

Leczenie ukierunkowane chorych na zaawansowanego raka tarczycy

Ef시오 Puxeddu, Serena Romagnoli, Massimo Eugenio Dottorini

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 13-21.

CEL PRACY

Częstość występowania nowotworów tarczycy wykazuje tendencje wzrostowe. Najczęściej jest rozpoznawany zróżnicowany rak tarczycy cechujący się bardzo dobrym rokowaniem. Mimo to po pierwotnym leczeniu u 15% chorych na raka tarczycy stwierdza się przetrwałe lub nawrotowe ogniska nowotworu. Nieskuteczność standardowych metod leczenia chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami nieuchronnie prowadzi do zgonu. Sytuacja ta zaczyna się zmieniać dzięki wprowadzeniu leczenia o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Autorzy niniejszego artykułu skupiają się na zasadach działania nowych metod postępowania oraz na wynikach najnowszych badań klinicznych poświęconych inhibitorom kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitors, TKI) i innym lekom o ukierunkowanym działaniu, stosowanym u chorych na raka tarczycy.

OSTATNIE ODKRYCIA

Zrozumienie zjawisk molekularnych uczestniczących w progresji raka tarczycy umożliwiło opracowanie wielu leków, dla których działania punktami uchwytu są związki odgrywające kluczową rolę w angiogenezie i zachowaniu złośliwego fenotypu komórek nowotworowych. Obecnie dostępne są wyniki kilku badań I i II fazy oraz pojedynczego badania III fazy, oceniających skuteczność tych leków u chorych na zaawansowanego raka tarczycy.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że spośród ostatnio badanych leków istotną skuteczność wykazuje TKI sorafenib w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy oraz wandetanib i XL184 u chorych na raka rdzeniastego. Przydatność wymienionych leków zaczęto oceniać w badaniach klinicznych III fazy. Jeszcze bardziej zachęcająco przedstawiają się profile aktywności TKI drugiej generacji i wybiórczych inhibitorów kinazy. Pogłębienie wiedzy o punktach uchwytu działania różnych leków w połączeniu z określeniem profili molekularnych nowotworów umożliwi być może indywidualne dostosowywanie postępowania farmakogenomicznego.

SŁOWA KLUCZOWE

leki antyangiogenne, epigenetyka, leczenie ukierunkowane, rak tarczycy, inhibitory kinazy tyrozynowej

Dr Puxeddu,

Department of Internal Medicine,
University of Perugia
i Thyroid Cancer Multidisciplinary
Group of The Umbria
Regional Cancer Network,
Regional Hospital of Perugia,
Perugia, Włochy.

Dr Romagnoli,

Department of Internal Medicine,
University of Perugia
i Thyroid Cancer Multidisciplinary
Group of the Umbria Regional
Cancer Network,
Regional Hospital of Perugia,
Perugia, Włochy.

Dr Dottorini,

Thyroid Multidisciplinary Group
of the Umbria
Regional Cancer Network
i Nuclear Medicine Division
of the Regional
Hospital of Perugia,
Perugia, Włochy.

Adres do korespondencji:

Ef시오 Puxeddu, MD, PhD,
Dipartimento di Medicina Interna,
Universita degli Studi di Perugia,
Via E. dal Pozzo SNC, 06126
Perugia, Italy;
e-mail: ef시오.puxeddu@unipg.it

WPROWADZENIE

W krajach zachodnich rak tarczycy staje się jednym z częściej rozpoznawanych nowotworów. W Stanach Zjednoczonych w 2010 r. odnotowano 33 930 zachorowań u kobiet i 10 740 u mężczyzn, a także 1690 zgonów z powodu raka tarczycy (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_single/sect_01_table.01.pdf). Podana strona internetowa zawiera przewidywane na 2010 r. dane statystyczne dotyczące nowotworów w Stanach Zjednoczonych, w tym występowania najczęstszych nowotworów i umieralności z ich powodu. Od początku lat 80. ubiegłego stulecia odnotowuje się zwiększenie zachorowalności na raka tarczycy, której wskaźnik wzrósł z 2,4% rocznie w latach 1980-97 do 6,5% rocznie w latach 1997-2006. Wzrost częstości zachorowań dotyczy przede wszystkim raka brodawkowatego tarczycy (papillary thyroid carcinoma, PTC) i wiąże się nie tylko z postępem metod diagnostycznych, lecz również ze zmianami środowiskowymi. Świadczy o tym szybki wzrost rozpoznawania zarówno raków zaawansowanych, jak i wczesnych.^{1••}

Raki tarczycy wywodzą się z komórek pęcherzykowych lub z komórek C. Do pierwszej grupy należą takie typy histopatologiczne jak: PTC (około 80% raków tarczycy), rak pęcherzykowy tarczycy (follicular thyroid carcinoma, FTC, mniej niż 10%), słabo zróżnicowany rak tarczycy (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) (około 5%) oraz rak anaplastyczny tarczycy (anaplastic thyroid carcinoma, ATC, mniej niż 1%). Z komórek C powstaje rak rdzeniasty tarczycy (medullary thyroid carcinoma, MTC) stanowiący około 5% przypadków.

PTC i FTC tworzą grupę tak zwanych zróżnicowanych raków tarczycy (differentiated thyroid carcinoma, DTC), których komórki zachowują główne cechy tyreocytów, takie jak reaktywność na TSH, zdolność wychwytywania jodu i syntezy tyreoglobuliny, co odgrywa ważną rolę diagnostyczną i terapeutyczną. Najważniejszymi etapami leczenia chorych na DTC są operacja i następujące po niej stosowanie jodu promieniotwórczego oraz l-tyroksyny w dawkach hamujących wydzielanie TSH.^{2••} Takie postępowanie skutkuje uzyskaniem trwałego wyleczenia u ponad 85% chorych. Natomiast u pozostałych 10-15% chorych stwierdza się przetrwałe po leczeniu ogniska nowotworu lub dochodzi do nawrotów, umiejscowionych w obrębie szyi (75%) albo w narządach odległych (25%). Chorzy niewyleczeni lub z progresją wymagają dalszego leczenia, uwzględniającego kolejne zabiegi operacyjne i podawanie jodu ¹³¹I.^{2••} Inne metody, takie jak napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub chemioterapia systemowa, znajdują ograniczone zastosowanie. Opisywane 10-letnie odsetki przeżycia wynoszą 49-68% dla chorych z nawrotami miejscowymi i 25-42% dla chorych z przerzutami odległymi.³ W grupie chorych na nowotwory widoczne w badaniu FDG-PET i odporne na ¹³¹I rokowanie jest znacznie gorsze.⁴

Podstawową metodą leczenia chorych na MTC jest operacja,^{5••} której skuteczność jest limitowana zaawanso-

waniem miejscowym. Leczenie jodem promieniotwórczym chorych na MTC jest nieskuteczne, ponieważ komórki nowotworu nie posiadają zdolności wychwytywania jodu. Możliwości terapeutyczne innych metod, takich jak napromienianie wiązkami zewnętrznymi, chemioterapia lub stosowanie radioligandów, są ograniczone. Również w grupie chorych na MTC występowanie przerzutów odległych pogarsza rokowanie, a odsetki 5-letniego przeżycia swoistego dla nowotworu są mniejsze niż 50%.

Prawdopodobieństwo wyleczenia chorych na PDTC jest mniejsze w porównaniu z obserwowanym u chorych na DTC, ponieważ nowotwór ten cechuje bardziej agresywny i inwazyjny przebieg, a jednocześnie gorsza odpowiedź terapeutyczna na jod radioaktywny. Natomiast ATC jest jednym z najbardziej dynamicznie przebiegających nowotworów złośliwych, a wyleczenia należą do rzadkości.

