisciplinario.

6.6.2 DEFINICIÓN

Los carcinomas de tiroides surgen de 2 tipos de células presentes en la glándula tiroides: la célula folicular derivada del endodermo, produce las hormonas tiroideas (T3 y T4), secretan tiroglobulina y da lugar al carcinoma folicular, papilar y probablemente anaplásico.

Las células C productoras de calcitonina dan lugar al cáncer medular de tiroides. Existen algunos factores relacionados al cáncer de tiroides, como las radiaciones ionizantes, la dieta baja en yodo, y factores genéticos.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

6.6.3 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE TIROIDES

La clasificación del cáncer de Tiroides se basa en los criterios de la OMS (2016) (Anexo N° 2).

6.6.4 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE TIROIDES

El estadiaje del cáncer de tiroides se realiza de acuerdo con AJCC 8va edición. (Anexo N° 3)

6.6.5 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES REFRACTARIO A YODO RADIOACTIVO

- El cáncer de tiroides refractario al yodo radiactivo debe ser definido en junta médica multidisciplinaria.
- Los criterios diagnósticos del cáncer de tiroides refractario a yodo radiactivo se basan en aquellos señalados por ATA (2016) como se muestra en la **Tabla N° 4**.

Tabla N° 4. Criterios diagnósticos de cáncer de tiroides refractario a yodo radiactivo

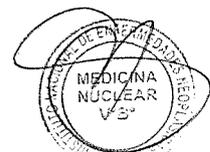
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CÁNCER DE TIROIDES REFRACTARIO A YODO RADIATIVO
1. Ausencia de captación inicial de radioyodo de las lesiones metastásicas.
2. Ausencia de captación de radioyodo en las lesiones metastásicas tras el tratamiento con radioyodo.
3. Presencia de captación de radioyodo en unas lesiones metastásicas, pero ausencia de captación en otras lesiones.
4. Progresión tumoral, a pesar de la captación de radioyodo de todas las lesiones.
5. Situaciones más controvertidas: alta captación por FDG, histología agresiva, persistencia de enfermedad a pesar de varios ciclos de radioyodo.

Fuente: American Thyroid Carcinoma (ATA) Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015.

- Asimismo, se debe considerar los "escenarios clínicos" comunes que sugieren que un paciente puede tener cáncer de tiroides refractario al I-131 (9-11), como se describe en la **Tabla N° 5**.

Tabla N° 5. Escenarios clínicos comunes que sugieren que un paciente puede tener cáncer de tiroides refractario al I-131

ESCENARIOS CLÍNICOS COMUNES QUE SUGIEREN QUE UN PACIENTE PUEDE TENER CÁNCER DE TIROIDES REFRACTARIO AL I-131
1. Ausencia de captación de I-131 en el diagnóstico inicial de recurrencia locoregional o metástasis a distancia
2. Ausencia de captación de I-131 presente en una exploración (RPT) realizada varios días después de la yodoterapia.
3. La captación de I-131 solo está presente en algunos, pero no en otros focos tumorales.
4. La metástasis de CDT progresa a pesar de la captación de I-131
5. La metástasis de CDT progresa a pesar de una actividad acumulada de I-131 de > 22 GBq (600 mCi).



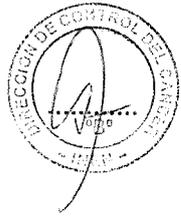


DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

Fuente: Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus and collaboration in the use of I-131 therapy in differentiated thyroid cancer: A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the European Thyroid Association. Thyroid. 2019

