

Revisión

Mecanismos moleculares de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario

Andrés Flórez Romero ¹, Yesid Camilo Hurtado Amézquita  ², Carlos Arturo Révérend ³

¹Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia

³Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Flórez Romero A, Hurtado Amézquita YC, Révérend CA. Mecanismos moleculares de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e981. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.981>

Recibido: 14/Julio/2025

Aceptado: 23/Febrero/2026

Publicado: 27/Mayo/2026

Resumen

Contexto: el carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario (CDT-YR) está asociado con mayor recurrencia, enfermedad metastásica y mortalidad. Sorafenib y lenvatinib están aprobados para el tratamiento del CDT-YR con enfermedad localmente irresecable y/o metastásica en progresión, teniendo en cuenta su impacto positivo en la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control de la enfermedad. Sin embargo, un porcentaje de pacientes presenta resistencia frente al uso de esta terapia.

Objetivo: identificar los mecanismos moleculares de resistencia descritos al utilizar estos inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en el carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario.

Metodología: se realizó una búsqueda que incluyó cualquier tipo de estudio publicado en inglés o español en los últimos 15 años. La estrategia PICO para la búsqueda fue: *thyroid cancer* OR *thyroid carcinoma* OR *thyroid neoplasms* AND *sorafenib* OR *lenvatinib* AND *resistance* OR *non response* OR *failure therapeutic*. El estudio no presentó implicaciones éticas.

Resultados: se identificaron tres estudios con reportes de resistencia a sorafenib y uno a lenvatinib en el carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario.

Conclusiones: los mecanismos de resistencia identificados fueron: disminución de miR-124/506, aumento de TSP-1 y TFG-β inducida por pericitos tumorales, y mutaciones en los genes *KRAS* y *TERT*.

Palabras clave: cáncer de tiroides, inhibidores de tirosina quinasa, sorafenib, lenvatinib, resistencia, carcinoma de tiroides.

Destacados

- El carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario (CDT-YR) está asociado con mayor recurrencia, enfermedad metastásica y mortalidad.
- Sorafenib y lenvatinib están aprobados en CDT-YR para el tratamiento de enfermedad localmente irresecable y/o metastásica en progresión, teniendo en cuenta su impacto positivo en la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control de la enfermedad; sin embargo, algunos pacientes presentan resistencia frente al uso de estas terapias.
- Se realizó una búsqueda de la literatura con el objetivo de identificar los mecanismos moleculares descritos de resistencia a estos inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en CDT-YR.
- Se identificaron tres estudios con reportes de resistencia a sorafenib y uno a lenvatinib en CDT-YR.
- Los mecanismos de resistencia identificados fueron: disminución de miR-124/506, aumento de TSP-1 y TFG-β inducida por pericitos tumorales, mutaciones en los genes *KRAS* y *TERT*.

 **Correspondencia:** Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Hospital Universitario San José Infantil, Cra 52 #67 a 71, Bogotá, Colombia. Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Molecular mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma

Abstract

Background: Iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma (IRDTC) is associated with increased recurrence, metastatic disease, and mortality. Sorafenib and lenvatinib are approved for IRDTC for the treatment of locally unresectable disease and/or progressive metastatic disease, considering their positive impact on progression-free survival (PFS) and disease control. However, some patients develop resistance either at baseline or after treatment initiation.

Objective: To identify the molecular resistance mechanisms described for these tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma.

Methodology: A literature search was conducted, including all types of studies published in English or Spanish during the last 15 years. The PICO search strategy was: thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid neoplasms AND sorafenib OR lenvatinib AND resistance OR non-response OR therapeutic failure. This study does not involve ethical implications.

Results: Three studies reported resistance to sorafenib and one to lenvatinib in iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma.

Conclusions: The identified resistance mechanisms were decreased expression of miR-124/506, increased TSP-1 and TGF- β expression induced by tumor pericytes, and *KRAS* and *TERT* mutations.

Keywords: Thyroid cancer, Tyrosine kinase inhibitors, Sorafenib, Lenvatinib, Resistance, Thyroid carcinoma.

Highlights

- Iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma (IRDTC) is associated with increased recurrence, metastatic disease, and mortality.
- Sorafenib and lenvatinib are approved in IRDTC for the treatment of locally unresectable disease and/or progressive metastatic disease, considering their positive impact on progression-free survival (PFS) and disease control. However, some patients develop resistance either at baseline or after starting these treatments.
- A literature search was conducted to identify the molecular resistance mechanisms described for these tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in IRDTC.
- Three studies reporting resistance to sorafenib and one to lenvatinib in IRDTC were identified.
- The resistance mechanisms identified were decreased expression of miR-124/506, increased TSP-1 and tumor pericyte-induced TGF- β expression, and *KRAS* and *TERT* mutations.