Podsumowując, możliwości leczenia chorych na raka tarczycy zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami i niewrażliwego na jod promieniotwórczy są ograniczone. Sytuację tę może zmienić opracowanie i wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych metod leczenia o działaniu ukierunkowanym na kluczowe zaburzenia molekularne występujące w komórkach nowotworowych. Dotychczasowe obserwacje w tym zakresie są bardzo zachęcające.

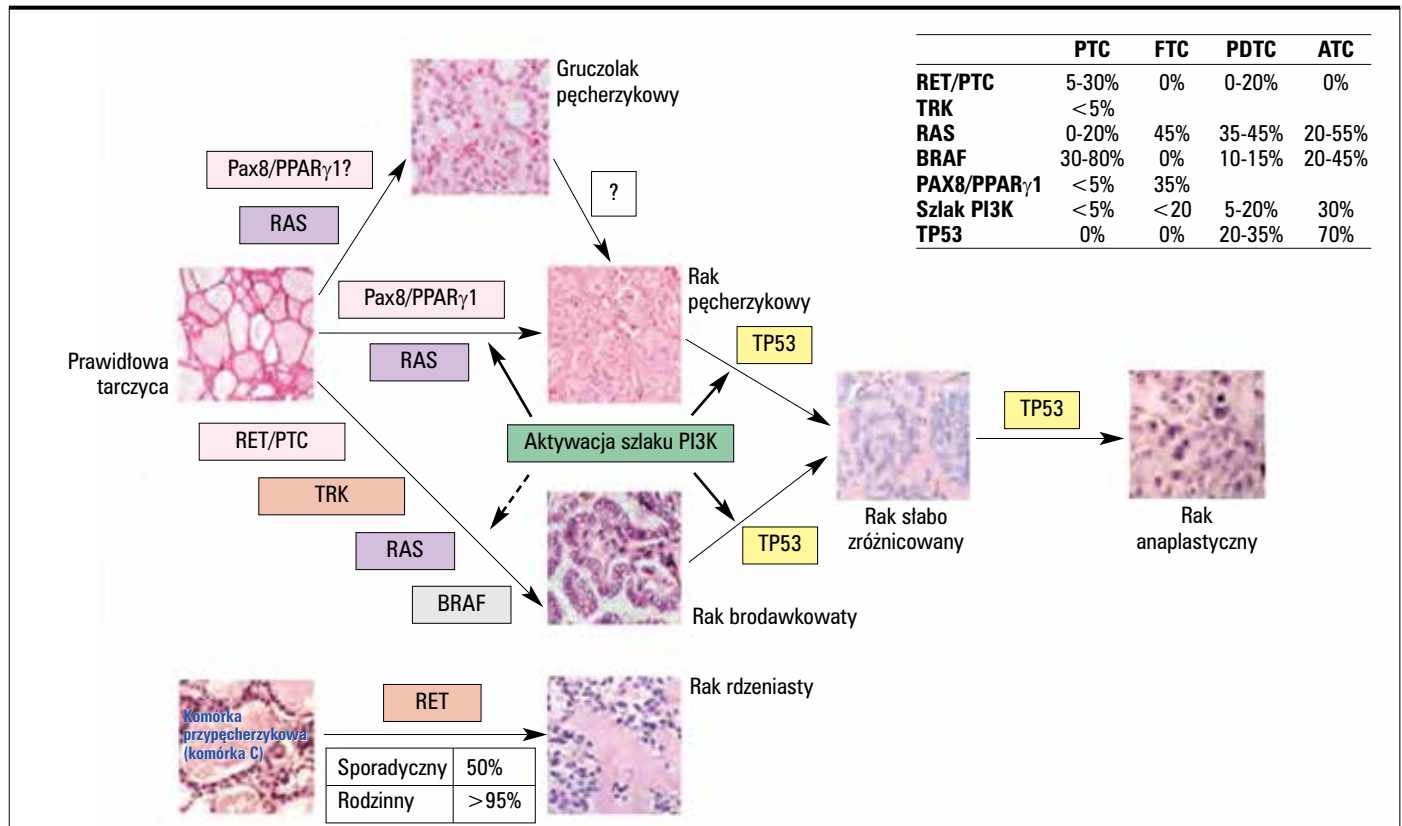
METODY ZABURZANIA FUNKCJI KOMÓRKI NOWOTWOROWEJ

Rozwój nowotworów u ludzi jest zwykle procesem wieloetapowym, zapoczątkowanym przez stopniowe nagromadzenie się mutacji oraz epigenetycznych zaburzeń w ekspresji wielu genów. Mimo złożoności zmian nabytych często wystarczy odwrócenie jednej lub kilku z nich, aby powstrzymać wzrost i przeżycie komórki nowotworowej. W celu podkreślenia wyraźnej zależności zdolności do zachowania fenotypu złośliwego przez niektóre nowotwory od jednego lub kilku genów wprowadzono pojęcie uzależnienia od onkogenu.⁶ Uzasadnia ono słuszność wykorzystania metod o działaniu ukierunkowanym molekularnie przeciw określonym zaburzeniom charakteryzującym dane komórki nowotworowe.

Inna strategia hamowania progresji nowotworu polega na ograniczaniu dopływu krwi na drodze hamowania angiogenezy.⁷ Powoduje to zmniejszenie dopływu tlenu i substancji odżywczych do komórek nowotworu oraz ograniczenie usuwania z nich produktów przemiany materii i CO₂, co ostatecznie prowadzi do upośledzenia ich rozplemu, a nawet ograniczenia możliwości przeżycia. Zjawiska te uzasadniają stosowanie metod ukierunkowanych przeciw komórkom śródbłonna.

Trzeba podkreślić, że swoisty stan uzależnienia od onkogenu nie zawsze udaje się rozpoznać i choć występuje on w określonym czasie lub stopniu zaawansowania nowotworu, skutek hamowania czynności danego onkogenu może zostać wyeliminowany pod wpływem mutacji innych genów oraz zaburzeń w innych szlakach przemian. Osiągnięcie remisji lub wyleczenia dzięki zastosowaniu po-

RYCINA



Klasyfikacja typów histopatologicznych raka tarczycy oraz zdarzeń genetycznych zachodzących podczas w jego rozwoju.

W procesach inicjacji i progresji PTC biorą udział rearanżacje *RET/PTC* i *TRK* oraz aktywujące mutacje *RAS*. Rearanżacje *PAX8-PPAR γ 1* oraz pobudzające mutacje *RAS* zachodzą w procesie powstawania gruczolaka pęcherzykowego lub FTC. Pobudzenie szlaku PI3K związane z aktywującymi mutacjami *PI3CA*, mutacjami utraty funkcji *PTEN* i aktywującymi mutacjami *AKT1*, odgrywa marginalną rolę w rozwoju PTC, nieco ważniejszą w rozwoju FTC oraz, wraz z mutacją utraty funkcji lub deregulacji *TP53*, kluczową rolę w utracie zdolności do różnicowania PTC i FTC oraz ich przemianie w PDTC i ATC. Natomiast mutacje aktywujące protoonkogenu *RET* uczestniczą w powstawaniu niemal wszystkich rodzinnych i części sporadycznych MTC. ATC – anaplastyczny rak tarczycy, FTC – pęcherzykowy rak tarczycy, MTC – rak rdzeniasty tarczycy, PDTC – słabo zróżnicowany rak tarczycy, PTC – brodawkowaty rak tarczycy, TRK – receptor kinazy tyrozynowej. ■ Receptor kinazy tyrozynowej, ■ białko G, □ kinaza sygnałowa, □ czynnik transkrypcyjny, ■ gen supresorowy nowotworu, ■ przełączniki szlaku PI3K: PI3KCA (kinaza sygnałowa), *PTEN* (gen supresorowy nowotworu) i *AKT1* (kinaza sygnałowa).