6.6.6 RECOMENDACIONES GENERALES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO

RECOMENDACIONES GENERALES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1.	Se recomienda mantener supresión de TSH. Los niveles de TSH deben mantenerse en rango bajo-normal (0.5 – 2 mUI/ml (7).	IIIB, ESMO
2.	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo <i>asintomático</i> , con <i>enfermedad estable</i> : se recomienda observación activa cada 3 meses, si enfermedad estable, repetir imágenes a los 6 meses, Dosaje periódico de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina (TgAb). Opcional el uso de PET/CT (7).	IVB, ESMO
3.	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo <i>asintomático</i> , con <i>progresión de enfermedad como única lesión</i> : se recomienda terapia locorregional (7).	IVB, ESMO
4.	En pacientes con enfermedad avanzada, progresiva, se recomienda test genómicos para identificar mutaciones accionables (incluyendo fusiones NTRK y RET) y carga mutacional tumoral (TMB). Nota: el test molecular ha demostrado beneficio para decisión terapéutica, particularmente en ensayos clínicos. Además, la presencia de mutaciones puede tener valor pronóstico.	2A, NCCN
5.	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo <i>sintomático</i> con <i>enfermedad como única lesión</i> : Se recomienda terapia locorregional (7).	IVB, ESMO
6.	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo <i>asintomático</i> , con <i>progresión de enfermedad múltiple</i> : se recomienda inhibidores de tirosina quinasa (TKI): lenvatinib o sorafenib como primera línea de tratamiento (6,7). Notas: a) La decisión de usar lenvatinib o sorafenib debe ser individualizada para cada paciente en base a su probabilidad de respuesta y comorbilidades. b) NCCN cataloga a lenvatinib como "preferido" debido a que en un subgrupo de pacientes (≥ 65	2A, NCCN IA, ESMO





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT. DNCC.INEN.001
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

	años), lenvatinib mostró un beneficio en supervivencia general (SG) comparado con placebo (6). c) La terapia con TKI no es apropiada en pacientes con enfermedad indolente estable o lentamente progresiva.	
7.	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo <i>sintomático</i> con <i>enfermedad como única lesión</i> : Se recomienda terapia locorregional (7).	IVB, ESMO
8.	Cáncer diferenciado de tiroides irreseccable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo <i>sintomático</i> con <i>enfermedad múltiple</i> : se recomienda inhibidores de tirosina quinasa (TKI): lenvatinib o sorafenib como primera línea de tratamiento (6-8).	2A, NCCN IA, ESMO Fuerte, ATA
Notas: <ul style="list-style-type: none"> • Otros TKIs disponibles comercialmente y evaluados en estudios fase II (como axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib (BRAF positivo), dabrafenib (BRAF positivo) o cabozantinib (todos: categoría 2A, NCCN) pueden ser considerados si las terapias sistémicas mencionadas no están disponibles. • La quimioterapia citotóxica ha demostrado tener eficacia mínima, a pesar que la mayoría de estudios fueron pequeños y de baja potencia (NCCN). No se recomienda su uso a menos que la terapia con TKI esté contraindicada (ESMO). 		

6.7 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.7.1 TRATAMIENTO SISTEMICO DE CANCER DE DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO

A pesar de las altas tasas de curación después del tratamiento quirúrgico, supresión de TSH y yodo radioactivo; existe un porcentaje de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides que presentará recurrencia de enfermedad. Por mucho tiempo la terapia citotóxica en base a doxorubicina constituyó una alternativa en estos pacientes (12-14).

Los avances recientes en la comprensión de la patogénesis del carcinoma de tiroides y el desarrollo de diferentes terapias dirigidas moleculares como inhibidores de la tirosina quinasa como sorafenib, sunitinib y lenvatinib han transformado dramáticamente el campo de la investigación clínica en cáncer de tiroides (15-22)

También se han identificado diferentes biomarcadores moleculares, como mutaciones a nivel de BRAF V600E (4,5) fusiones RET/PTC o fusiones NTRK, que están involucradas en la patogénesis del carcinoma diferenciado de tiroides y pueden predecir respuesta a inhibidores de: BRAF (vemurafenib o dabrafenib); RET (selpercatinib) o NTRK (larotrectinib) (23-25).

A. INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA (TKI)

Para el uso de los diferentes TKIs, se debe tener algunas consideraciones:



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

- La terapia con inhibidores de tirosinkinasa puede mejorar la sobrevida libre de progresión, pero no es curativa (6) (**Anexo N° 4**).
- La terapia con inhibidores de tirosinkinasa, puede causar efectos adversos, que pueden tener un efecto significativo en la calidad de vida (QoL) (6).
- La historia natural de enfermedad del CDT es bastante variable, con tasas de progresión de enfermedad que van desde meses hasta años (6).
- El ritmo de progresión de la enfermedad debe tenerse en cuenta antes de las decisiones de tratamiento, los pacientes con enfermedad indolente que son asintomáticos pueden no ser apropiados para el uso de TKI, particularmente si los efectos negativos del tratamiento afectan negativamente la calidad de vida (QoL) de los pacientes, mientras que los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva pueden beneficiarse de la terapia con TKI, incluso a pesar de sus efectos colaterales (6) (Anexo N° 5).
- Los TKIs como lenvatinib y sorafenib, demostraron mejora en la sobrevida libre de progresión. La sobrevida global no fue demostrada en ninguno de los estudios realizados (7).
- La secuencia óptima de TKI en CDT refractario a RAI no puede ser determinado en base a evidencia disponible (7).
- Lenvatinib y sorafenib cuentan con aprobación de FDA y EMA (26, 27).
- En caso de metástasis cerebrales, el uso de TKIs debe ser realizado con precaución, debido a riesgo de sangrado.

i. SORAFENIB

DECISION, un estudio fase III, que compara el uso de sorafenib (400 mg por vía oral, dos veces al día) vs. placebo en pacientes con cáncer de tiroides localmente avanzado o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo, en el que se incluyeron 380 pacientes. En caso de progresión de enfermedad en el brazo placebo, estos pacientes se cambiaron al brazo de sorafenib. El objetivo primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP), que fue significativamente superior en el brazo de sorafenib, que alcanzó una mediana de 10.8 meses comparado con 5.8 meses en el grupo placebo (HR: 0.59, IC 95%, 0.45 - 0.76, P < 0.0001). No se obtuvo diferencia significativa en la sobrevida global (SG) (HR: 0.80, IC 95%, 0.54 - 1.19, P = 0.14). Los eventos adversos en el brazo de sorafenib incluyeron: reacción mano-pie (76.3%), diarrea (68.6%), alopecia (67.1%), y rash/descamación (50.2%) (16).

Estudio DECISION: Sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides localmente avanzado o metastásico refractario al tratamiento con yodo radioactivo

SORAFENIB	Dosis: 400 mg cada 12 horas. Vía de administración: oral (VO). Frecuencia: diaria
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

ii. LENVATINIB

SELECT, otro estudio fase III, comparó el uso de lenvatinib vs. placebo en pacientes con cáncer de tiroides refractario a yodo radioactivo, se



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021	Versión V.01

incluyeron 392 pacientes. El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP). Si la progresión fue documentada en el brazo placebo, se permitía el cruce al brazo de lenvatinib. La sobrevida libre de progresión (SLP) fue significativamente prolongada a favor de lenvatinib, logrando una mediana de 18.3 meses comparado con 3.6 meses el brazo placebo (HR: 0.21; IC 95%, 0.14 - 0.31, P < 0.001). Los eventos adversos relacionados al tratamiento de cualquier grado ocurrieron en más del 40% de los pacientes tratados con lenvatinib, incluyeron: hipertensión (67.8%), diarrea (59.4%), fatiga (i59.0%), pérdida de peso (46.4%), y nauseas (41.0%) (21).

Estudio SELECT: Lenvatinib en pacientes con cáncer de tiroides refractario al tratamiento con yodo radiactivo

LENVATINIB	Dosis: 24 mg cada 24 horas. Vía de administración: oral (VO). Frecuencia: diaria
	Continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (FDA).

6.7.2 SEGUIMIENTO

- El seguimiento de los pacientes tratados con tiroidectomía total mas RAI, debe basarse en la determinación de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina cada 6 a 12 meses, además de la realización de ecografías cervicales de manera periódica (6, 7)
- En pacientes libres de enfermedad, la necesidad de realizar posteriores determinaciones de Tg estimulada, no está establecida (6).
- En los pacientes tratados con I-131, ecografía negativa, dosaje de Tg estimulada < 2ng/ml, anticuerpo antitiroglobulina negativo, podrían ser seguidos anualmente con tiroglobulina no estimulada, y ecografía cervical periódica (6).
- En los pacientes con rastreo corporal negativo y Tg estimulada > 2 - 5 ng/ml, considerar estudio radiológico adicional (ecografía central y lateral de cuello, tomografía con contraste de cuello/tórax, PET/CT) (6).

VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1 La Dirección de Medicina y Dirección de Radioterapia, serán responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.
- 7.2 El Departamento de Oncología Médica y Departamento de Medicina Nuclear, serán responsables de realizar la actualización del presente Documento Técnico.
- 7.3 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Clasificación del cáncer de tiroides - OMS, 2016.

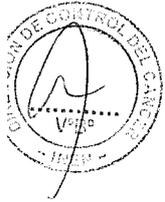
ANEXO N° 3: Clasificación TNM del cáncer de tiroides - AJCC 8va edición.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO RADIOACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021	Versión V.01

ANEXO N° 4: Regímenes de tratamiento sugeridos. Cáncer diferenciado de tiroides irresecable, en progresión, recurrente o metastásico refractario al tratamiento yodo-radioactivo.

ANEXO N° 5: Algoritmo de tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides irresecable, en progresión, recurrente, o metastásico refractario al tratamiento con yodo-radioactivo (INEN).





PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

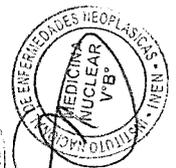
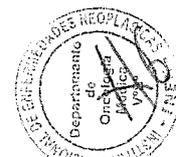
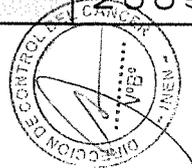


DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT. DNCC.INEN.001
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIABLE DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

ANEXO N° 1
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Thyroid Carcinoma. Versión 3.2020	Según nivel de evidencia y consenso con \geq 85% de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Febrero 2021
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Thyroid Cancer. ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2015	Septiembre 2019
American Thyroid Association (ATA)	Guidelines for Thyroid Cancer.	De acuerdo a metodología GRADE y revisados en consenso por un comité.	Nivel de evidencia basado en la literatura usando MEDLINE y PBMED hasta diciembre 2012 con el término: Thyroid Cancer.	2001	2015

OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

**ANEXO N°2
CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES – OMS**

TIPO HISTOLÓGICO	ICDO
Carcinoma Papilar de Tiroides (PTC)	
Carcinoma Papilar	8260/3
Variante folicular de PTC	8340/3
Variante encapsulada de PTC	8343/3
Microcarcinoma papilar	8341/3
Variante de células columnares de PTC	8344/3
Variante oncocítico de PTC	8342/3
Carcinoma Folicular de Tiroides (FTC), NOS	8330/3
FTC mínimamente invasivo	8335/3
FTC encapsulado angioinvasivo	8339/3
FTC extensamente invasivo	8330/3
Tumor de células de Hurthle (oncocítico)	
Adenoma de células de Hurthle	8290/0
Carcinoma de células de Hurthle	8290/3
Carcinoma de Tiroides Pobremente Diferenciado	8337/3
Carcinoma Anaplásico de Tiroides	8020/3
Carcinoma de Células Escamosas	8070/3
Carcinoma Medular de Tiroides	8345/3
Carcinoma de Tiroides Mixto Folicular y medular	8346/3
Carcinoma Mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma Mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia	8430/3
Carcinoma Mucinoso	8480/3

Fuente: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. Lyon, France: IARC, 2017



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Avenida Arguedas Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: mesadepartesvirtual@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