Introducción

La incidencia de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se ha incrementado debido a las estrategias actuales de detección, que permiten un diagnóstico más temprano. El CDT se origina en las células foliculares de la tiroides y se divide en carcinoma papilar (CPT) y carcinoma folicular (CFT). La mortalidad del CDT es baja, con 0,7 y 0,5 casos por cada 100 000 personas por año en mujeres y hombres, respectivamente (1); sin embargo, la mortalidad se incrementa en el contexto de enfermedad metastásica, con una mortalidad estimada a los 5 y 10 años del 65 % y 75 %, respectivamente (2). Si bien las metástasis a distancia se presentan en menos del 10 % de los pacientes con CDT, son más frecuentes en pacientes mayores de 55 años, con clasificación ATA de alto riesgo y con mutaciones *BRAF*^{V600E} y/o *TERT*

(3-4). Los pulmones (45 % de los casos) y el hueso (25 % de los casos) son los sitios más frecuentes de metástasis; además, en el 15 % de los casos puede encontrarse metástasis tanto en el pulmón como en el hueso (5). El cerebro, el hígado y la piel son sitios poco frecuentes de metástasis.

Alrededor del 5 %-15 % de los pacientes con CDT son considerados yodo-refractarios (6). En estos casos, el uso de ITK para el manejo de la enfermedad localmente agresiva y/o metastásica en progresión ha demostrado impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control de la enfermedad. Teniendo en cuenta la disponibilidad de terapias dirigidas a blancos terapéuticos como *BRAF* y *NTRK*, que han permitido en algunos casos usar yoduro 131 (¹³¹I) en pacientes previamente considerados yodo-refractarios, el concepto de yodo-refractoriedad

posiblemente requerirá una actualización futura en su definición (7).

Sorafenib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA, por sus siglas en inglés) en 2013 y por la *European Medicines Agency* (EMA, por sus siglas en inglés) en 2014 para el manejo del carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario (CDT-YR). Es un inhibidor de VEGFR1-3, RET, Raf-1, BRAF y PDGFR β (8). El estudio DECISION incluyó 417 pacientes (207 tratados con sorafenib y 210 con placebo) con CDT-YR localmente avanzado o metastásico en progresión. Sorafenib demostró una SLP superior a la del placebo, de 10,8 meses frente a 5,8 meses, respectivamente (HR: 0,59; IC 95 %; $p = 0,001$). El 12,2 % de los pacientes, de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, obtuvo respuesta parcial (RP), con una duración media de esta respuesta de 10,2 meses. El 74 % de los pacientes mantuvo enfermedad estable (EE) por más de 4 semanas, pero solo el 41,8 % de los pacientes sostuvo esta respuesta por más de 6 meses (9).

Lenvatinib fue aprobado por la EMA y la FDA en 2015 para el manejo de CDT-YR. Es un inhibidor de VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, c-kit y PDGFR α (8). En el estudio SELECT participaron 392 pacientes (261 tratados con lenvatinib y 131 con placebo) con CDT-YR en progresión. El grupo de lenvatinib tuvo una mediana de SLP de 18,3 meses con lenvatinib, comparado con 3,6 meses en el grupo de placebo (HR: 0,21; IC 95 %; $p < 0,001$). Cuatro pacientes (1,5 %) presentaron respuesta completa; el 63,2 %, respuesta parcial (RP); el 23 %, enfermedad estable (EE); y el 6,9 %, progresión de la enfermedad (10).

Cabozantinib fue aprobado por la FDA en 2021 para el manejo de CDT-YR. Es un inhibidor multiquinasa de VEGFR2, AXL, MET y RET que media el crecimiento y la angiogénesis tumoral. En el estudio COSMIC-311 participaron 187 pacientes con progresión posterior a una primera línea de tratamiento con sorafenib o lenvatinib (125 pacientes tratados con cabozantinib 60 mg al día y 62 con placebo). En el grupo de cabozantinib, la mediana de SLP fue de 11 meses, comparado con 1,9 meses en el grupo placebo (HR 0,22; IC 95 %; $p < 0,001$). Ningún paciente presentó respuesta completa; el 9 % presentó RP; el 61 %, EE (34 % durante más de 16 semanas); y el 6 %, progresión de la enfermedad (11).

Estos medicamentos representan una opción importante para el tratamiento de pacientes con CDT-YR irresecable o metastásico en progresión. Sin embargo, un porcentaje de pacientes no responde desde el inicio (13,8 % con sorafenib, 6,9 % con lenvatinib y 6 % con cabozantinib) o progresa aproximadamente entre 1 y 2 años posterior a presentar control de la enfermedad (9). Por esta razón, es importante conocer los mecanismos de resistencia a los ITK en CDT-YR.

Metodología

El objetivo principal es identificar los mecanismos moleculares descritos en la literatura sobre la resistencia a los ITK, en particular a sorafenib y lenvatinib, en el CDT-YR.