jedynczego leku o działaniu ukierunkowanym molekularnie wydaje się zatem mało prawdopodobne. Właściwsze wydaje się włączenie leczenia skojarzonego.⁶

CELE MOLEKULARNE W RAKU TARCZYCY

W komórkach raków tarczycy powszechnie występują zaburzenia genetyczne aktywujące czynniki pośredniczące w szlakach przewodzenia sygnałów. Należą do nich receptory kinazy tyrozynowej, takie jak RET i receptor kinazy tyrozynowej 1 dla neurotrofiny (neurotrophic tyrosine receptor kinase 1, NTRK1), białka G, w tym H-RAS, K-RAS i N-RAS, kinazy sygnałowe BRAF, PI3K i AKT1 oraz jądrowe czynniki transkrypcyjne, takie jak receptor γ 1 aktywowany proliferatorem peroksysomu (peroxisome proliferator-activated receptor γ 1, PPAR γ 1). Rzadziej obserwuje się występowanie mutacji

prowadzących do dezaktywacji (tzw. mutacje loss-of-function) genów supresorowych nowotworów, takich jak *TP53* i *PTEN*. Wydaje się, że wszystkie te mutacje stymulują rozwój lub progresję różnych typów histopatologicznych raków tarczycy⁸ (rycina).

W przeprowadzonym niedawno badaniu przeanalizowano profil mutacji zaawansowanych raków tarczycy pochodzenia pęcherzykowego, w tym pierwotnych PDTC i ATC, a także opornych na działanie jodu promieniotwórczego (radioactive iodine, RAI) i widocznych w badaniu FDG-PET przerzutów raka tarczycy.^{9**} Stwierdzono, że w pierwotnym PDTC mutacje *RAS* są częstsze niż mutacje *BRAF* (44 vs 12%), natomiast mutacje *BRAF* są częstsze niż mutacje *RAS* u chorych na PDTC z przerzutami ujawnionymi w FDG-PET (39 vs 13%), chorych na ATC (44 vs 23%) oraz u chorych na PTC z przerzutami opornymi na RAI (95%). Wśród chorych z widocznymi w FDG-PET zmianami

TABELA 1

Aktywność inhibitora kinazy wyrażona jako IC ₅₀ (w nmol/l) inhibitorów kinaz tyrozynowych ocenianych w raku tarczycy							
Lek	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	RET	RET/PTC	BRAF	Inne
Aksyty nib ¹⁷	1,2	0,25	0,29	–	–	–	PDGFRβ 2,5, c-KIT 1,7
E7080 ¹⁸	22	4,0	5,2	35	–	–	PDGFRβ 39, FGFR1 46
Motesanib ¹⁰	2,0	3,0	6,0	59	–	–	PDGFRβ 84, c-KIT 8,0
Pazopanib ²⁰	10,0	30	47	–	–	–	PDGFRβ 84, c-KIT 74
Sorafenib ²¹	–	90	20	47	50 ^a	22	PDGFRβ 47, c-KIT 68
Sunitynib ²²	2,0	9,0	17	41	224 ^a	–	PDGFRβ 2,0
Wandetanib ^{23,24}	–	40	110	130	100 ^a	–	EGFR 500
XL184 ²⁵	–	0,35	–	4,0	–	–	c-Met 1,8

IC₅₀ – połowa maksymalnego stężenia hamującego.

^aRET/PTC3.

opornymi na RAI w 16% przypadków stwierdzono mutację *AKT1_G49A*, natomiast niezależne od nich mutacje *PI3KCA* wykryto u 6% chorych na pierwotne PDTC, 6% chorych na ATC i 5% z widocznymi w FDG-PET zmianami opornymi na RAI. Nakładanie się mutacji *PI3KCA* i *AKT1* z mutacjami *BRAF* oraz ich nierównomierny rozkład w obrębie nowotworu występującego u tego samego chorego świadczą o roli aktywacji szlaku PI3K-AKT w progresji nowotworu.

Aktywacja mutacji punktowych *RET* zarówno zarodkowych, jak i somatycznych, towarzyszy rozwojowi MTC z komórek okołopęcherzykowych, tj. komórek C.¹⁰ Około 25% tych nowotworów występuje dziedzicznie, pozostałe zaś powstają sporadycznie. Zachorowania rodzinne występują w przebiegu zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN 2) związanego z genem *RET* i dziedziczonego w sposób autosomalny dominujący. MTC może być jedynym objawem zespołu lub współistnieje z innymi zmianami, takimi jak guz chromochłonny nadnercza, rozrost lub nowotwór przy-

tarczycy oraz nerwiaki. Natomiast w sporadycznym MTC nie obserwuje się mutacji zarodkowych *RET*, ale w około 50% tych raków występuje nabyta mutacja *RET* jako zdarzenie somatyczne w przebiegu inicjacji lub progresji nowotworu.¹¹

Inne zaburzenia molekularne obserwowane w nowotworach tarczycy uważa się za zdarzenia wtórne.³ W komórkach raka tarczycy stwierdzono nadekspresję receptorów kinazy tyrozynowej dla naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), czynnika wzrostu komórek wątrobowych (c-Met) oraz receptorów 1 i 2 czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR). Często występuje też nadekspresja ligandów dla tych receptorów. Angiogenezie nowotworu sprzyja zwłaszcza nadekspresja czynników proangiogennych, takich jak VEGF, na drodze interakcji tych ligandów ze swoistymi receptorami występującymi w komórkach śródbłonka.⁷

Równie częsta jest utrata możliwości różnicowania komórek nowotworu, powodująca niezdolność do wychwytywania ¹³¹I oraz gromadzenia go w DTC

TABELA 2

Wyniki badań klinicznych z użyciem inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy					
Lek	Typ badania	Liczba uczestników	Odpowiedź częściowa (%)	Wskaźnik kontroli choroby ^a	Przeżycie bez progresji nowotworu
Aksyty nib	II fazy ²⁶	60	30	68	NA
Motesanib	II fazy ²⁷	93	14	81	9,3 miesiąca
Pazopanib	II fazy ^{16,28*}	39	49		11,7 miesiąca
Sorafenib	II fazy ²⁹	30	23	76	19,6 miesiąca
	II fazy ^{30*}	41	15	71	15 miesięcy
	II fazy ^{31*}	PTC: 32	25	61	13,5 miesiąca
Sunitynib	II fazy ³²	31	13	81	NA
Wandetanib	II fazy (300 mg/24 h) ^{33*}	Wandetanib: 72, placebo: 73	8,3 (wandetanib) vs 5,5 (placebo)	56,9 (wandetanib) vs 42,5 (placebo)	lloraz zagrożeni: 0,63

DTC – zróżnicowany rak tarczycy, NA – brak danych, PR – odpowiedź częściowa. Wartość ilorazu zagrożeń <1 przemawia za korzystnym wpływem wandetanibu.

^aWskaźnik kontroli choroby: PR + stabilizacja nowotworu przez co najmniej pół roku.