ANEXO N° 3
CLASIFICACIÓN TNM DEL CANCER DE TIROIDES – AJCC 8VA EDICION

CLASIFICACIÓN TNM AJCC 8VA EDICIÓN	
Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para los tumores de tiroides	
T: tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No evidencia de tumor primario.
T1	Tumor con una dimensión máxima ≤ 2 cm, limitado a la glándula tiroides. - T1a: Tumor con una dimensión máxima ≤ 1 cm, limitado a la glándula tiroides - T1b: Tumor con una dimensión máxima > 1 cm, pero ≤ 2 cm, limitado a la glándula tiroides.
T2	Tumor con una dimensión máxima > 2 cm, pero ≤ 4 cm, limitado a la glándula tiroides
T3	Tumor con una dimensión máxima > 4 cm, limitado a la glándula tiroides, o tumor que sobrepasa la cápsula tiroidea, pero que infiltra solamente los músculos infrahioideos. - T3a: Tumor con una dimensión máxima > 4 cm, limitado a la glándula tiroides - T3b: Tumor de cualquier tamaño que sobrepasa significativamente la cápsula tiroidea y con infiltración limitada a los músculos infrahioideos (músculo esternohioideo, omohioideo, esternotiroideo, tirohioideo).
T4	Tumor que sobrepasa significativamente la cápsula tiroidea - T4a: Tumor que sobrepasa significativamente la cápsula tiroidea independientemente del tamaño, con infiltración dentro del tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente - T4b: Tumor que sobrepasa significativamente la cápsula tiroidea independientemente del tamaño, con infiltración dentro de la fascia prevertebral, arteria carótida o vasos mediastínicos.
Nota: la categoría T puede complementarse con el símbolo "s" (tumor solitario de tiroides), o el símbolo "m" (tumores múltiples de tiroides; para valorar el tamaño se elige el mayor tumor).	
N: compromiso ganglionar regional	
Nx	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado.
N0	No se objetivan metástasis en los ganglios linfáticos cercanos - N0a: Uno o más ganglios linfáticos, en los que no se objetiva neoplasia en el examen histológico o citológico. - N0b: No se objetivan rasgos radiológicos o clínicos que indiquen presencia de metástasis en los ganglios linfáticos.
N1	Se objetivan metástasis en los ganglios linfáticos regionales. - N1a: Se objetivan (uni o bilateralmente) metástasis en los ganglios linfáticos de grupo VI o VII (pretraqueales, peritraqueales, prelaringeos o mediastínicos superiores). - N1b: Se objetivan metástasis (unilateral, bilateralmente o del lado opuesto)



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

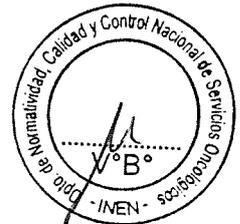
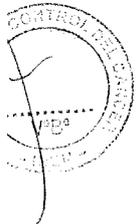
	en los ganglios linfáticos cervicales laterales (grupos I, II, III, IV o V) o ganglios retrofaríngeos.
M: metástasis a distancia	
M0	No evidencia de metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Fuente: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017

GRUPOS DE PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO SEGÚN AJCC 2017

PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS AL DIAGNOSTICO			
	T	N	M
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
PACIENTES MAYOR E IGUAL DE 55 AÑOS AL DIAGNOSTICO			
Estadio I	T1	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/T3b	Cualquier N	M0
Estadio III	T4a	Cualquier N	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017





PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

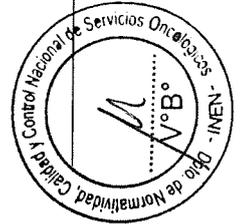
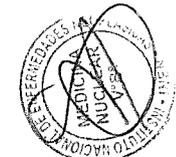
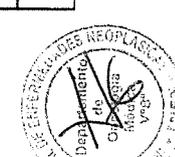
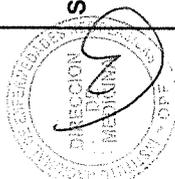
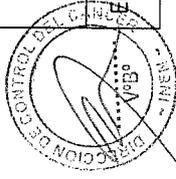


DOCUMENTO TÉCNICO	
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO	
Código: DT. DNCC.INEN.001	Versión V.01
Implementación 2021	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	

ANEXO N° 4. REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECCABLE EN PROGRESIÓN, RECURRENTE O METASTÁSICO REFRACTARIO A YODO RADIOACTIVO