Se realizó una búsqueda en la literatura, incluyendo estudios en inglés y español, de cualquier tipo y publicados en los últimos 15 años. La estrategia PICO para la búsqueda fue: *thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid neoplasms AND sorafenib OR lenvatinib AND resistance OR non response OR failure therapeutic*. Los criterios de selección para la inclusión de los artículos fueron: estudios en pacientes con CDT, con uso de sorafenib o lenvatinib, con resistencia o no respuesta a estos tratamientos y con la identificación de un mecanismo molecular asociado. También se incluyeron estudios en modelos animales o a nivel celular que identificaran causas moleculares de resistencia a ITK en el cáncer de tiroides. Se consideró resistencia la progresión de la enfermedad, local o a distancia, definida por criterios RECIST, en cualquier momento posterior al inicio del tratamiento.

Dado que la evidencia sobre cabozantinib en el manejo de CDT-YR es reciente, no se incluyó este ITK entre los criterios de búsqueda. Se excluyeron los estudios con uso concomitante de quimioterapia u otras terapias sistémicas oncológicas distintas de los ITK ya mencionados. Los estudios relevantes seleccionados fueron extraídos de revistas científicas indexadas. La base de datos utilizada fue PubMed. Se realizó una búsqueda adicional en la literatura gris utilizando los mismos criterios, así como en las referencias bibliográficas de los artículos incluidos.

El presente artículo no presenta implicaciones éticas para su elaboración, por lo que no se requirió el aval de un comité de ética.

Resultados

Se realizó una búsqueda de la literatura, seleccionando tres artículos para resistencia a sorafenib y uno para resistencia a lenvatinib, los cuales se mencionan a continuación:

Wang *et al.* (12) analizaron el perfil de expresión genética en biopsias de 11 pacientes sensibles y 5 pacientes resistentes a sorafenib con CDT; sin embargo, en el artículo no se aclaran los criterios para definir cada uno de estos grupos. Adicionalmente, realizaron cultivos celulares de cada grupo para evaluar el mecanismo de resistencia *in vitro* y diseñaron modelos en ratones inoculados con células TC-07 (líneas celulares derivadas de pacientes sensibles a sorafenib) o TC-13 (líneas celulares derivadas de pacientes resistentes a sorafenib).

En la primera parte del estudio, los niveles de expresión de RAF y VEGFR, evidenciados por Western blot, y los niveles de mRNA de RAF y VEGFR por qRT-PCR no fueron diferentes entre las biopsias tumorales de los pacientes sensibles y aquellos resistentes a sorafenib.

En la segunda parte del estudio, se encontró disminución de miR-124-3p y miR-506-3p en el suero de ratones inoculados con células TC-13 resistentes a sorafenib y en los cultivos celulares TC-13. Por medio de un análisis informático, se identificó que estos miRNA están asociados con el control de *EZH2* (subunidad del complejo represor polycomb 2 con función en la regulación transcripcional) y se encontró, además, que la marca epigenética de trimetilación de la lisina 27 de la histona 3 (H3K27me3) estaba altamente representada en los cultivos TC-13, en comparación con TC-07, mientras que la marca epigenética de acetilación sobre la lisina 27 de la histona 3 (H3K27Ac) se encontraba disminuida. Diversos estudios han demostrado que *EZH2* es un regulador epigenético en el cáncer diferenciado de tiroides, promoviendo la proliferación, migración y progresión tumoral mediante el silenciamiento transcripcional mediado por H3K27me3 de genes

asociados con el ciclo celular y la diferenciación tiroidea (13).

Prete *et al.* (14) usaron líneas celulares de carcinoma de tiroides KTC1 (BRAF^{WT/V600E}), TPC1 (BRAF^{WT/WT}) y pericitos humanos (BRAF^{WT/WT}). Cada línea celular fue tratada con vemurafenib (inhibidor de BRAF^{V600E}), sorafenib o ambos. El secretoma, definido como las proteínas secretadas por los pericitos, fue extraído y usado para tratar a un grupo de células KTC1 y TPC1. Se diseñó un modelo animal en ratones, con inoculación de células KTC1 en la tiroides, y se evaluó a las 6 semanas la respuesta a vemurafenib, sorafenib o terapia combinada administrada durante 5 semanas. Se encontró mayor respuesta terapéutica en células tratadas con terapia combinada y con la mutación BRAF^{V600E}.

En los pericitos se observó aumento en la expresión de trombospodina 1 (TSP-1) posterior a la administración de vemurafenib (2,9 veces), sorafenib (1,6 veces) y terapia combinada (1,7 veces); los niveles de TGFβ disminuyeron un 17,8 % en los tratados con vemurafenib, no cambiaron con sorafenib y disminuyeron 27,3 % con la terapia combinada. La adición del secretoma de los pericitos a los modelos animales, independiente del tratamiento, incrementó los niveles de pERK1/2 (6,9 veces con vemurafenib, 4,5 veces con sorafenib y 4 veces con el tratamiento combinado), pAKT (11 veces con vemurafenib, 3,5 veces con sorafenib y 8,6 veces con el tratamiento combinado), pSMAD3 (1,2 veces con vemurafenib, 1,4 veces con sorafenib y 2 veces para el tratamiento combinado), TSP-1 (1,4 veces con vemurafenib, 1,9 veces con sorafenib y 1,9 veces con el tratamiento combinado) y pVEGFR2 (1,9 veces con vemurafenib, 1,6 veces con sorafenib y 1,1 veces con el tratamiento combinado) en células KTC1.

