

# Nuevas dianas moleculares y líneas de investigación en el cáncer de tiroides

J. HERNANDO, J. CAPDEVILA

*Unidad de Tumores Gastrointestinales y Endocrinos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Barcelona*

## RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más común y supone el 1% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer. Aproximadamente el 10% de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y el 30% con carcinoma medular de tiroides (30%) no serán curados con los tratamientos locales y desarrollarán enfermedad metastásica. Además, uno de los tumores más agresivos nace de la glándula tiroides, como es el carcinoma anaplásico (CAT), con una supervivencia menor a 6 meses. Actualmente, tan solo cuatro fármacos están aprobados para el tratamiento del CDT y del carcinoma medular de tiroides (CMT), y todavía hay mucho margen de mejora incluyendo los mecanismos de resistencia y los efectos secundarios, que pueden reducir la eficacia de los tratamientos. En este trabajo, revisaremos el panorama molecular actual del cáncer de tiroides y las opciones de tratamiento, incluyendo los ensayos clínicos en marcha y las nuevas líneas de investigación traslacional, enfocado en nuevos fármacos y nuevas combinaciones para mejorar el bloqueo de mutaciones **driver**, como pueden ser *BRAF* y *MET*; también revisaremos cómo los tratamientos sistémicos que han funcionado en otros tipos tumorales, como la inmunoterapia y el tratamiento con radionucleidos, pueden desempeñar un papel fundamental en el manejo futuro del cáncer de tiroides.

**PALABRAS CLAVE:** Inhibidores multiquinasa. Inmunoterapia. Ensayos clínicos.

## SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE TIROIDES A NIVEL CLÍNICO Y TRANSLACIONAL

En los últimos años se han realizado importantes avances en la comprensión de la biología molecular del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), lo que ha llevado

## ABSTRACT

*Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy and it accounts for 1% of all newly diagnosed tumors. Approximately 10% of patients with differentiated thyroid carcinomas (DTC) and 30% with medullary thyroid carcinoma (MTC) will not be cured with locoregional treatment and will develop metastatic disease. In addition, one of the most aggressive solid tumors can arise from the thyroid gland, the anaplastic thyroid carcinoma, with a median overall survival of less than 6 months. Currently, only four drugs are approved for the treatment of DTC and MTC and several unmet needs are focusing the scientific discussions, including the resistant setting, the off-target side effects that may reduce the efficacy and the molecular knowledge-based combinations. In this review we aim to discuss the current molecular landscape and treatment of thyroid cancers, and the ongoing clinical and translational research lines focusing on new drugs and drug combinations to improve the inhibition of driver mutations, such as *BRAF* and *RET*, and how systemic therapies that improved outcomes of other cancer types, like immunotherapy and peptide receptor radionuclide therapy, may play a role in the future management of advanced thyroid cancers.*

**KEY WORDS:** *Multikinase Inhibitors. Immunotherapy. Clinical trials.*

a clasificaciones moleculares que permiten catalogar a los pacientes mejor que las clasificaciones clínico-patológicas tradicionales. Habitualmente, la patogénesis de DTC se ha relacionado con alteraciones genéticas y epigenéticas de la vía RAS-RAF-MAPK, además de desregulaciones en los mecanismos de neoangiogénesis y linfangiogénesis.

La publicación de los resultados del *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) con datos de muestras primarias de carcinoma papilar de tiroides (CPT) ha permitido la adición de nuevas vías y alteraciones moleculares que han reducido la fracción de estas neoplasias sin ninguna alteración genómica conocida del 25 al 3,5%. Los datos proporcionados por el TCGA han confirmado el papel de la vía MAPK en la patogénesis del CDT y la baja carga mutacional de estos tumores. En el TCGA, se estudiaron 496 muestras de pacientes con CPT, de las cuales el 69,4% eran histología clásica y el 21,2% eran variantes foliculares (1). Un resumen de los principales genes implicados en el cáncer de tiroides (CT) se enumera en la tabla I.

El TCGA confirmó que la mayoría de los CPT están controlados por mutaciones en *BRAF* o *RAS*, que interrumpen la ruta de señalización de *MAPK*. Con la publicación del TCGA, el perfil del cáncer de tiroides *BRAF* mutado se ha definido con mayor precisión. El desarrollo de un *score BRAF-RAS* (BRS) cuantifica el grado en que el perfil de expresión génica de un tumor dado se asemeja a los perfiles mutantes *BRAF* o *RAS* y se correlaciona fuertemente con si los tumores son impulsados por *BRAF* o *RAS*, mostrando claras diferencias entre ellos.

Los tumores impulsados por *BRAF* muestran una alta señalización de *MAPK*, mientras que los tumores controlados por *RAS* muestran una señalización de *MAPK* más baja. Curiosamente, todas las mutaciones *BRAF* que no sean *BRAF V600E* mostraron un comportamiento similar a *RAS*. Todas las fusiones de *PAX8/PPAR* fueron similares a *RAS*, lo que es consistente con su prevalencia en tumores con patrón folicular. Casi todas las fusiones de *RET* eran débilmente similares a *BRAF*, y las fusiones *NTRK1/3* y *ALK* eran neutrales (1).