TABELA 3

Wyniki badań klinicznych z użyciem inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na raka rdzeniastego tarczycy						
Lek	Typ badania	Liczba uczestników	Odpowiedzi częściowe	Wskaźnik kontroli choroby ^a	Przeżycie bez progresji nowotworu	
Aksyty nib	II fazy ²⁶	11	18%	45%	NA	
Motesanib	II fazy ^{34•}	91	2%	51%	11,2 miesiąca	
Sorafenib	II fazy ^{35•}	Sporadyczny MTC: 16	6%	62%	17,9 miesiąca	
Sunity nib	II fazy ^{36•}	25	35%	92%	PR: 10,9 miesiąca, stabilizacja nowotworu: 7,4 miesiąca	
Wandetanib	II fazy (300 mg/24 h) ^{37•}	30	20%	73%	27,9 miesiąca	
	II fazy (100 mg/24 h) ^{38•}	19	16%	68%	NA	
	III fazy (300 mg/24 h) ^{39••}	Wandetanib: 231, placebo: 100	Iloraz szans: 5,4	Iloraz szans: 2,6	Iloraz zagrożeń: 0,45	
XL184	I fazy ^{40•}	37	29%	68%	NA	

MTC – rak rdzeniasty tarczycy, NA – brak danych, PR – odpowiedź częściowa. Wartość ilorazu szans >1 przemawia za korzystnym wpływem wandetanibu. Wartość ilorazu zagrożeń <1 przemawia za korzystnym wpływem wandetanibu.

^aWskaźnik kontroli choroby: PR + stabilizacja nowotworu przez co najmniej pół roku.

z powodu zmniejszenia ekspresji symportera sodowo-jodkowego (natrium iodide symporter, NIS) oraz tyreoperoksydazy (thyreoperoxidase, TPO). Innym częstym zjawiskiem jest wyciszanie genów supresorowych lub białek regulatorowych cyklu komórkowego wpływających na przeżycie komórki, jej rozplam, naprawę, różnicowanie i apoptozę. Ważną rolę w hamowaniu ekspresji genu odgrywają hipermetylacja promotora genu oraz aktywacja deacetylazy histonowej (histone deacetylase, HDAC).^{12,13}

POSTĘPY W LECZENIU CHORYCH NA RAKA TARCZYCY DROBNOCZĄSTECZKOWYMI INHIBITORAMI KINAZY TYROZYNOWEJ

Wśród metod leczenia ukierunkowanego chorych na raka tarczycy największy postęp dotyczy inhibitorów kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor, TKI). Ich zastosowanie u chorych na zaawansowanego raka tarczycy uzasadniają omówione wyżej wyniki dowodzące zasadniczej roli onkogennych kinaz w zapoczątkowaniu i progresji tych nowotworów. Inhibitorami kinazy tyrozynowej, o których przydatności w leczeniu chorych na raka tarczycy zgromadzono najwięcej danych, są: aksyty nib, motesanib, sorafenib, sunity nib, wandetanib i XL184,¹⁴ należące do leków pierwszej generacji, a także leki drugiej generacji, takie jak E7080¹⁵ i pazopanib.¹⁶ Wszystkie wymienione leki należą do rodziny drobnocząsteczkowych TKI dostosowanych do kieszeni katalitycznej kinaz tyrozynowych i uniemożliwiają dostęp ATP na drodze hamowania kompetycyjnego. Ponieważ domeny katalityczne kinaz tyrozynowych są bardzo podobne, inhibitory drobnocząsteczkowe często mają charakter nieswoisty, co może nie tylko rozszerzać zakres hamowanych molekularnych punktów uchwytu, lecz również odpowiadać za wystąpienie działań niepo-

żądanych, często nasilonych, w wyniku wpływu nie tylko na cele terapeutyczne.

W tabeli 1 przedstawiono pokrótce cechy działania hamującego wszystkich tych TKI,¹⁷⁻²⁵ natomiast w tabelach 2 i 3 podsumowano wyniki najważniejszych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych odpowiednio na DTC^{16,26,27,28•,29,30•,31•,32,33•} i MTC.^{26,34•-38•,39••,40•} Wśród analizowanych leków najskuteczniejsze okazały się sorafenib, wandetanib i XL184, które jako pierwsze zostały wykorzystane w badaniach klinicznych III fazy, oceniających ich przydatność u chorych na DTC i MTC. U chorych na DTC odporne na leczenie uzyskano również dobre wyniki po zastosowaniu TKI drugiej generacji, pazopanibu. Kolejna część artykułu zawiera podsumowanie wyników badań klinicznych, w których wykorzystano omawiane leki. Dostępne dane kliniczne dotyczące aksyty nibu, motesanibu i sunity nibu przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Sorafenib został zarejestrowany przez Food and Drug Administration i inne instytucje rejestrujące na świecie do leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego i chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Skuteczność sorafenibu u chorych na zaawansowanego raka tarczycy wywodzącego się z komórek pęcherzykowych oceniano przede wszystkim w trzech otwartych badaniach II fazy.^{29,30•,31•} Wykazano jego rzeczywistą aktywność wobec tego nowotworu, bowiem odpowiedź częściową (partial response, PR) uzyskano u 15-25% leczonych, a stabilizację u dalszych 34-56%. Mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) wyniosła 13,5-19,6 miesiąca. Sorafenib okazał się skuteczniejszy u chorych na PTC niż u chorych na PDTCT. Korzystniejsze wyniki leczenia obserwowano także u chorych z przerzutami do płuc w porównaniu do chorych z przerzutami do kości. Nie obserwowano nato-

miast wpływu sorafenibu na wychwytywanie^{131I}. Stężenie tyreoglobuliny zmniejszało się szybko i korelowało z odpowiedzią w badaniach obrazowych. Rozpoczęto nabór uczestników do badania rejestracyjnego. Jest to randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu w porównaniu z placebo u chorych na DTC opornego na RAI, zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. Korzystne wyniki dotychczasowych badań klinicznych II fazy pozwoliły już na sformułowanie pewnych wytycznych (tj. NCCN Guidelines in Oncology i ATA Management Guidelines dla chorych z guzkami tarczycy i DTC^{2•,41•}), sugerujących możliwość wykorzystywania drobnocząsteczkowych TKI w leczeniu chorych na opornego na RAI, ulegającego progresji raka tarczycy z przerzutami, którzy nie mogą lub nie chcą uczestniczyć w badaniach klinicznych.

Przedstawione dane skłoniły niektórych onkologów do stosowania TKI (zwłaszcza sorafenibu i sunitynibu) u chorych na zaawansowanego raka tarczycy, mimo że leki te nie są jeszcze zarejestrowane do zastosowania z powodu takiego wskazania. Ostatnio autorzy z M.D. Anderson Cancer Center Group opublikowali wyniki leczenia chorych na ulegającego progresji DTC z przerzutami. U 13 z nich zastosowano sorafenib, a u 2 sunitynib.^{42•} U większości uczestników obserwowano PR (20%) lub stabilizację nowotworu (60%), a mediana czasu PFS wyniosła 19 miesięcy, mimo progresji choroby (progression of disease, PD) stwierdzonej w chwili włączenia do badania. Odpowiedzi były najczęściej obserwowane u chorych z przerzutami do płuc, w przeciwieństwie do chorych z przerzutami w węzłach chłonnych. Z kolei u chorych z przerzutami do opłucnej i chorych z nienapromienianymi wcześniej przerzutami do kości zwykle obserwowano PD. Potwierdza to swista dla tkanek odpowiedź na leczenie.