Por otro lado, el análisis inmunohistoquímico en los modelos animales encontró que sorafenib no inhibe la producción de TSP-1/TGFβ en las células tumorales, endoteliales y en los pericitos, pero sí disminuye los niveles de PDGFβ en los compartimentos endoteliales. La adición de SRI31277 (antagonista de TSP-1) disminuyó los niveles de TGFβ1, lo que redujo el crecimiento celular. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a vemurafenib y sorafenib en el carcinoma de

tiroides puede estar mediada por el microambiente tumoral, en el que los pericitos aumentan la producción de TSP-1/TGF- β 1, promoviendo la supervivencia, la agresividad y el escape terapéutico, independientemente de la señalización MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos).

Isham *et al.* (15) investigaron la resistencia a pazopanib (inhibidor de VEGFR) y sorafenib, *in vitro* en células de CPT (BHP2-7) y en un modelo animal. Se realizaron cultivos de células BHP2-7 posteriores a la exposición continua a pazopanib, y se seleccionaron las colonias resistentes. Los ratones fueron inoculados con dos grupos de células: uno con BHP2-7 y otro con BHP2-7 resistentes a pazopanib. El análisis del ADN de las células BHP2-7 incluyó los genes asociados a la tumorigénesis en CDT (*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *PAX8*, *RET/PTC*). En las células BHP2-7 resistentes a pazopanib se identificó una mutación en *KRAS* localizada en el codón 13 (GCT > GTT), que genera un cambio de glicina por valina, lo que provoca una activación constitutiva de *KRAS*. Esta mutación solo se encontró en las células con resistencia a pazopanib. Teniendo en cuenta este patrón de resistencia y la posibilidad de resistencia cruzada a otros inhibidores de VEGFR, se evaluó en estas colonias con mutación en *KRAS*, resistentes a pazopanib, la respuesta a sunitinib y sorafenib, demostrando resistencia a sunitinib y una resistencia menor a sorafenib.

En lo que respecta al lenvatinib, en un estudio de Ohno *et al.* (16), se expusieron líneas celulares de cáncer papilar de tiroides (TPC-1) a lenvatinib y se consideraron resistentes (TPC-1/LR) aquellas que requirieron mayores dosis para lograr la inhibición (140 para las TPC-1/LR frente a 1 para las TPC-1). Las líneas celulares de TPC-1 y TPC/LR fueron inoculadas en ratones, a los que se les administró lenvatinib y/o lapatinib (inhibidor dual de tirosina-quinasa de los dominios intracelulares de EGFR [HER1] y HER2) por vía oral, y se midieron los diámetros tumorales, el volumen tumoral relativo y el cambio de peso corporal de los animales. Se demostró que las células TPC-1/LR presentan una fosforilación aumentada y sostenida del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), asociada con la activación de las vías de señalización posteriores ERK y AKT, en comparación con las células TPC-1. En los modelos murinos se demostró que el efecto

combinado de lenvatinib con lapatinib controla el crecimiento tumoral, posiblemente explicado por el efecto inhibitor de EGFR dado por lapatinib. Por otro lado, la exposición aguda a lenvatinib en las células TPC-1 incrementó la fosforilación de EGFR, lo que sugiere que la activación adaptativa del eje EGFR constituye un mecanismo central de resistencia adquirida a lenvatinib.

Aunque no forma parte de los criterios de búsqueda establecidos únicamente para CDT, se encontró un estudio que evaluó la resistencia adquirida a lenvatinib en cultivos de células de carcinoma anaplásico de tiroides expuestas a este ITK durante 72 días, y demostró mediante análisis transcriptómicos y proteómicos el aumento de la expresión de los genes/proteínas SNAIL y ZEB1, la activación de la proteína exportadora nuclear exportina 1 (XPO1) y la activación de las quinasas activadas por el efector p21 de RAC/RHO GTPasa (PAK), vías que se han relacionado con aumento de la sobrevivencia celular. Cuando se realizó la combinación de lenvatinib con inhibidores de XPO1 y PAK4, se evidenció una actividad antitumoral superior a la de lenvatinib en monoterapia, tanto *in vitro* como en xenoinjertos subcutáneos (17-18).

A continuación, en la figura 1, se mencionan los principales mecanismos de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en cáncer diferenciado de tiroides.