Utilizando muestras de pacientes con CDT refractario a radioyodo (RAI-R) incluidos en el ensayo clínico de fase III DECISIÓN (2), se realizó un estudio de biomarcadores para identificar los perfiles de expresión de ARN de las diferentes histologías de CDT (2). A diferencia del TCGA, este estudio cubre no solo CPT sino también CFT y pobremente diferenciado. La agrupación no supervisada utilizando los 100 genes más variables identificó tres grupos separados: *BRAF*, *RAS* y no *BRAF/RAS-like* (NoBRaL). El perfil de expresión *BRAF-like* se relacionó con CPT con mutación de *BRAF*, pero también con el 45% de los tumores *BRAF* nativos y alberga un valor pronóstico en el análisis multivariado para la supervivencia (3). El perfil *RAS-like* se asoció con CPT, CFT y po-

TABLA I  
ALTERACIONES GENÓMICAS EN CÁNCER DE TIROIDES

<i>Gen</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Características</i>
<i>BRAF</i>	30-70% CPT 40% CAT	Mutaciones puntuales (la más frecuente V600E)
<i>RAS</i>	15-20% CPT 40-50% CFT 40% CAT 10% CMT	Mutaciones activadoras de NRAS/HRAS/KRAS (la más frecuente NRAS codon 61)
<i>RET</i>	13% CPT  90% CMT (esporádico) 95% CMT (hereditario)	Reordenamientos de RET/PTC (CPT)  Mutaciones activadoras (CMT)
<i>PAX8-PPAR</i>	35% CFT	Translocaciones
<i>TERT</i>	17% CFT 11% CPT 30-75% CAT	Mutaciones activadoras (frecuentemente asociadas a <i>BRAF</i> )
<i>PIK3CA</i>	24% CFT 18% CAT	Mutaciones activadoras o ganancia en copias
<i>PTEN</i>	15% CAT	Pérdida de función (delecciones genómicas, mutaciones o cambios epigenéticos)
<i>P53</i>	40-80% CAT	Mutaciones inactivadoras

*CPT*: carcinoma papilar de tiroides; *CAT*: carcinoma anaplásico de tiroides; *CFT*: carcinoma folicular de tiroides; *CMT*: carcinoma medular de tiroides.

brememente diferenciado con mutaciones de *RAS* solo en el 50% de los casos, lo que sugiere que la biología tumoral puede ser similar entre las diferentes histologías en CDT, independientemente del estado mutacional.

Además, se han realizado avances en el conocimiento de la biología molecular de variantes más agresivas como el CAT. Recientemente, se analizaron 180 muestras de CAT para detectar alteraciones genómicas en un estudio unicéntrico, encontrando mutaciones en *P53* (60%), *TERT* (60%), *BRAF* (40%) y *NRAS* (20%) (4).

Aún más interesante, la información obtenida de la secuenciación del exoma en CAT podría usarse para redefinir la patogénesis de este tumor. En un estudio realizado en 14 muestras de CAT, incluidos 3 casos de CAT y CPT concomitantes en el mismo paciente, la mayoría de las mutaciones somáticas identificadas en el componente anaplásico diferían de las del papilar. Las mutaciones más frecuentes encontradas en las muestras de CAT fueron significativamente diferentes de las CPT que se encontraron en el TCGA, lo que sugiere un origen celular diferente para tumores anaplásicos y diferenciados (5).

Actualmente, tan solo cuatro inhibidores multiquinasa (MKI) están aprobados para el tratamiento del CT basándose en datos positivos de ensayos clínicos de fase III. Estos incluyen sorafenib y lenvatinib para el CDT RAI-R, y vandetanib y cabozantinib para el CMT avanzado. Las principales características y resultados de los cuatro ensayos de fase III se resumen en la tabla II (6).

#### NUEVOS INHIBIDORES MULTIQUINASA

Sobre la base del diferente perfil molecular de los MKI, se han aprobado varios fármacos de esta familia en el contexto del CT avanzado o refractario. Los más significativos pueden encontrarse en la tabla III.

La inhibición de la vía c-MET se ha relacionado con la reversión de la resistencia a la terapia antiangiogénica. Cabozantinib, un inhibidor de *VEGFR*, *RET*, *AXL* y *c-MET* ha mostrado resultados prometedores en primera línea, pero también en CDT refractario que ha progresado a MKI anteriores.

En un ensayo de fase II, 25 pacientes con CDT RAI-R, que presentaron progresión con un inhibidor de *VEGFR* previo, recibieron 60 mg de cabozantinib al día con la posibilidad de aumentar la dosis a 80 mg si el paciente no mostraba respuesta. La tasa de respuesta global (ORR) fue del 40% y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) fueron de 12,7 y 34,7 meses, respectivamente. Este estudio fue el primer ensayo clínico en evaluar el uso de un MKI específicamente después del fracaso de la primera o segunda línea de la terapia previa dirigida a *VEGFR* (7).

En el contexto de la primera línea de tratamiento en CDT RAI-R, 35 pacientes (66% CPT, 9% de células de Hürthle y 26% pobremente diferenciados) recibieron 60 mg de cabozantinib diariamente (se permitieron reducciones de dosis a 40 mg y 20 mg). La ORR fue del 63% y el beneficio clínico (respuesta parcial o enfermedad estable) fue del 80%. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 40 semanas y la mediana de SLP no se alcanzó después de 200 semanas de seguimiento. La toxicidad incluyó hiperglucemia (80%), diarrea (77%), malestar (74%), tos (62%), hipomagnesemia (60%) y náuseas (60%) (8). Actualmente se encuentra en marcha el estudio de fase III con cabozantinib en CDT (COSMIC-311).