U chorych na DTC opornego na RAI, u których nastąpiła progresja nowotworu, próbowano stosować skojarzenie sorafenibu z ewerolimusem, dla którego punktem uchwytu jest mTOR. Postępowanie to uzasadniano znaczeniem aktywacji szlaku przemian PI3K-AKT w rozwoju DTC.⁴³

Wandetanib stosowano w dwóch badaniach interwencyjnych II fazy (w dawkach wynoszących odpowiednio 300 i 100 mg/24 h), w których uczestniczyli chorzy na uwarunkowanego rodzinnie MTC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami.^{37•,38•} W pierwszym z nich podawano maksymalną dawkę tolerowaną leku. Uzyskanie PR potwierdzono u 20% chorych, a stabilizację nowotworu trwającą co najmniej 24 tygodnie u dalszych 53%. Kilku chorych wymagało zmniejszenia dawki leku z uwagi na działania niepożądane. Podczas drugiego z badań zastosowano początkowo mniejszą dawkę wandetanibu. PR obserwowano u 16% chorych, a stabilizację nowotworu trwającą co najmniej 24 tygodnie u dalszych 52%. Wyniki te świadczą o utrzymywaniu się przeciwnowotworowego działania wandetanibu

stosowanego w mniejszej dawce. W pierwszym z omawianych badań mediana czasu PFS przekroczyła 27 miesięcy. Zakończono międzynarodowe randomizowane wieloośrodkowe badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano skuteczność wandetanibu u chorych na niekwalifikującego się do resekcji MTC, zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. Do badania włączono 331 chorych. Osiągnięto w nim główny punkt końcowy, którym było znamienne wydłużenie PFS w grupie wandetanibu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (iloraz zagrożeń 0,45, 95% przedział ufności [PU] 0,30-0,69, $p=0,0001$).^{39••}

Skuteczność wandetanibu oceniano też w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu II fazy z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo. Uczestniczyło w nim 145 chorych na niekwalifikującego się do resekcji DTC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami. Zarówno odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (8,3 vs 5,5%), jak i odsetek chorych, u których osiągnięto stabilizację nowotworu (56,9 vs 42,5%), były większe w grupie wandetanibu niż w grupie placebo, ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. W przeciwieństwie do tego w grupie wandetanibu obserwowano znamienne statystycznie wydłużenie PFS (iloraz zagrożeń 0,63, 95% PU 0,43-0,92, jednostronna wartość $p=0,008$, dwustronna 0,017).^{33•}

Przydatność XL184 oceniano w badaniu I fazy, którego celem było ustalenie tolerowanej dawki leku.^{40•} Uczestniczyli w nim chorzy z różnych ośrodków, w tym 37 chorych na MTC. U niemal wszystkich chorych na MTC stwierdzono zmniejszenie się masy nowotworu, a u 29% z nich potwierdzono PR.

Zachęcające wyniki stosowania XL184 u chorych na MTC, uzyskane w badaniu I fazy, są prawdopodobnie skutkiem szczególnego zakresu hamowanych przez lek punktów uchwytu (tab. 1), m.in. c-Met.^{44•} Obserwacje te przyczyniły się do rozpoczęcia rejestracyjnego randomizowanego badania III fazy z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo. Ma ono na celu określenie skuteczności leku u chorych na niekwalifikującego się do resekcji MTC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami.

Ostatnio przeprowadzono też badanie II fazy dotyczące oceny skuteczności pazopanibu, TKI drugiej generacji ukierunkowanego na wiele punktów uchwytu. Uczestniczyło w nim 37 chorych na szybko postępującego opornego na RAI DTC z przerzutami. Stwierdzono duży odsetek potwierdzonych PR (48,6%), a całkowita mediana czasu PFS wyniosła około 11,7 miesiąca. Dane te wskazują, że nowe leki mogą być skuteczniejsze niż TKI pierwszej generacji. Co ciekawe, maksymalne stężenie pazopanibu w osoczu w trakcie pierwszego kursu leczenia znamienne korelowało z uzyskaniem odpowiedzi w badaniach obrazowych, co jednoznacznie przemawia za tym, że uzyskanie właściwego stężenia leku we krwi może warunkować jego skuteczność.^{16,28•}

Stosowanie każdego z omówionych leków powodowało istotne wczesne i późne działania niepożądane. Nasilenie większości z nich było wprawdzie 1 lub 2 stopnia, ale u około jednej trzeciej chorych wystąpiły działania niepożądane 3 lub 4 stopnia i wymagali oni zmniejszenia dawki leku, przerwania jego podawania na pewien czas lub zaprzestania leczenia. Obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie tętnicze, wysypka skórna, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, zespół ręka-stopą, zapalenie błon śluzowych, zahamowanie czynności szpiku kostnego, wydłużenie odstępu Q-T, biegunka, zaburzenia wchłaniania, zapalenie trzustki oraz zapalenie wątroby. Ponadto niektóre z tych leków (sunitynib i motesanib) zwiększały zapotrzebowanie na l-tyrosynę u części chorych z niedoczynnością tarczycy.^{45•}

INNE METODY LECZENIA UKIERUNKOWANEGO

Kolejną strategią hamującą progresję nowotworu i powodującą mniej działań niepożądanych może być stosowanie wybiórczych inhibitorów kinaz o działaniu ukierunkowanym przeciw kluczowym szlakom przewodzenia sygnałów. Należą do nich opracowane niedawno wybiórcze i silne inhibitory BRAF-V600E, PLX4032 i PLX4720. Niedawno przeprowadzono wieloosrodkowe badanie I fazy oceniające wyniki podawania PLX4032 z eskalacją dawki w grupie 55 chorych (w tym u 49 na czerniaka i 3 na PTC), po którym nastąpiła faza rozszerzona doświadczenia (z udziałem dodatkowych 32 chorych na czerniaka, wśród których u wszystkich występowała mutacja BRAF-V600E). U większości chorych obserwowano całkowitą lub częściową regresję nowotworu. Odpowiedź terapeutyczną uzyskano w wszystkich trzech chorych na PTC. U jednego z nich regresja nowotworu utrzymywała się przez 8 miesięcy (a przeżycie bez progresji nowotworu wyniosło rok), zaś u pozostałych dwóch chorych stwierdzono stabilizację trwającą odpowiednio 11 i 13 miesięcy. Poważnymi działaniami niepożądanymi 2 lub 3 stopnia były wysypka, zmęczenie i bóle stawów.^{46••}

Na podobnych przesłankach opiera się stosowanie swoistych inhibitorów kinazy białkowej MEK-1/2 aktywowanej mitogenem. W badaniach *in vitro* wykazano zależność od MEK linii komórkowych raka tarczycy powstałego w wyniku mutacji RAS i BRAF.⁴⁷ Niedawno przeprowadzono badanie II fazy leku AZD6244 o działaniu ukierunkowanym przeciw MEK. W grupie 32 chorych nadających się do oceny PR stwierdzono u jednego (3%), stabilizację nowotworu u 21 (66%), a PD u 10 (31%) Mediana czasu PFS wyniosła 54 tygodnie, a lek był dobrze tolerowany.^{48•}

W wielu procesach zachodzących w komórce ważną rolę odgrywa rozpad białek zachodzący za pośrednictwem ubiquityny. Procesami tymi są obrót oraz kontrola jakości białek, cykl komórkowy i apoptoza oraz transkrypcja i przekazywanie sygnałów komórkowych. System ubiquitynowo-proteasomowy jest zatem budzącym duże zainte-

resowanie punktem uchwytu działań terapeutycznych. W badaniu I fazy oceniano skuteczność skojarzenia TKI sunitynibu z inhibitorem proteasomu bortezomibem u siedmiu chorych na nowotwór tarczycy oporny na leczenie (u dwóch był to MTC, u trzech PTC, a u dwóch kolejnych rak z komórek Hurthle'a). Wśród sześciu chorych nadających się do oceny u dwóch (33%) stwierdzono PR, a u czterech (66%) stabilizację nowotworu, zaś mediana czasu PFS wyniosła rok. Potwierdzenie większej skuteczności takiej strategii leczenia skojarzonego i wydłużenia czasu, po jakim pojawia się oporność na nie, wymaga jednak przeprowadzenia randomizowanego badania porównującego je z monoterapią sunitynibem.⁴⁹

Farnelizacja RAS zwalnia potranslacyjną modyfikację RAS i jest niezbędna dla jego aktywności onkogennej. Można zakładać, że łączne zastosowanie inhibitora farnelizacji RAS i inhibitora kinazy RAF wywoła synergistyczne i addytywne hamowanie przekazywania sygnałów szlaku RAS-RAF-MEK-ERK i nie dopuści do indukowanej inhibitory BRAF aktywacji szlaku MAPK na drodze tworzenia heterodimerów BRAF-CRAF w nowotworach z prawidłowym genem BRAF i onkogennym RAS.^{50••} Przydatność skojarzenia tipifarnibu (inhibitora transferazy farnesylu) z sorafenibem oceniano w badaniu I fazy, przeprowadzonym z udziałem chorych na zaawansowanego raka tarczycy, w tym ośmiu chorych na MTC, pięciu na PTC, jednego na FTC i jednego na ATC. Co ciekawe, u chorych na MTC będących nosicielami mutacji kinazy RET uzyskano PR ($n=3$) lub stabilizację nowotworu ($n=3$) utrzymującą się 12-26 miesięcy. Stabilizację nowotworu, utrzymującą się 18-27 miesięcy lub dłużej, stwierdzono też u czterech chorych na PTC.^{51••}

U chorych na odporne na RAI raki tarczycy o utkaniu innym niż MTC podejmowano różne próby zwiększenia ekspresji NIS za pomocą leków usprawniających różnicowanie komórek. Stwierdzono, że analogi kwasu retinoidowego wzbudzają wychwytywanie ¹³¹I zaledwie u niewielu chorych i nie wpływają bezpośrednio na wzrost nowotworu.⁵² Nieco później podjęto badania kliniczne o podobnym założeniu, podczas których wykorzystywano inhibitory HDAC i agonistów PPAR γ . W badaniu II fazy stosowano inhibitor HDAC depsyptyd (romidepsynę lub FK228), podawany dożylnie w dniach 1, 8 i 15 co 28 dni. Odtworzenie wrażliwości na działanie RAI udokumentowano u dwóch spośród 20 chorych, ale nawet po leczeniu ¹³¹I nie obserwowano ani jednej obiektywnej odpowiedzi terapeutycznej. Ponadto badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na rezygnację z naboru kolejnych uczestników po nieoczekiwanym wystąpieniu działania niepożądanego 5 stopnia (nagły zgon z powodu kardiotoksyczności).⁵³ Wyniki te było podobne do uzyskanych w badaniu I fazy, podczas którego depsyptyd podawano według nowego schematu, tj. w dniach 1, 3 i 5 co 28 dni.⁵⁴ W tej samej grupie chorych stwierdzono natomiast całkowitą nieskuteczność inhibitora HDAC, worynostatu.⁵⁵ W badaniu II fazy, którego uczestników leczono doustnie rozylgazonem, obserwowano przywró-

cenie wychwytywania ^{131}I u pięciu spośród 20 chorych (u czterech w obrębie szyi i jednego w obrębie miednicy) oraz zmniejszenie stężenia tyreoglobuliny u trzech chorych, ale ponownie nie uzyskano żadnej odpowiedzi obiektywnej.⁵⁶ Podsumowując, żaden z omówionych leków nie wykazał zachęcającej skuteczności, przynajmniej w monoterapii. Trwają badania oceniające ich skuteczność w leczeniu skojarzonym.

Fosbretabulin (CA4P) jest niewielką cząsteczką wiążącą się odwracalnie z tubuliną, co zaburza unaczynienie nowotworu. Wykazuje aktywność przeciwnowotworową wobec linii komórkowych i przeszczepów obcogatunkowych ATC, a skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania wykazano w badaniach klinicznych I i II fazy. Podczas badania II fazy 26 chorym na ATC fosbretabulin podawano dożylnie jako pojedynczy lek (w dawce 45 mg/m²) w dniach 1, 8 i 15 kursu trwającego 28 dni. Mediana czasu przeżycia wyniosła 4,7 miesiąca, przy czym 34% chorych przeżyło pół roku, a 23% rok. Mediana czasu trwania stabilizacji nowotworu u siedmiu chorych wyniosła 12,3 miesiąca (zakres 4,4-37,9 miesiąca). Nie odnotowano jednak żadnej odpowiedzi obiektywnej.⁵⁷ W badaniu II/III fazy oceniano skojarzone leczenie chorych na ATC fosbretabulinem, karboplatiną i paklitaksellem. Wstępne wyniki przedstawiono w formie wystąpienia ustnego w trakcie 14 International Thyroid Congress.⁵⁹ Było to wielośrodkowe otwarte badanie, podczas którego 80 chorych na potwierdzonego histopatologicznie ACT przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy leczonej 6 kursami karboplatyny i paklitakselu w skojarzeniu z CA4P (grupa badana) lub wyłącznie (grupa kontrolna). Po sześciu kursach leczenia chorzy z grupy CA4P, u których nie nastąpiła progresja nowotworu, mogli nadal otrzymywać ten lek do czasu rozpoznania progresji. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 5,1 miesiąca w ramieniu CA4P w porównaniu z 4,1 miesiąca w grupie kontrolnej (iloraz zagrożeń 0,71). Po pół roku i po roku przeżycie wyniosło odpowiednio 48 vs 37% i 23 vs 9%. Wśród chorych w wieku poniżej 60 lat przeżycie całkowite było znacząco dłuższe (10,9 vs 3,1 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,38). Dane te wskazują, że dodanie fosbretabulinu do chemioterapii złożonej z karboplatyny i paklitakselu poprawia przeżycie chorych na ATC, zwłaszcza w młodszym wieku.

Trwają badania oceniające przydatność wielu innych TKI, leków antyangiogennych i cząsteczek wpływających na modyfikacje epigenetyczne nowotworów u chorych na raki tarczycy. Ich wyniki nie są jeszcze dostępne, ale wkrótce powinny zostać przedstawione. Więcej informacji na ten temat zawarto na stronie internetowej ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>).

PODSUMOWANIE

Leczenie chorych na zaawansowane raki tarczycy nadal stanowi problem. Większość chorych na raka zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami, uznanego

za niekwalifikujący się do resekcji lub nieodpowiadającego na leczenie jodem promieniotwórczym, umiera. Nadzieję na zmianę tej sytuacji stwarza wprowadzanie leków o działaniu ukierunkowanym, a zwłaszcza TKI. Po ich zastosowaniu u znacznego odsetka chorych po raz pierwszy uzyskano zmniejszenie masy nowotworu lub długotrwałą stabilizację, nawet jeśli leczenie włączano w fazie dynamicznej progresji. Trzeba jednak dodać, że po zastosowaniu żadnego z tych leków nie wykazano wyraźnej poprawy przeżycia całkowitego i żaden z nich nie został dotąd zarejestrowany do leczenia chorych na raka tarczycy.

Ważne punkty uchwytu działania TKI, na których opiera się ich działanie przeciwnowotworowe, pozostają w dużej mierze nieznane, a dobór leków opiera się na podtypie histologicznym nowotworu, trwających badaniach klinicznych lub dostępności leków (np. sorafenibu i sunitynibu) zarejestrowanych w przypadku innych nowotworów. Wydaje się, że przeciwnowotworowe działanie wielu leków opiera się na hamowaniu podtypu VEGFR2 i przez to powstrzymywaniu angiogenezy, choć ich skuteczność może się zwiększać dzięki wpływowi na inne punkty uchwytu w komórce nowotworowej (np. wpływowi sorafenibu na BRAF, wandetanibu na RET lub XL184 na RET i c-MET). Lepsze poznanie punktów uchwytu działania poszczególnych TKI w połączeniu z profilowaniem molekularnym nowotworów pozwolą na skojarzenie patofizjologii molekularnej z mechanizmem działania leku tak, aby możliwe było jego stosowanie w wybranej grupie chorych, co pozwoli na osiągnięcie oczekiwanych wyników leczenia.⁵⁹

Ostatnio udowodniono, że wybiórcze inhibitory kinaz, np. działające przeciw BRAF-V600E, są również skuteczne u chorych na nowotwory z mutacją onkogenu BRAF, m.in. na PTC. Potwierdza to słuszność poglądu, że opracowanie wybranych inhibitorów kinaz i ich zastosowanie w praktyce klinicznej mogą być kolejną ścieżką, którą warto podążać.

Natomiast badania kliniczne przeprowadzone z użyciem modyfikatorów zaburzeń epigenetycznych nie przyniosły spodziewanych rezultatów. Badaniom klinicznym trzeba poddać więcej cząsteczek należących do tej grupy i cechujących się mniejszą toksycznością, które oceniano już w doświadczeniach przedklinicznych. Rozwinięcia wymagają też strategie leczenia skojarzonego.

Ważną rolę odgrywa również dobór chorych. Kandydaci do leczenia ukierunkowanego wymagają starannego scharakteryzowania wszystkich uwzględnianych aktualnie klinicznych czynników rokowniczych, takich jak wiek, stopień sprawności, utkanie histopatologiczne nowotworu, jego zakres i umiejscowienie, a także dynamika progresji. Ostatni z tych parametrów jest ważny, ponieważ DTC i MTC z przerzutami u wielu chorych mogą przebiegać stabilnie i bezobjawowo przez długi czas, zaś korzyści odnoszone przez nich dzięki zastosowaniu nowych metod leczenia mogą

być mniejsze od nasilenia działań niepożądanych leków.^{59••} Idealnymi kandydatami do systemowego leczenia o działaniu ukierunkowanym wydają się chorzy w dobrym lub akceptowalnym stopniu sprawności, z przewidywanym wystarczająco długim przeżyciem i udokumentowaną radiologicznie dynamiczną progresją nowotworu.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Pani Katherine Brandt Tonato za pomoc wydawniczą.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Ward EM, Jemal A, Chen A. Increasing incidence of thyroid cancer: is diagnostic scrutiny the sole explanation? *Future Oncol* 2010;6:185–188.
- Komentarz redakcyjny podsumowujący dowody świadczące, że staranniejsza diagnostyka nie jest jedynym wytłumaczeniem obserwowanego zwiększenia częstości rozpoznawania raka tarczycy w ostatnim 30-leciu. Najważniejszym dowodem znaczenia wpływów środowiskowych jest niemal równo wzrastająca częstość rozpoznawania nowotworów we wczesnym i późnym stopniu zaawansowania.
- 2 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–1214.
- Uaktualnione wytyczne postępowania u chorych na DTC zaproponowane przez grupę roboczą American Thyroid Association. Ścisłe oparte na dowodach naukowych, gdy tylko to możliwe, poruszają każde zagadnienie, od diagnostyki po leczenie i obserwację.
- 3 Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:148–156.
- 4 Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498–505.
- 5 Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565–612.
- Pierwsze opublikowane wszechstronne wytyczne postępowania u chorych na MTC zaproponowane przez grupę roboczą American Thyroid Association. Podobnie jak wytyczne dla DTC, są one oparte na dowodach naukowych, gdy tylko to możliwe, a także poruszają wszelkie zagadnienia dotyczące postępowania z chorymi.
- 6 Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res* 2008;68:3077–3080.
- 7 Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967–974.
- 8 Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol* 2008;21:S37–S43.
- 9 Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69:4885–4893.
- Wyniki dokładnej analizy genetycznej zaawansowanych raków tarczycy, w tym pierwotnych PDTC, ATC oraz opornych na RAI i widocznych w badaniu FDG-PET raków tarczycy z przerzutami. Wyraźnie wykazano, że oporne na RAI i widoczne w badaniu FDG-PET przerzuty nowotworowe obfitują w mutacje *BRAF*, a w progresji nowotworu zasadniczą rolę odgrywają mutacje aktywujące *PI3KCA* i *AKT1* (tę ostatnią opisano w raku tarczycy po raz pierwszy), co ma duże znaczenie dla leczenia uwarunkowanego molekularnie.
- 10 Puxeddu E, Fagin JA. Genetic markers in thyroid neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:493–513.
- 11 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;93:682–687.
- 12 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3:415–428.
- 13 Xing M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007;148:948–953.
- 14 Sherman SI. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1493–1499.
- 15 Nemunaitis JJ, Senzer NN, Kurzrock R, et al. Phase I dose escalation study of E7080, a multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:14583.
- 16 Bible KC, Smallridge RC, Maples WJ, et al. Phase II trial of pazopanib in progressive, metastatic, iodine-insensitive differentiated thyroid cancers. *J Clin Oncol* 2009;27:3521.
- 17 Inai T, Mancuso M, Hashizume H, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004;165:35–52.
- 18 Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14:5459–5465.
- 19 Polverino A, Coxon A, Starnes C, et al. AMG 706, an oral, multikinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and kit receptors, potently inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res* 2006;66:8715–8721.
- 20 Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012–2021.
- 21 Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–7109.
- 22 Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4070–4076.
- 23 Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645–4655.
- 24 Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284–7290.
- 25 Cui JJ. Inhibitors targeting hepatocyte growth factor receptor and their potential therapeutic applications. *Expert Opin Ther Pat* 2007;17:1035–1045.
- 26 Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4708–4713.
- 27 Sherman SI, Wirth IJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359:31–42.
- 28 Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Evidence of clinical efficacy of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in rapidly progressive radioiodine-refractory metastatic differentiated thyroid cancers: results of the phase 2 consortium study MC057H. In: 14th International Thyroid Congress; 11–16 September 2010; Paris; abstract OC-022.
- Streszczenie przedstawione podczas 14 International Thyroid Congress, ukazujące zachęcające wyniki badania klinicznego II fazy z użyciem pazopanibu, TKI drugiej generacji.
- 29 Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714–4719.
- 30 Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1675–1684.

Praca otrzymała granty od Fondazione Cassa di Risparmio di Perugia oraz Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (IG 9338), zaś E.P. – niezależne wsparcie od Beadle Family Foundation (San Antonio, Texas, USA).

Nie zgłoszono konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2011; 23 (1): 13-21, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

- Przedstawiono wyniki badania klinicznego II fazy oceniającego przydatność sorafenibu u chorych na zaawansowanego DTC opornego na RAI (po raz pierwszy opisane w: Gupta-Abramson i wsp.²⁹).
- 31 Hofstijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161:923–931.
- Przedstawiono wyniki trzeciego badania klinicznego II fazy oceniającego przydatność sorafenibu u chorych na zaawansowanego DTC opornego na RAI.
- 32 Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:6025.
- 33 Leboulleux S, Bastholt L, Krause TM, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer (papillary or follicular; DTC): a randomized, double-blind phase II trial. In: 14th International Thyroid Congress; 11–16 September 2010; Paris; abstract OC-023.
- Streszczenie przedstawione podczas 14 International Thyroid Congress, demonstrujące wyniki randomizowanego badania II fazy z podwójnie ślepią próbą, oceniającego przydatność vandetanibu u chorych na DTC opornego na RAI.
- 34 Schlumberger M, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3794–3801.
- Wyniki badania klinicznego II fazy, w którym motesanib zastosowano u 91 chorych na zaawansowanego MTC.
- 35 Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2323–2330.
- Wyniki pierwszego badania klinicznego II fazy, w którym sorafenib zastosowano u chorych na zaawansowanego MTC.
- 36 Busaidy NL, De Souza JA, Zimrin A, et al. Sunitinib in progressive metastatic medullary thyroid cancer. In: 14th International Thyroid Congress; 11–16 September 2010; Paris; abstract OC-020.
- Streszczenie przedstawione podczas 14 International Thyroid Congress, ukazujące zachęcające wyniki badania klinicznego II fazy z użyciem sorafenibu u chorych na postępującego MTC z przerzutami.
- 37 Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767–772.
- Przedstawiono wyniki pierwszego badania klinicznego II fazy z użyciem vandetanibu (300 mg/24 h) u chorych na zaawansowanego dziedzicznego MTC.
- 38 Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664–2671.
- Przedstawiono wyniki badania klinicznego II fazy z użyciem vandetanibu w dawce 100 mg/24 h u chorych na zaawansowanego dziedzicznego MTC.
- 39 Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): a randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J Clin Oncol* 2010;28:5503.
- Streszczenie podsumowujące wyniki pierwszego badania klinicznego III fazy z użyciem TKI (vandetanibu) u chorych na raka rdzeniastego tarczycy. W grupie vandetanibu stwierdzono znaczne wydłużenie czasu PFS w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo.
- 40 Kurzrock R, Cohen EE, Sherman SI, et al. Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer (MTC) patients (pts) in a phase I study of XL184 (BMS 907351), an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. *J Clin Oncol* 2010;28:5502.
- Streszczenie przedstawiające odległe wyniki powiększonej grupy chorych na zaawansowanego MTC leczonej XL184, uzyskane w badaniu klinicznym I fazy, mającym na celu ustalenie dawki leku.
- 41 Sherman SI, Tuttle RM, Ball DW, et al. NCCN practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma. *J Natl Compr Cancer Netw* 2009;1.
- Najbardziej zaawansowana wersja wytycznych National Comprehensive Cancer Network dotyczących postępowania z chorymi na raka tarczycy, opracowana przez czołowych w Stanach Zjednoczonych ekspertów w tej dziedzinie.
- 42 Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M.D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2588–2595.
- Przedstawiono doświadczenie zespołu z ośrodka M.D. Anderson dotyczące stosowania TKI, sorafenibu i sunitynibu, leków niezarejestrowanych do leczenia chorych na raka tarczycy, a wykorzystywanych w praktyce klinicznej w przypadku zaawansowanego DTC opornego na RAI. Osiągnięto frajdujące wyniki, bowiem stabilizację nowotworu stwierdzono u blisko 80% leczonych, a PFS sięgało 19 miesięcy.
- 43 Brose MS, Troxel AB, Mamtani R. Phase II trial of everolimus with sorafenib for patients with differentiated thyroid cancer (DTC) who progress on sorafenib alone. *J Clin Oncol* 2010;28:TS263.
- 44 Eder JP, Vande Woude GF, Boerner SA, LoRusso PM. Novel therapeutic inhibitors of the c-Met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2207–2214.
- Wszelchstronna analiza roli c-Met w rozwoju nowotworu, korzyści wynikających z hamowania jego aktywności oraz strategii pozwalających na inaktywację tego receptora błonowego kinazy tyrozynowej dla czynnika wzrostu komórek wątrobowych.
- 45 Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:219–228.
- Analiza mechanizmu zakłócania czynności tarczycy przez TKI.
- 46 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–819.
- Artykuł opisujący zasadniczy przełom w metodach leczenia ukierunkowanego, ponieważ wykazano w nim skuteczność inhibitorów BRAF-V600E w nowotworach, w których mutacja ta występuje typowo, takich jak czerniak i PTC. Częściową odpowiedź uzyskano u większości leczonych, a całkowitą odpowiedź u dwóch chorych na czerniaka i jednego chorego na PTC.
- 47 Leboeuf R, Baumgartner JE, Benezra M, et al. BRAFV600E mutation is associated with preferential sensitivity to mitogen-activated protein kinase kinase inhibition in thyroid cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2194–2201.
- 48 Lucas AS, Cohen EE, Cohen RB, et al. Phase II study and tissue correlative studies of AZD6244 (ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma (IRPTC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) with follicular elements. *J Clin Oncol* 2010;28:5536.
- Streszczenie przedstawiające wyniki pierwszego badania II fazy z użyciem inhibitora MEK (AZD6244) u chorych na PTC opornego na dotychczasowe leczenie.
- 49 Harvey RD, Kauh JS, Ramalingam SS, et al. Combination therapy with sunitinib and bortezomib in adult patients with radioiodine refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5589.
- 50 Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140:209–221.
- Autorzy tego artykułu wykazali, że leki hamujące wybiórczo BRAF powodują zależne od RAS wiązanie BRAF z CRAF, aktywację CRAF oraz przekazywanie sygnałów MEK-ERK w komórkach z prawidłowym (tj. nieonkogennym) BRAF i onkogenym RAS. Przedstawione wyniki podkreślają znaczenie znajomości szlaku przekazywania sygnałów w praktyce klinicznej oraz określania genotypu nowotworów przed zastosowaniem leków działających wybiórczo na BRAF. Pozwala to na wyłonienie chorych, którzy prawdopodobnie odniosą korzyść dzięki leczeniu oraz chorych, u których można się spodziewać wystąpienia działań niepożądanych.
- 51 Hong DS, Sebtin M, Newman RA, et al. Phase I trial of a combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15:7061–7068.
- Przedstawiono wyniki badania klinicznego I fazy, w którym skojarzono sorafenib z inhibitorem transferazy farnesyli, tipifarnibem, u chorych na zaawansowane nowotwory. Co ciekawe, leczenie skojarzone okazało się aktywne zwłaszcza u chorych na MTC. Porównanie z wynikami monoterapii sorafenibem, uzyskanymi przez Lam i wsp.³⁵ świadczy, że dodanie tipifarnibu wyraźnie zwiększa skuteczność sorafenibu u chorych na MTC. Co ważne, wydłużenie czasu PFS obserwowano też u czterech chorych na PTC.
- 52 Grüning T, Tiepolt C, Zöphel K, et al. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer: does it hold its promise? *Eur J Endocrinol* 2003;148:395–402.
- 53 Sherman EJ, Fury MG, Tuttle RM, et al. Phase II study of depsipeptide (DEP) in radioiodine (RAI)-refractory metastatic nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:6059.
- 54 Piekarczyk R, Luchenko V, Draper D, et al. Phase I trial of romidepsin, a histone deacetylase inhibitor, given on days one, three and five in patients with thyroid and other advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:3571.
- 55 Woyach JA, Kloos RT, Ringel MD, et al. Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:164–170.
- 56 Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, et al. Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:953–956.
- 57 Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009;19:233–240.
- 58 Balkissoon J. Randomized phase 2/3 trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine (CA4P) with carboplatin and paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: interim and safety efficacy results of the fact trial. In: 14th International Thyroid Congress; 11–16 September 2010; Paris; abstract OC-024.
- Streszczenie doniesienia przedstawionego podczas 14 International Thyroid Congress, ukazujące wyniki analizy etapowej bezpieczeństwa i skuteczności uzyskane w badaniu II/III fazy, oceniającym przydatność skojarzenia fosbretabulinu z chemioterapią złożoną z karboplatyny i paklitakselu.
- 59 Chougnet C, Brassard M, Leboulleux S, et al. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:448–455.
- Prawdopodobnie najnowsza wszelchstronna analiza wykorzystania wyników zastosowania drobnocząsteczkowych TKI u chorych na zaawansowane raki tarczycy. Omówiono główne zagadnienia, takie jak praktyczne zalecenia dotyczące doboru chorych do leczenia oraz kierunki dalszych badań.