Discusión

El *Cancer Genome Atlas* (TCGA, por sus siglas en inglés) completó el análisis de 496 pacientes con CPT (19), encontrando que varias de las mutaciones se ubican en genes que codifican para proteínas con actividad quinasa, relacionadas con las vías MAPK o PI3K (fosfoinositol 3 quinasa). Estas vías inciden en el inicio, la progresión, la supervivencia y la agresividad de las células tumorales. El TCGA del CPT identificó mutaciones en *BRAF* en el 61,7 %, mutaciones en *RAS* en el 12,9 %, fusiones *RET* en el 6,8 % y fusiones *BRAF* en el 2,7 % de los casos. La mutación *BRAF*^{V600E} es la más frecuente en el CPT (45 %) y en el carcinoma anaplásico de tiroides (25 %) (20). Del 7 % al 40 % de los CPT presentan rearrreglos de *RET/PTC* (8, 21) y el 30 % de los CPT presentan fusiones *PAX8/PPAR γ* (13). El 92,3 % de los CPT tienen sobreexpresión de VEGF (8).

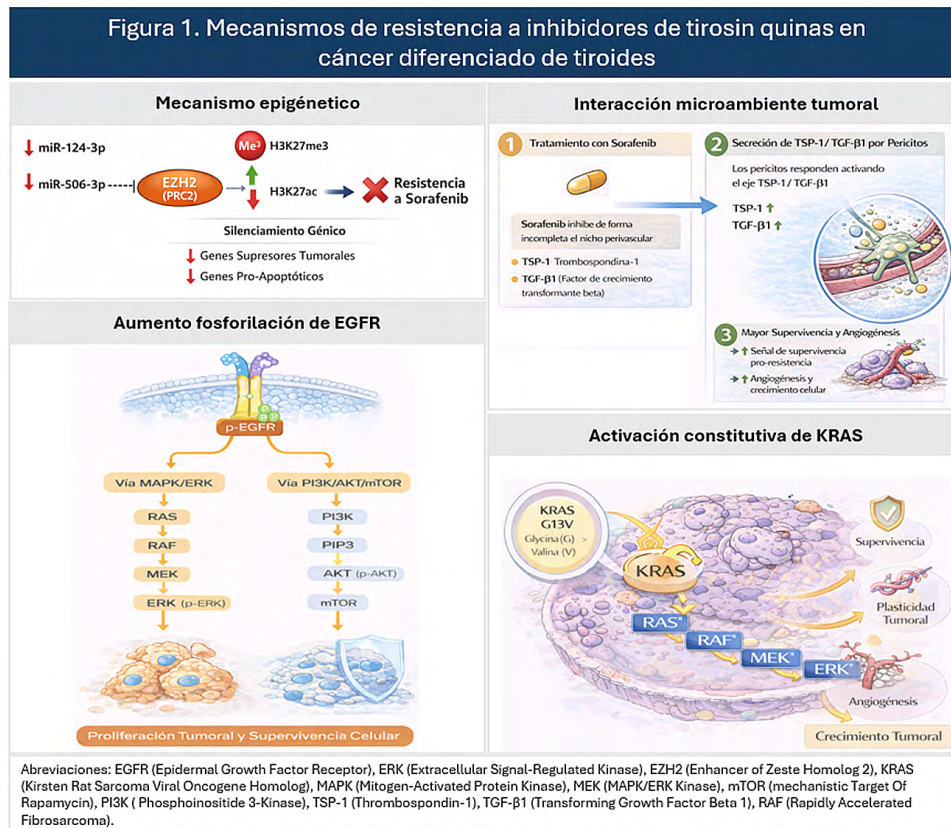


Figura 1. Mecanismos de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en cáncer diferenciado de tiroides

Fuente: elaboración propia.

Teniendo en cuenta el enfoque molecular del carcinoma diferenciado de tiroides, se encuentran dos grandes grupos: el grupo BRAF-like (siendo la mutación BRAF^{V600E} la más frecuente), caracterizado por la activación de la vía MAPK y presente con frecuencia en el CPT; y el grupo RAS-like, el cual muestra una mayor activación de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa, frecuente en el CFT (8).

BRAF^{V600E} es un regulador importante de MAPK y ERK1. Esta mutación está asociada con CDT-YR (OR: 3,6; IC 95 %: 1,74–7,46, $p < 0,01$), mayor recurrencia (HR: 1,48; IC 95 %: 1,11–1,96) y mortalidad (HR: 2,63; IC 95 %: 1,21–5,72) (11, 14–15), aunque un estudio retrospectivo no encontró asociación con estos desenlaces (22).

Las mutaciones en *TERT* en CDT están asociadas con la persistencia de la enfermedad (OR: 5,1; $p = 0,001$), mayor riesgo de metástasis a distancia

(OR: 5,36; $p < 0,001$), una mayor mortalidad (HR: 10,35; IC 95 %: 2,01–53,24, $p = 0,005$) y resistencia al yodo (OR: 9,84; IC 95 %: 3,6–26,89; $p < 0,01$) (20). Se han identificado en el 7,5 % de los CPT y el 29 % de los CFT (23).

Teniendo en cuenta las alteraciones moleculares en el cáncer de tiroides previamente mencionadas, los ITK en CDT-YR con enfermedad localmente avanzada y metastásica en progresión han demostrado un impacto positivo en la SLP y el control de la enfermedad. Sorafenib demostró una SLP superior a la del placebo, de 10,8 meses frente a 5,8 meses, con una RP de 10,2 meses y EE por más de 4 semanas, sosteniendo la respuesta por más de 6 meses (9). Por su parte, lenvatinib tuvo una mediana de SLP de 18,3 meses, comparado con 3,6 meses en el grupo placebo (10). En caso de progresión a estas moléculas, se cuenta en la

actualidad con el uso de cabozantinib como terapia de rescate (aunque aún no cuenta con registro INVIMA), con el que la mediana de SLP fue de 11 meses, comparado con 1,9 meses en el grupo placebo (11). Sin embargo, algunos pacientes tienen resistencia desde el inicio (innata) o durante el uso de estos medicamentos (adquirida), por lo cual es importante conocer los mecanismos de resistencia.

La alteración en la expresión de microARN, identificada en varios tipos de tumores, se ha asociado con la tumorigénesis. En CDT se han identificado alteraciones en miR-199b-5p, miR-214, miR146b-5p, 16 miR-129, miR-124-3p 18, miR-506-3p, miR-150-5p y miR-205. Wang *et al.* (12) encontraron una disminución de miR-124-3p y miR-506-3p en biopsias de pacientes con CDT resistentes a sorafenib. Estos microARN están asociados con el control de *EZH2*. El *EZH2* (*enhancer of zeste homolog 2*) es una subunidad del PRC2 (*Polycomb Repressive Complex 2*) y es conocido como un factor regulador de la modificación de histonas (regulador epigenético). Se encarga de promover la metilación de H3K27me3 y suprimir la acetilación de H3K27Ac. Diversos estudios han mostrado que EZH2, en el cáncer diferenciado de tiroides, actúa promoviendo la proliferación, migración y progresión tumoral (13), proyectando a EZH2 como un potencial blanco terapéutico.

Los pericitos forman parte del microambiente tumoral y son importantes para la maduración vascular. Además, secretan factores angiogénicos (PDGFRB y VEGF) y protegen a las células endoteliales tumorales de factores antiangiogénicos (14). TSP-1 es producida por las células estromales y tumorales, y regula la angiogénesis, la proliferación celular, la adhesión, la migración y la invasión. Además, activa al TGFβ, el cual es importante para la inducción de la transición epitelio-mesenquimal (EMT) (24). El aumento en la producción de TSP-1, como lo describieron Prete *et al.* (14), por los pericitos en ratones inoculados con células KTC1 expuestas a sorafenib representa un mecanismo de resistencia a sorafenib. Por lo tanto, los medicamentos que bloqueen esta

proteína podrían mejorar la efectividad de este medicamento.

Isham *et al.* (15) evaluaron la resistencia a pazopanib y sorafenib en células de CPT (BHP2-7) y en un modelo animal. Identificaron una mutación en KRAS que provoca activación constitutiva de la vía MAPK y resistencia completa a pazopanib. Sin embargo, para sorafenib existe una menor resistencia; esto puede estar relacionado con que se conserva el efecto inhibitorio sobre *BRAF*, ubicado abajo en la vía de señalización activada por *KRAS*. La activación de *KRAS* favorece la proliferación, la supervivencia tumoral, la desdiferenciación y la refractariedad al radioyodo en cáncer de tiroides (25), de manera independiente de VEGFR y RAF.

La activación del EGFR en el CPT se asocia con mayor proliferación, agresividad, migración y peor pronóstico, al activar vías de señalización como MAPK/ERK y PI3K/AKT (26). En el estudio de Ohno *et al.* (16), se demostró que las células resistentes a lenvatinib presentan una fosforilación aumentada y sostenida del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con la consecuente activación de las vías de señalización ERK y AKT. Asimismo, la exposición aguda a lenvatinib incrementó la fosforilación de EGFR en células de CPT no resistentes a lenvatinib, lo que sugiere una activación adaptativa del eje EGFR y posiblemente explica la resistencia adquirida a lenvatinib. La adición de inhibidores de EGFR puede convertirse en una alternativa terapéutica en estos casos.

Se han planteado otros mecanismos que pueden favorecer la resistencia a los ITK en CDT, involucrando a las células tiroideas troncales (27). Los mecanismos propuestos son: incremento en el eflujo del medicamento, activación de vías moleculares alternativas (p. ej., activación de la vía AKT), estimulación de la transición epitelio-mesenquimal (EMT), regulación de lncRNA (p. ej., incremento de *FOXD2-AS1*, *BANCR* y *NEAT1*, disminución de *PTCSC3*, un gen supresor de tumores) y generación de exosomas que contienen lncRNA como *MALAT1* y *linc-ROR*, así como marcadores de EMT como *SLUG* y *SOX2* (28), con efectos sobre EMT e incremento de la proliferación y la invasividad. NEAT1 ha sido asociado con la resistencia a sorafenib en hepatocarcinoma (29).