Desafortunadamente, la eficacia de los MKI en CAT no se ha demostrado al mismo nivel. Los datos iniciales provienen de un estudio japonés de fase II, en el que 17 pacientes con CAT fueron tratados con lenva-

TABLA II  
ESTUDIOS FASE III EN CÁNCER DE TIROIDES

Fármaco (estudio)	Subtipo (n)	SLP (m)	ORR (%)
Sorafenib (DECISION)	CDT (417)	10,8 frente a 5,8 HR 0,59; 95% CI 0,45-0,76 (p < 0,0001)	12,2 frente a 05 (p < 0,0001)
Lenvatinib (SELECT)	CDT (392)	18,3 frente a 3,6 HR 0,21; 99% CI 0,14-0,31 (p < 0,001)	64,8 frente a 1,5 OR 28,87; 95% CI 12,46-66,86 (p < 0,001)
Vandetanib (ZETA)	CMT (331)	30,5 frente a 19,3 HR 0,46; 95% CI 0,31-0,69 (p < 0,001)	45 frente a 13 OR 5,48; 95% CI 2,99-10,79 (p < 0,001)
Cabozantinib (EXAM)	CMT (330)	11,2 frente a 4 HR 0,28; 95% CI 0,19-0,40 (p < 0,001)	28 frente a 0 (p < 0,001)

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CMT: carcinoma medular de tiroides; m: meses; SLP: supervivencia libre de progresión; ORR: overall response rate.

tinib, 60% en primera línea. La prometedora tasa de ORR y de control de la enfermedad reportada, 23,5% y 93,5%, respectivamente, con una mediana de SLP de 7,4 meses y 10,6 meses de mediana de SG sugirió una posible nueva opción de tratamiento para esos pacientes, lo que permitió la aprobación del medicamento en Japón (9). Sin embargo, el estudio internacional confirmatorio de fase II de lenvatinib en pacientes con CAT de origen occidental fue detenido por ausencia de eficacia.

En futuras investigaciones de MKI en el contexto del CAT, se necesitará una mejor selección de pacientes, probablemente a nivel molecular más que a nivel clínico, para repetir los resultados tan prometedores mostrados en la población japonesa.

#### MEJORANDO LA INHIBICIÓN DEL *BRAF*

#### MUTACIONES DE *BRAF* EN CÁNCER DE TIROIDES

Las mutaciones en *BRAF* aparecen en el 30-70% de los pacientes con CPT y en 40% de CAT. La gran mayoría (> 95%) de las mutaciones consisten en la sustitución de una valina por ácido glutámico en la posición 600

(V600E). Esta mutación induce una activación permanente de la quinasa *BRAF* con la activación permanente de la vía *MAPK* (10). También hay otros tipos de mutaciones de *BRAF* en CPT, que afectan principalmente a los nucleótidos alrededor del codón 600 y activan constitutivamente la quinasa *BRAF*, como la mutación K601E (11), y la translocación *AKAP-BRAF*, que se encuentra con mayor frecuencia en los casos asociados con la radiación (12).

La presencia de *BRAF* mutado en CDT tiene una fuerte asociación con ciertos subtipos histológicos. Aparece en el 60% del CPT de histología clásica y hasta en el 80% del subtipo de células altas (13). Por el contrario, solo se ha descrito en el 10% de las variantes foliculares del CPT (14). Clínicamente, los tumores con una mutación de *BRAF* están asociados con una mayor agresividad, incluida la extensión extratiroidea, estadios avanzados (III-IV), afectación ganglionar, metástasis a distancia y recurrencia de la enfermedad. También se considera un factor pronóstico independiente en pacientes con la enfermedad en estadios I-II (15), lo que confiere un peor pronóstico que incluye características patológicas agresivas, aumento de la recurrencia, pérdida de avidéz de yodo radiactivo y fracasos del tratamiento.

TABLA III  
MKI PROBADOS EN CDT Y CMT

Fármaco	Subtipo	Fase	n	ORR (%)	SLP (m)
Axitinib	CDT	II	60	30	18,1
Motesanib	CDT	II	93	14	9,3
Sunitinib	CDT CMT	II	35	31	12,8
		II	26	39	16,5
Pazopanib	CDT CMT	II	39	49	11,7
		II	35	14	9,4
Dovitinib	CDT	II	40	20	5,4
Nintedanib	CDT	II	70	ND	3,7
Cabozantinib	CDT (2. <sup>a</sup> -3. <sup>a</sup> líneas)	II	25	40	12,7
	CDT (1. <sup>a</sup> línea)	II	35	63	NA (50)*
Lenvatinib	CDT	II	59	36	9
Sorafenib	CDT	II	8	25	NA (10)*

\*SLP no alcanzada durante la publicación del estudio (los tiempos entre paréntesis representan las medianas de tipo de seguimiento en la publicación). CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CMT: carcinoma medular de tiroides; ORR: overall response rate; SLP: supervivencia libre de progresión; m: meses; NA: no alcanzado; ND: no disponible.

## INHIBIDORES DE BRAF EN MONOTERAPIA

Se han probado diferentes estrategias de inhibición de *BRAF* en varios ensayos clínicos. En un ensayo de fase I con dabrafenib, un inhibidor selectivo de *BRAF*, se trataron 14 pacientes con tumores CDT *BRAF* mutado (64% bien diferenciados). La ORR fue del 29% y la duración media del tratamiento fue de 8,4 meses. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento incluyeron elevación de lipasa G4 y amilasa G3, fatiga, neutropenia febril y carcinoma cutáneo de células escamosas. Otro inhibidor de *BRAF*, vemurafenib, se probó en 51 pacientes con CPT en un ensayo clínico de fase II. La ORR fue del 38% en pacientes sin tratamiento previo y del 27% en pacientes pretratados con MKI. Los efectos adversos de grado 3-4 incluyeron carcinoma de células escamosas de la piel, linfopenia y aumento de GGT. La mediana de duración del tratamiento fue de 63 semanas en pacientes no tratados y de 27 semanas en pacientes pretratados (17).

## COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE BRAF Y MEK

Los mecanismos de resistencia de los inhibidores de *BRAF* incluyen mutaciones adquiridas de *MEK*. La inhibición de *BRAF* en combinación con trametinib (inhibidor de *MEK*) debería dar como resultado una mayor eficacia clínica en lugar de la inhibición de *BRAF* sola, aunque la inhibición vertical de la vía RAS / MAP / ERK y la mitigación de posibles mecanismos de resistencia.

Un ensayo de fase II exploró el tratamiento con dabrafenib en monoterapia frente a dabrafenib más trametinib en 43 pacientes con CPT y mutación en *BRAF*. El 25% había recibido MKI anterior. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuestas objetiva (ORR), considerando respuestas completas/parciales/menores. Las respuestas parciales determinadas por RECIST v1.1 fueron del 45% en el brazo de dabrafenib frente al 37% de la combinación. Considerando el objetivo principal del estudio, la tasa de respuesta objetiva, incluidas las respuestas menores, fue del 50 frente al 54% en la monoterapia y la combinación, respectivamente. La SLP informada fue de 15,6 y 13,3 meses, respectivamente. Este estudio no mostró significación estadística con la agregación de trametinib a dabrafenib en CPT (18).

Sin embargo, la combinación de dabrafenib y trametinib ha cambiado el tratamiento del CAT. En un estudio de fase II con 16 pacientes, se logró una ORR del 69%, con una mediana de SLP y mediana de SG no alcanzada pero estimada en 12 meses de 79% y 80%, respectivamente. Las toxicidades más frecuentes incluyeron fatiga, pirexia y náuseas. Estos resultados llevaron a la aprobación de la combinación de dabrafenib y trametinib en ATC por parte de la FDA en mayo de 2018 (19) y representaron el primer agente dirigido aprobado en este entorno, lo que ha abierto la puerta a terapias de precisión en el contexto del CAT

## COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE BRAF Y TERT

Las mutaciones en la transcriptasa inversa de la telomerasa (*TERT*) se informaron por primera vez en melanomas familiares y esporádicos y explican un mecanismo para que las células logren una mayor actividad de la telomerasa. Hay dos mutaciones principales del promotor *TERT* que se han descrito en CDT en los últimos años: las mutaciones C228T (7%) y C250T (0,3%). C228T y C250T suelen ser alternativos y confieren una mayor actividad promotora del gen *TERT*. Estas mutaciones aparecen tanto en PTC como en CFT, y parece mejorar la agresividad del tumor (20).

La coexistencia de mutaciones en *BRAF* y *TERT* se ha descrito en el 7% de los CPT. La presencia de ambas alteraciones juntas conduce a peores características clínico-patológicas, como una mayor tasa de recurrencia y una peor supervivencia en la histología CPT clásica, así como en los diferentes subtipos de CPT. Por lo tanto, parece claro que las mutaciones del promotor *TERT* conducen a CDT más agresivos. Además, en una gran cohorte (n = 507) de pacientes con CPT que fueron tratados durante un periodo de 12 años en el Hospital Johns Hopkins, las recurrencias tumorales fueron 3 veces mayores en pacientes con *BRAF* p.V600E o *TERT* 124CT mutaciones, pero 8,5 veces para aquellos pacientes que tenían ambas mutaciones en comparación con pacientes sin mutación. Esto puede sugerir una interacción sinérgica entre *BRAF* y *TERT* e identifica un subgrupo de pacientes de muy mal pronóstico (21).

La presencia de una mayor actividad de la telomerasa en una gran variedad de células tumorales y su baja expresión en tejidos sanos hacen que los inhibidores de *TERT* sean un campo atractivo para el desarrollo de inhibidores de la telomerasa para tratar el cáncer con un grado relativamente bajo de toxicidad. Sin embargo, el bloqueo prolongado de la telomerasa puede causar disfunción en las células madre normales e interferir con los procesos biológicos necesarios relacionados con los telómeros. Estas limitaciones pueden explicar el bajo éxito de los inhibidores de *TERT* en ensayos clínicos (22).

Actualmente, se están desarrollando inhibidores de telomerasa más específicos para superar las limitaciones y abrir el camino para un tratamiento combinado con los inhibidores *BRAF* y *TERT*. Un estudio *in vitro* ha demostrado que silenciar el *TERT* bloquea el crecimiento de las células de cáncer de tiroides en CDT y CAT (23).

## COMBINACIONES DE INHIBIDORES DE BRAF Y HER2

La activación de los receptores de tirosina quinasa HER2 y HER3 produce una activación *downstream* de las vías MAPK y PI3K. El bloqueo de estos receptores es una estrategia efectiva en algunos tipos de tumores como el cáncer de mama. No obstante, los datos preclí-

nicos sugieren resistencia intrínseca a los inhibidores de *BRAF* y *MEK* en CDT, a diferencia de las líneas celulares de melanoma. Los inhibidores de *BRAF* y *MEK* inducen la expresión del gen *HER3* e inducen la señalización de PI3K y MAPK, promoviendo así la resistencia a la inhibición del crecimiento (24).

En un estudio reciente de fase I, 19 pacientes con CDT fueron tratados con dabrafenib 150 mg dos veces al día y lapatinib 1500 mg una vez al día (un inhibidor de HER2 de tipo TKI). La ORR fue del 58%, con una SLP de 18 meses. La mediana de SLP en pacientes sin inhibidor previo de *BRAF* fue de 29 meses. La combinación fue tolerable y segura (25).