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Sorafenib (16)	400 mg BID VO	2A, NCCN IA, ESMO	DECISION	417	Placebo	mSLP: 10.8 meses vs. 5.8 meses (HR: 0.59; IC: 95%, 0.45 - 0.76, P < 0.0001)	<ul style="list-style-type: none"> - La mSLP fue a favor de sorafenib en todos los subgrupos evaluados. - La mayoría de eventos adversos fueron grado 1 o 2. Los más frecuentes en el grupo sorafenib fueron: síndrome mano-pie (76.3%), diarrea (68.6%), alopecia (67.1%) y rash/descamación (50.2%).
Lenvatinib (18)	24 mg/día VO (ciclo de cada 28 días)	2A, NCCN IA, ESMO	SELECT	392	Placebo	mSLP: 18.3 meses vs. 3.6 meses (HR: 0.21; IC: 95%, 0.14 - 0.31, P < 0.001)	<ul style="list-style-type: none"> - El beneficio de lenvatinib fue observado en todos los subgrupos. - La tasa de respuesta fue 64.8% en el grupo lenvatinib y 1.5% en el grupo placebo (P < 0.001). - La mediana de SG no fue alcanzada en ambos grupos - Eventos adversos con lenvatinib fueron: hipertensión (67.8%), diarrea (59.4%), fatiga (59.0%), disminución del apetito (50.2%).

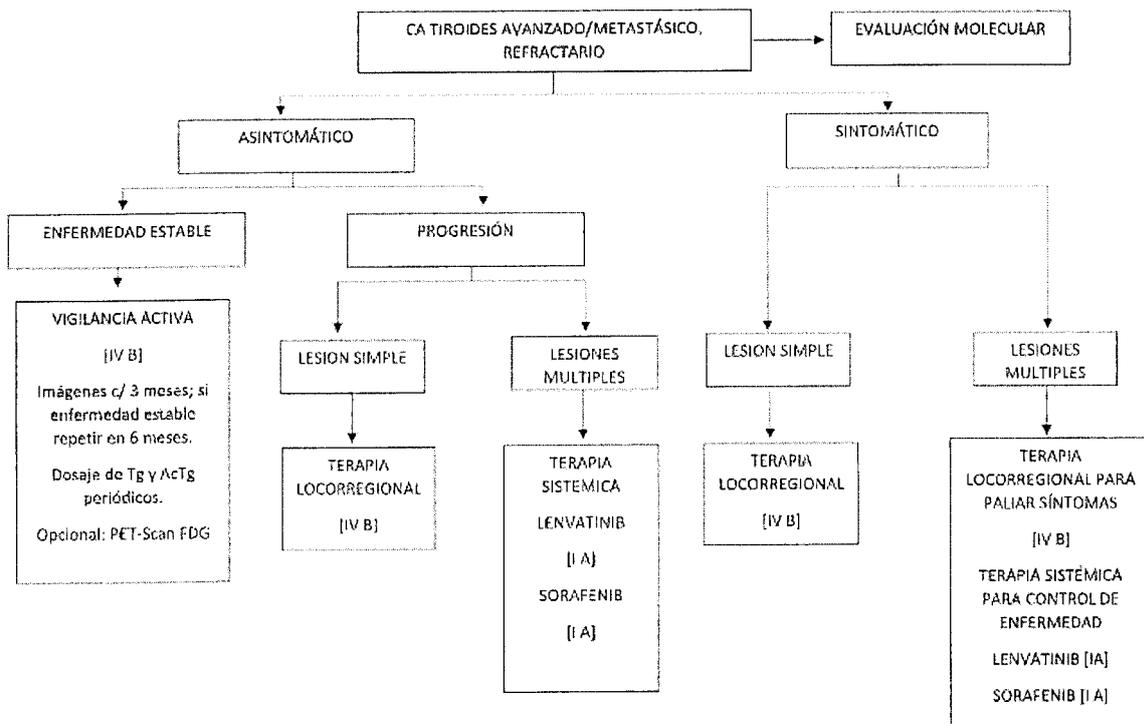
BID: 2 veces al día, mSLP: mediana de supervivida libre de progresión, SG: supervivida global, VO: vía oral





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		Código: DT. DNCC.INEN.001
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2021	Versión V.01

ANEXO N° 5
ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO (INEN)



Fuente: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹, 2019.