Otros mecanismos de resistencia a los ITK que podrían estar relacionados son:

- Mutaciones en los sitios de unión al ATP o en el sitio de unión del ITK: este tipo de mutaciones puede generar resistencia al sorafenib, dado que es un ITK tipo II que se une al bolsillo de ATP de la quinasa para inactivarla.
- Mutaciones activantes en vías de señalización corriente abajo de las inhibidas por estos medicamentos.
- Activación de otras vías asociadas con la proliferación celular (8, 19, 30–31), entre las que se han identificado en cáncer de tiroides las siguientes:
 - Activación de la vía NOTCH: disminución de *PRX1* (gen supresor de tumores) en células BCPAP y TPC1. Aumento de *NRARP*, asociado con la proliferación y la estabilización de las uniones de células endoteliales.
 - Vía TGFβ/*SMAD*: se han identificado mutaciones en *SMAD4* en CPT, que pueden contribuir al fenotipo invasor de las células tiroideas.
 - Señalización Hedgehog (SHH): se ha identificado inmunohistoquímica positiva para SHH y sus mediadores de señalización (*GLI1*, *PTCH* y *SMO*) en CPT. La ciclopamina (inhibidor de *SMO*) disminuyó la fosforilación de c-Met y GANT61 (inhibidor de *GLI1*) disminuyó la fosforilación de AKT.
 - Fusión *RET/PTC*: esta fusión aumenta la fosforilación de STAT1, lo que activa las vías oncogénicas mediadas por este factor de transcripción. Esta fusión puede activar la vía PI3K/AKT/mTOR, generando un escape al tratamiento con ITK.
 - Proteína de fusión *ALK*: las fusiones *ALK* se han encontrado en el 1–3 % de los CPT y están asociadas con la activación de las vías de señalización MAPK y PI3K. Mutaciones *EML4-ALK* han sido identificadas en CDT yodo-refractario.
- Fusiones *NTRK1*: han sido reportadas en el 2–3 % de los CPT esporádicos. La fusión *ETV6-NTRK6* ha sido asociada a la exposición a radiación.
- Mutaciones de PI3K y AKT: 0,8 % y 0,5 % de los pacientes con CPT presentan mutaciones en *AKT1* y *PIK3CA*, respectivamente. Estas mutaciones están asociadas a la progresión tumoral y la dediferenciación.
- Aumento en la expresión de receptores de tirosina quinasa en la superficie celular. En células con mutaciones en *BRAF* resistentes a los inhibidores de *BRAF*, se ha encontrado sobreexpresión de HER2 y HER3, lo que favorece la activación de MAPK y mTOR.
- Alteraciones en el microambiente tumoral (p. ej., fibroblastos asociados al tumor), que afectan el ingreso del fármaco.

En un estudio reciente, aún no publicado, presentado en el *International Thyroid Congress* (ITC, por sus siglas en inglés) en Brasil en junio de 2025, Kumari *et al.* muestran resultados prometedores de dasatinib, un inhibidor de BCR-ABL, y BAY-876, un inhibidor de GLUT1, en modelos celulares de cáncer tiroideo resistente a lenvatinib. Estos resultados requieren validación en modelos in vivo con grandes expectativas para la medicina traslacional (32).

Conclusiones

Los ITK son estrategias importantes para el manejo de pacientes con CDT yodo-refractario localmente irsecable y/o en progresión. La resistencia a estos fármacos puede estar mediada por la activación de otras vías moleculares (p. ej., NOTCH, Hedgehog y TGFβ), modificaciones epigenéticas (disminución de miR-124/506 y aumento de EZH2), activación constitutiva de vías no inhibidas por estos ITK (mutaciones en *KRAS*), mutaciones en *TERT* y mecanismos mediados por el microambiente tumoral (producción de TSP-1 y TGFβ por pericitos tumorales), entre otros. Sin embargo, se requiere contar con biomarcadores confiables y estudios con rigor metodológico que permitan un adecuado entendimiento de los

mecanismos de resistencia y, de esta manera, establecer la mejor estrategia en el uso de terapias combinadas en determinados tipos de pacientes.

Contribución de los autores

Andrés Flórez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original; Yesid Camilo Hurtado: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original, y Carlos Reverend: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original, revisión y edición del manuscrito.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la elaboración y publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

El presente artículo corresponde a una revisión de la literatura, por lo que no involucró la participación de seres humanos ni animales y no requirió la aprobación de un comité de ética.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Se utilizó la herramienta ChatGPT para la elaboración de la gráfica. No se utilizó IA para la elaboración del manuscrito.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirlaque MD, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *Eur J Cancer*. 2017;77:140–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.023>
- [2] Ruegger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):501–508. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-3-501>
- [3] Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1130–136. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4048>
- [4] Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6373–6379. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0987>
- [5] Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouilleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–2899. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
- [6] Faugeras L, Pirson AS, Donckier J, Michel L, Lemaire J, Vandervorst S, et al. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834017752853. <https://doi.org/10.1177/1758834017752853>
- [7] Petranović Ovčariček P, de Keizer B, Campennì A, Kreissl MC, Deandreis D, Tuncel M, et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer—is it time to change the definition in light of novel redifferentiation therapies? *Eur*

- J Nucl Med Mol Imaging. 2025;52(2):380–385. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06991-5>
- [8] Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;83:419–429. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.11.013>
- [9] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
- [10] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
- [11] Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1126–1138. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6)
- [12] Wang Z, Dai J, Yan J, Zhang Y, Yin Z. Targeting EZH2 as a novel therapeutic strategy for sorafenib-resistant thyroid carcinoma. *J Cell Mol Med.* 2019;23(7):4770–4778. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14365>
- [13] Xue L, Yan H, Chen Y, Zhang Q, Xie X, Ding X, et al. EZH2 upregulation by ER α induces proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1094. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6306-9>
- [14] Prete A, Lo AS, Sadow PM, Bhasin SS, Antonello ZA, Vodopivec DM, et al. Pericytes elicit resistance to vemurafenib and sorafenib therapy in thyroid carcinoma via the TSP-1/TGF β 1 axis. *Clin Cancer Res.* 2018;24(23):6078–6097. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0693>
- [15] Isham CR, Netzel BC, Bossou AR, Milosevic D, Cradic KW, Grebe SK, et al. Development and characterization of a differentiated thyroid cancer cell line resistant to VEGFR-targeted kinase inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E936–43. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2658>
- [16] Ohno K, Shibata T, Ito KI. Epidermal growth factor receptor activation confers resistance to lenvatinib in thyroid cancer cells. *Cancer Sci.* 2022;113(9):3193–3210. <https://doi.org/10.1111/cas.15465>
- [17] Hofmann MC, Kunnimalaiyaan M, Wang JR, Busaidy NL, Sherman SI, Lai SY, et al. Molecular mechanisms of resistance to kinase inhibitors and redifferentiation in thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2022;29(11):R173–R190. <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0129>
- [18] Khan HY, Ge J, Nagasaka M, Aboukameel A, Mpilla G, Muqbil I, et al. Targeting XPO1 and PAK4 in 8505C anaplastic thyroid cancer cells: putative implications for overcoming lenvatinib therapy resistance. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):237. <https://doi.org/10.3390/ijms21010237>
- [19] Giordano T. TCGA genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Abstr.* 2015;159(3):676–690. <https://doi.org/10.1530/endoabs.38.S6.3>
- [20] Luo Y, Jiang H, Xu W, Wang X, Ma B, Liao T, et al. Clinical, pathological, and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2020;10:549882. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.549882>
- [21] Santoro M, Melillo RM. Genetics: The genomic landscape of papillary thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(3):133–134. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.209>

- [22] Zoghalmi A, Roussel F, Sabourin JC, Kuhn JM, Marie JP, Dehesdin D, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: Predictive value for long-term prognosis and radioiodine sensitivity. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.01.004>
- [23] Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E754–765. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3734>
- [24] Nucera C, Porrello A, Antonello ZA, Mekel M, Nehs MA, Giordano TJ, et al. B-Raf(V600E) and thrombospondin-1 promote thyroid cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(23):10649–10654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004934107>
- [25] Weber M, Kersting D, Riemann B, Brandenburg T, Führer-Sakel D, Grünwald F, et al. Enhancing Radioiodine incorporation into radioiodine-refractory thyroid cancer with MAPK inhibition (ERRITI): A single-center prospective two-arm study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4194–4202. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0437>
- [26] Papanikolaou V, Kyrodimos E, Mastronikolis N, Asimakopoulos AD, Papanastasiou G, Tsiambas E, et al. Anti-EGFR/BRAF-Tyrosine kinase inhibitors in thyroid carcinoma. *Cancer Diagn Progn.* 2023;3(2):151–156. <https://doi.org/10.21873/cdp.10194>
- [27] Gianì F, Vella V, Tumino D, Malandrino P, Frasca F. The possible role of cancer stem cells in the resistance to kinase inhibitors of advanced thyroid cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2249. <https://doi.org/10.3390/cancers12082249>
- [28] Hardin H, Helein H, Meyer K, Robertson S, Zhang R, Zhong W, et al. Thyroid cancer stem-like cell exosomes: regulation of EMT via transfer of lncRNAs. *Lab Invest.* 2018;98(9):1133–1142. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0065-0>
- [29] Niu Y, Tang G, Wu X, Wu C. LncRNA NEAT1 modulates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma through regulating the miR-149-5p/AKT1 axis. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(4):194–203. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_4_20
- [30] Rashid FA, Mansoor Q, Tabassum S, Aziz H, Arfat WO, Naoum GE, et al. Signaling cascades in thyroid cancer: Increasing the armory of archers to hit bullseye. *J Cell Biochem.* 2018;119(5):3798–3808. <https://doi.org/10.1002/jcb.26620>
- [31] Jundi M, Thakur S, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer: A comprehensive review. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2104. <https://doi.org/10.3390/cancers12082104>
- [32] Kumari S, Zhu H. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling and inhibition of BCR/ABL tyrosine kinase and glucose uptake overcomes resistance to lenvatinib in thyroid cancer [poster]. *International Thyroid Congress;* 2025.