#### AGONISTAS DE PAX8 / PPAR $\gamma$ Y OTRAS ESTRATEGIAS PARA LA RESENSIBILIZACIÓN DEL YODO

La función principal de las células tiroideas foliculares es usar yodo para sintetizar las hormonas tiroideas. El yoduro se transporta a la célula a través del transportador de yoduro de sodio (NIS), luego la pendrina transporta el yoduro fuera de la célula a la luz y sufre una oxidación, después de que se incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina (TG), que finalmente tras una proteólisis se transformará en hormonas tiroideas. Esta es la base para el tratamiento con radioyodo, pero este proceso a menudo se ve afectado debido a las alteraciones genéticas que desarrollarán las células tiroideas durante su transformación maligna, lo que hace que el tratamiento con yodo radiactivo sea en ocasiones ineficaz y el tumor resistente, dando lugar a la RAI-R.

#### PAX8/PPAR $\gamma$

El gen de fusión PAX8/PPAR $\gamma$  es un oncogén recombinante con un papel central en cáncer de tiroides. Se produce una fusión entre el gen *PAX8* que codifica un factor de transcripción específico del tiroides y el gen *PPAR $\gamma$*  (26). El resultado es una sobreexpresión de la proteína PPAR $\gamma$ , aunque aún no se conocen los mecanismos celulares implicados en esta alteración.

Esta alteración aparece en el 30-60% de los casos de CFT y se relaciona con una aparición más precoz, con un tamaño menor y con infiltración vascular (27). Es poco frecuente en el CPT (< 5%) y siempre está relacionado con la variante folicular (28).

Los datos preclínicos correlacionan la actividad del promotor PAX8 y NIS y sugieren que los agonistas de PAX8/PPAR $\gamma$  podrían regular al alza NIS en CDT RAI-R (29). En un estudio de fase II, el tratamiento con rosiglitazona (un agonista de PAX8/PPAR $\gamma$ ) logró una mejor absorción de I-131 en 4/10 pacientes con CDT. El fármaco se administró a una dosis de 4 mg diarios durante 1 semana y 8 mg diarios durante 7 semanas.

Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con rosiglitazona puede inducir la absorción de radioyodo en pacientes con CDT RAI-R (30).

En un estudio más reciente, 23 pacientes con CDT RAI-R fueron tratados con 8 mg de rosiglitazona durante 6 semanas. La expresión de PPAR $\gamma$  se determinó sobre las muestras tumorales: 5/7 pacientes con PPAR $\gamma$  positivo en biopsia mejoraron la captación de I-131. Por otro lado, solo 1/9 y 0/7 pacientes mejoraron la absorción con expresión de PPAR $\gamma$  débil o negativa respectivamente (31).

#### OTRAS ESTRATEGIAS PARA LA RESENSIBILIZACIÓN AL YODO

La activación aberrante de la ruta MAPK tiene un papel básico en el deterioro de la maquinaria de manipulación de yoduro. La mutación *BRAF* V600E está asociada con la pérdida de la avidéz de yodo radiactivo y con el fracaso del tratamiento con yodo radiactivo en CPT (32). Como describimos anteriormente, la mutación *BRAF* V600E es altamente prevalente (78-95% de los casos) en CPT recurrente RAI-R, en contraste con la menor prevalencia de la mutación *BRAF* V600E (45% de los casos) en CPT primario. Numerosos estudios han descrito una asociación de la mutación *BRAF* V600E con baja expresión de genes relacionados con la maquinaria de manipulación de yoduro como NIS, TSHR, TPO, TG y SLC26A4 (que codifica pendrin) (33). La expresión de genes que se requieren para el transporte y el metabolismo del yodo es baja en la mayoría de los tumores con mutación *BRAF*, mientras que se mantiene conservada en aquellos con mutación *RAS*.

Del mismo modo, las células tiroideas que expresan reordenamientos de RET-PTC1 muestran una mayor expresión de NIS después del tratamiento con un inhibidor de MEK. También se demostró que la activación de la vía PI3K-AKT regula negativamente la maquinaria de manejo de yoduro en las células tiroideas (34).

De acuerdo con estos datos, 10 pacientes CDT RAI-R con mutación *BRAF* V600E y una ausencia de absorción de radioyodo en el rastreo de I-131 en los 14 meses anteriores fueron tratados con 150 mg de dabrafenib dos veces al día. Después de 25 días de tratamiento, se realizó nuevo rastreo con I-131, en el que 6 de 10 pacientes mostraron una nueva captación de yodo radiactivo. Aquellos pacientes con resensibilización al yodo fueron tratados con I-131 y se logró una respuesta parcial en 2 de los casos (35).

Además, se ha publicado un caso de rediferenciación en un paciente con CPT RAI-R con mutación de *BRAF* V600E tratado con vemurafenib y posteriormente con dabrafenib. Ambos tratamientos restauraron la absorción de yodo, pero solo durante el periodo del efecto farmacológico del inhibidor, lo que sugiere que el tratamiento debe continuarse durante la terapia con RAI (36).

Un ensayo de fase II con selumetinib (inhibidor de MEK1 y MEK2) demostró que la inhibición de *MEK* aumentó la absorción de I-131 en 12 de 20 pacientes con CDT RAI-R e incluso 8 de 12 pacientes lograron la dosimetría suficiente para volver a ser tratados con RAI. En este estudio, todos los pacientes con mutación *RAS* respondieron a selumetinib, mientras que solo 4/9 pacientes con mutación *BRAF* tuvieron respuesta (37). Actualmente, dos ensayos controlados con placebo en curso están explorando el tratamiento con selumetinib en DTC (NCT01843062, NCT02393690).

## NUEVAS TERAPIAS DIRIGIDAS

### *RET*

La translocación *RET/PTC* es la segunda alteración genética más frecuente en CPT, con una prevalencia de alrededor del 10-20% de los casos. Los reordenamientos de *RET* tienen una alta prevalencia en CPT inducidos por radiación. La translocación *RET/PTC* es el resultado de la fusión entre la porción 3' tirosina quinasa del gen *RET* y la porción 5' de varios genes, siendo la *PTC1* más común (60-70% de las translocaciones) y *PTC3* (20-30%), ambos derivados de las inversiones del cromosoma 10. Otras translocaciones menos frecuentes como *PTC2* representan menos del 5% de los casos (38). Esta translocación permite una dimerización independiente del ligando, que conduce a una quinasa de *RET* persistentemente activada. Este evento puede ocurrir tanto en un adenoma folicular benigno de tiroides, en un CPT variante folicular y, más comúnmente, en el CPT clásico. *RET-PTC* es una oncoproteína clásica que activa las vías *MAPK* y *PI3K-AKT* (39).

La porción *RET* siempre contiene el dominio intacto de tirosina quinasa, por lo que la proteína de fusión puede activar la vía *RAS-RAF-MAPK*. Estas translocaciones aparecen con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de radiación (50%) y están relacionadas clásicamente con jóvenes, histología clásica de CPT y con afectación ganglionar. Es poco frecuente en el caso del CFT (40). Las implicaciones pronósticas de los reordenamientos de *RET* en el CDT son controvertidas.

Las mutaciones *RET* afectan a la mayoría de los CMT. El 20% de los CMT están asociados con síndromes endocrinos causados por mutaciones en la línea germinal del gen *RET*: *MEN2A*, *MEN2B* y cáncer de tiroides medular familiar (41). Las mutaciones de *RET* se pueden encontrar en 50-60% de MTC esporádicos y la prevalencia de esta mutación aumenta hasta el 90% en estadios avanzados. La mutación más común en estos casos es la del codón 918 en el exón 16. Los pacientes con CMT esporádico tienen una supervivencia disminuida en comparación con las formas hereditarias, con metástasis ganglionares desde el inicio (42).

Como se ha mencionado previamente, los únicos fármacos con actividad inhibitoria de *RET* disponibles en el contexto del cáncer de tiroides son los MKI. Estos fármacos tienen actividad preclínica anti-*RET* no selectiva. De esta manera, la eficacia en la inhibición de la diana en los pacientes se ve limitada por las toxicidades que producen, lo cual conduce a reducciones de dosis y disminución en la eficacia. Actualmente se están desarrollando diferentes inhibidores específicos de *RET* altamente selectivos en comparación con los MKI (43).

*BLU-667* es un nuevo inhibidor de *RET* con actividad antitumoral en tumores relacionados con alteraciones de *RET*. En un ensayo de fase I con 43 pacientes (15 con cáncer de pulmón de células no pequeñas con fusión *RET*, 26 CMT con mutaciones de *RET* y 2 pacientes con neoplasias sin alteración de *RET*), *BLU-667* demostró actividad antitumoral con una ORR del 37% en pacientes tratados con > 60 mg. La ORR en pacientes con CMT fue del 32%. No se alcanzó la dosis máxima tolerada (DMT). El evento adverso más comúnmente informado fue estreñimiento (23%), aumento de ALT y AST (16%) y diarrea (14%) (44).

*LOXO-292* es otro inhibidor de *RET* altamente potente y selectivo. *LOXO-292* es eficaz para inhibir las fusiones *RET* y las mutaciones sin sentido, incluida la mutación *RET V804M*. En el estudio de fase I *LIBRETTO-001*, se incluyeron 7 pacientes con CDT *RET* positivo para fusión y 29 pacientes con CMT con mutación de *RET*. La ORR fue del 78% en los tumores con fusión de *RET* y del 45% en los tumores con mutación de *RET*. No se alcanzó DMT y las toxicidades más comunes fueron fatiga (20%), diarrea (16%) y estreñimiento (15%). La eficacia de *LOXO-292* fue independiente de la dosis inicial del fármaco y del tratamiento previo con MKI. Además, en este ensayo, *LOXO-292* mostró actividad en metástasis cerebrales (45).

Actualmente el desarrollo de los inhibidores de *RET* continúa y supone una esperanza de futuro a corto o medio plazo para los pacientes con cáncer de tiroides con alteraciones de *RET*.

### *mTOR*

La vía *PTEN/PI3K/AKT/mTOR* participa en procesos importantes relacionados con la actividad celular que incluyen división, supervivencia, adhesión, motilidad y angiogénesis. En el CDT se ha observado una inactivación de *PTEN* y una activación de *AKT*, similar a otros tumores sólidos. Las mutaciones en el *PIK3CA* (con mayor frecuencia en los exones 9 y 20) también son comunes en CDT y se han descrito hasta en un 6 a 13% de los CFT. Las mutaciones en *PIK3CA* y *AKT1* se consideran un evento tardío en la tumorigénesis tiroidea asociada con la progresión y la desdiferenciación del tumor. Además, las ganancias de número de copias para

los genes que codifican los miembros de la vía PI3K-AKT también ocurren con frecuencia (46). En general, las ganancias en el número de copias genéticas de estos genes son más frecuentes en CAT que en CDT, lo que sugiere que estas alteraciones son importantes para la progresión y la agresividad del cáncer de tiroides. Estas alteraciones moleculares contribuyen a la tumorigénesis de la tiroides al aumentar la expresión de proteínas y la consiguiente activación aberrante de las vías de señalización en las que están involucradas (47).

Everolimus, un inhibidor de mTOR, se está probando en el contexto del cáncer de tiroides avanzado. En un ensayo de fase II con 28 pacientes con CDT RAI-R metastásico, no se observó respuesta completa o parcial. Sin embargo, el 65% de los pacientes mostraron enfermedad estable, con una mediana de SLP y SG de 47 y 100 semanas, respectivamente (48).

La combinación de everolimus y sorafenib se probó en un ensayo de fase II con 38 pacientes. Se reportó una ORR del 55% con una tasa de control de la enfermedad del 92% (49). Actualmente, varios ensayos en curso están probando combinaciones de everolimus, incluido el ensayo de fase II NCT03139747 con lenvatinib.

#### TERAPIA CON RADIONÚCLIDOS RECEPTORES DE PÉPTIDOS

El CMT expresa receptores de somatostatina de tipo 2 (SSTR2), lo que constituye el fundamento molecular para el uso de la terapia con radionucleidos receptores de péptidos (PRRT) en estos tumores. El tratamiento con PRRT consiste en una molécula con alta afinidad por el receptor SSTR2 unida a un compuesto radiactivo (generalmente itrio o lutecio) y un quelante que crea la unión entre ambas moléculas (50).

Un ensayo de fase II con 90Y-DOTATOC con 31 pacientes con CMT metastásico demostró una ORR del 29%. La toxicidad hematológica y renal fue del 12% y 22% respectivamente (51). Una cohorte de 28 pacientes con MTC recurrente y metastásico con tratamiento previo con MKI se trató con 90Y o 177Lu-DOTATATE. La ORR fue del 17% y la tasa de control de la enfermedad fue del 88%. La SLP fue de 72 y 36 meses para pacientes con respuesta parcial y enfermedad estable, respectivamente (52).

#### INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE TIROIDES

En los últimos años, varios estudios han explorado el papel de la inmunoterapia en tumores resistentes a los tratamientos convencionales. Las familias de fármacos más estudiadas son los anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA4. Los tumores con una alta carga mutacional pueden estimular la actividad del sistema inmunitario, especialmente aquellos con alteraciones en los sistemas de repa-

ración del ADN (53). Los datos obtenidos en el TCGA sobre el CDT confirman su baja carga mutacional. Con respecto a la expresión de PD-L1 en linfocitos infiltrantes de tumor (LIT), la tasa se encuentra alrededor del 28% en CPT y el 9% en CFT (54).

El ensayo KEYNOTE-028 estudió el tratamiento con pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, como monoterapia en pacientes con tumor sólido avanzado con una expresión de PD-1 de  $\geq 1\%$ . Se incluyó una cohorte de 22 pacientes con CDT. Se objetivaron dos respuestas parciales (ORR 9,1%) con una mediana de SLP de 6,8 meses en una población pretratada (55).

El papel de la inmunoterapia parece más relevante en el CAT. La mayor agresividad de estas neoplasias puede conducir a la existencia de una mayor carga antigénica, así como a la activación del sistema inmune. Los estudios traslacionales sugieren una mayor expresión de LIT y PD-L1 en pacientes con CAT (56). Recientemente se han presentado los datos de un ensayo de fase I/II con spartalizumab (PDR001), un fármaco anti-PD-1. La cohorte de expansión incluyó 42 pacientes con CAT (40% tratados en primera línea) independientemente del estado de PD-1. La ORR fue del 12%, con una tasa de control de enfermedad del 26% (57).

El tratamiento de combinación entre PD-1 y CTLA4 está siendo explorado en diferentes ensayos clínicos. Actualmente se encuentran en marcha estudios con nivolumab e ipilimumab (NCT02834013), y durvalumab y tremelimumab (DUTHY, grupo GETNE).

#### INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON MKI

Para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en el cáncer de tiroides, se están probando estrategias de combinación con MKI. Actualmente, se está explorando la combinación de lenvatinib 24 mg diarios y pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas en un ensayo de fase II en pacientes con CDT (NCT02973997). Por otro lado, se está estudiando la combinación de atezolizumab (PD-L1) más vemurafenib en un ensayo de fase I en pacientes con melanoma *BRAF* V600E con mutación positiva (NCT01656642), y sus resultados podrían ayudar a diseñar futuros estudios en cáncer de tiroides con combinaciones de inmunoterapia e inhibidores de *BRAF*.

#### RETOS DE FUTURO

El escenario del tratamiento del cáncer de tiroides cambiará rápidamente en los próximos años. La investigación clínica y traslacional debería ayudar a resolver algunas preguntas clave en el campo de la biología molecular del cáncer de tiroides para poder sentar las bases para futuros tratamientos.



De la investigación traslacional se necesita con urgencia una mejora en el conocimiento de los subtipos menos comunes del CDT y variantes más agresivas como CMT y el CAT. El establecimiento de nuevos subtipos moleculares permitirá avanzar en el campo de las terapias dirigidas, así como pasar de los MKI generales con múltiples toxicidades al desarrollo de nuevos fármacos altamente selectivos como los inhibidores de RET.

En el campo clínico debemos optimizar la inhibición de *BRAF*, explorando combinaciones de fármacos para vencer la resistencia y adaptar los datos generados en otros tumores como el melanoma o el cáncer colorrectal a la realidad del cáncer de tiroides. Resulta fundamental conocer los mecanismos de sensibilidad y resistencia a estas terapias. Las nuevas terapias dirigidas abren una amplia gama de posibilidades tanto en monoterapia como en combinación, incluyendo la inmunoterapia.

#### CORRESPONDENCIA:

Jaume Capdevila  
 Unidad de Tumores Gastrointestinales y Endocrinos  
 Departamento de Oncología Médica  
 Hospital Universitari Vall d'Hebron  
 Vall Hebron Institute of Oncology (VHIO)  
 Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129  
 08035 Barcelona  
 e-mail: jcapdevila@vhio.net

#### BIBLIOGRAFÍA

1. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell* 2014;159:676-90.
2. Capdevila J, Matos I, Mancuso FM, et al. RNAseq analysis of the sorafenib phase III DECISION trial in differentiated thyroid cancer (DTC): Correlation with clinical outcome. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl); abstr 6083).
3. Matos I, Mancuso F, Iglesias C, et al. Prognostic impact of RNA expression profile (EP) in the phase III DECISION trial for patients with advanced radioactive-iodine refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *Ann Oncol* 2017;28(Issue Suppl 5).
4. Bowles DW, Ross JS, Gay LM, et al. Comprehensive genomic profiling of anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl); abstr 6089).
5. Capdevila J, Mayor R, Mancuso FM, et al. Early evolutionary divergence between papillary and anaplastic thyroid cancers. *Ann Oncol* 2018;29(6):1454-60.
6. Hernando J, Ros J, Arroyo A, et al. Clinical and Translational Challenges in Thyroid Cancers. *Curr Med Chem* 2020. [Epub ahead of print].
7. Brose MS, Shenoy S, Bhat N, et al. A phase II trial of cabozantinib (CABO) for the treatment of radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid carcinoma (DTC) in the first-line setting. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl); abstr 6088).
8. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyser S, et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: Results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3315-21.
9. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol* 2017;7:25.
10. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-67.
11. Afkhami M, Karunamurthy A, Chiosea S, et al. Histopathologic and Clinical Characterization of Thyroid Tumors Carrying the BRAF/K601E Mutation. *Thyroid* 2016;26(2):242-7.
12. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2005;115:94-101.
13. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
14. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30:216-22.
15. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:364-8.
16. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF Inhibitor Dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):71-6.
17. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EW, et al. Vemurafenib in patients with BRAF-V600E-positive metastatic or unresectable thyroid papillary cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomized, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1272-82.
18. Manisha SH, Wei L, Wirth LJ, et al. Results of randomized phase 2 trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:15(Suppl):6022.
19. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF B600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2017;36:7-13.
20. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013;339:957-9.
21. Mingzhao X, Rengyun L, Xiaoli L, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2718-26.
22. Jäger K, Walter M. Therapeutic targeting of telomerase. *Genes* 2016;7(7).
23. Teng L, Specht MC, Barden CB, et al. Antisense hTERT inhibits thyroid cancer cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (3):1362-6.
24. Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM, et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov* 2013;3(5):520-33.
25. Sherman EJ, Ho AL, Fagin JA, et al. Combination of dabrafenib (DAB) and lapatinib (LAP) for the treatment of BRAF-mutant thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl); abstr 6087).
26. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al. PAX8-PPAR $\gamma$  1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000; 289:1357-60.
27. French CA, Alexander EK, Cibas ES, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol* 2003;162:1053-60.
28. Dwight T, Thoppe SER, Foukakis T, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Endocrinol Metabol* 2003;88:4440-5.
29. Presta I, Arturi F, Russo D. Recovery of Nis expression in thyroid cancer cells by overexpression of Pax8 gene. *BMC Cancer* 2005;5:80.
30. Kebebw E, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006;140(6):966-7.

31. Tepmongkol S, Keelwat S, Honsawek S, et al. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid* 2008;18(7):697-704.
32. Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13:257-69.
33. Barollo S, Pennelli G, Vianello F, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with 131I and 2-[18F]fluoro-2-deoxyD-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:659-63.
34. Durante C, Puetdu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2840-3.
35. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib. *Clin Cancer Res* March 2015;21(5):1028-35.
36. Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J, et al. Restoring radioiodine uptake in BRAF V600E-mutated papillary thyroid cancer. *J Endocr Soc* 2017;1(4):285-7.
37. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:623-32.
38. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements & BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148:936-41.
39. Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 2011;165:499-507.
40. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000;6:1093-103.
41. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E, et al. A nationwide study of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in Norway: Predictive and Prognostic Factors for the Clinical Course of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2016;26(9):1225-38.
42. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):682-7.
43. Seoane J, Capdevila J. The right compound for the right target. Tackling RET. *Ann Oncol* 2018;1;29(8):1869-1876.
44. Subbiah V, Taylor M, Lin J, et al. Highly potent and selective RET inhibitor, BLU-667, achieves proof of concept in a phase I study of advanced, RET-altered solid tumors. 2018 AACR Annual Meeting. Abstract CT043. Presented April 15, 2018.
45. Drilon AE, Subbiah V, Oxnard GR, et al. A phase I study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl; abstr 102).
46. Garcia-Rostan G, Cota AM, Pereira-Castro I, et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res* 2005;65:10199-207.
47. Liu Z, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3106-16.
48. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: Results of a Phase II Clinical Trial. 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 Feb 1;102(2):698-707.
49. Sherman EJ, Ho AL, Fury SS, et al. Combination of everolimus and sorafenib in the treatment of thyroid cancer. Update of the phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl; abstr 6069).
50. Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer Res* 1994;54:3455-9.
51. Ten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 2007;13(22):6696-702.
52. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of medullary and non-medullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. *Semin Nucl Med* 2016;46(3):215-24.
53. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
54. Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:97-106.
55. Mehnert JM, Varga A, Marcia Brose M, et al. Pembrolizumab for advanced papillary or follicular thyroid cancer: preliminary results from the phase 1b KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl; abstr 6091).
56. Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2863-73.
57. Wirth LJ, Eigendorff E, Capdevila J, et al. Phase I/II study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD1 mAb, in patients with anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl; abstr 6024).