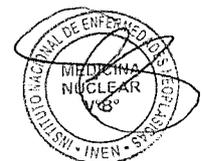
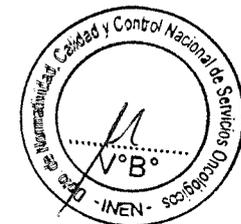
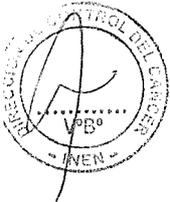




DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT. DNCC.INEN.001
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

V. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2018. Incidence and mortality by breast cancer. International Agency for Research on Cancer 2018.
2. Bethesda, MD, National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010.
3. Higgins MJ, Forastiere A, Marur S: New directions in the systemic treatment of metastatic thyroid cancer. *Oncology*. 2009 Aug; 23(9):768-75.
4. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al: BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6373-6379.
5. Kim TH, Park YJ, Lim JA, et al: The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 2012; 118:1764-1773.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, Thyroid Carcinoma. Version 3. 2020 - February 2, 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
7. S. Filetti, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1856–1883, 2019.
8. Bryan R. Haugen, et al. American Thyroid Association(ATA)management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Version 2015. Available from: <https://www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/>
9. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus and collaboration in the use of I-131 therapy in differentiated thyroid cancer: A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019. Apr;29(4):461-470. Available at: doi: 10.1089/thy.2018.0597
10. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara Sh, et al. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers*. 2019, 11(9), 1382. Available at: doi: 10.3390/cancers11091382
11. Eizaguirre GR, Galofré JC, Grande E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Nutr*. 2016 Apr;63(4): e17-24. Available at: doi: 10.1016/j.endonu.2015.08.007
12. Klein M, Vignaud J-M, Hennequin V, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endoc Metab*. 2001; 86: 656-658.
13. Gottlieb JA, Hill CS Jr: Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin. Experience with 30 patients. *N. Engl J Med*. 1974; 290: 193-197.
14. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R A. Randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 1; 56(9):2155-60.
15. Gupta-Abramson V¹, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10; 26(29): 4714–4719.
16. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:319-28.
17. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P et al. 2008 Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 26 4708–4713.





DOCUMENTO TÉCNICO		Código: DT. DNCC.INEN.001
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES IRRESECABLE, EN PROGRESIÓN, RECURRENTE, O METASTÁSICO REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CON YODO-RADIOACTIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2021
		Versión V.01

18. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Courbon F, Asselineau J, Klein M, Nicoli-Sire P, Bornaud C, Delord J, Weryha G & Catargi B 2008 Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial. ASCO Meeting Abstracts 26 6058.
19. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M.D. Anderson experience. 2010; J Clin Endocrinol Metab, 95(6):2588-95.
20. Capdevila J, Jaume Capdevila, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martínez-Trufero J, Vaz MA, Corral J, Obiols G, Grande E, Grau JJ, Taberero J. Sorafenib in Metastatic Thyroid cancer. 2014; Endocrine-Related Cancer (2012) 19 209–216.
21. Schlumberger, M. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N. Engl. J. Med. 2015; 372, 621–630.
22. Dadu R, Devine C, Hernandez M, Steven G, Waguespack N, et al. Role of salvage-targeted therapy in differentiated thyroid cancer who failed first line sorafenib. 2014; J Clin Endocrinol Metab, 99(6):2086–2094.
23. FDA Approves First Therapy for Patients with Lung and Thyroid Cancers with a Certain Genetic Mutation or Fusion. Published May 8, 2020. <https://bit.ly/3dsLuuO>. Accessed May 9, 2020
24. Brose MS, Albert CM, et al. Activity of larotrectinib in patients with advanced TRK fusion thyroid cancer [abstract]. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association 2018. Clinical Oral Presentation 10. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2018.29065.abstracts>.
25. U.S Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm626720.htm>.
26. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Lenvima® (lenvatinib) [Internet]. Londres: EMA; 26/03/2015. Lenvima EMEA/H/C/003727/0000. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003727/WC500188676.pdf
27. European Medicines Agency (EMA). Nexavar®. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Londres: EMA; 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf

