

Sigurdis Haraldsdottir, Manisha H. Shah

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, Stany Zjednoczone

Ukierunkowane molekularnie leczenie chorych na raka tarczycy — przegląd badań klinicznych

An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer

Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Opin. Oncol.* 2014; 26: 36–44

Adres do korespondencji:

Manisha H. Shah, MD
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center
Arthur G. James Cancer Hospital and
Richard J. Solove Research Institute
A438 Starling-Loving Hall, 320
West 10th Avenue, Columbus
OH 43210, USA
Tel.: +1 614 293 4680
Faks: +1 614 293 7529
e-mail: manisha.shah@osumc.edu

STRESZCZENIE

Cel przeglądu. W ciągu ostatnich 10 lat w kilku badaniach klinicznych oceniano rolę wielokinazowych inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), protoonogenu RET (*REarranged during Transfection*) i protoonkogennej kinazy serynowo-treoninowej BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) w leczeniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) opornego na jod radioaktywny oraz raka rdzeniastego tarczycy (MTC).

Najnowsze odkrycia. W czerwcu 2013 roku przedstawiono wyniki pierwszego badania III fazy dotyczącego leczenia ukierunkowanego przeciwko VEGF (sorafenib) w DTC, a w ciągu ostatnich 2 lat wyniki dwóch innych badań III fazy analizujących leki skierowane przeciwko VEGF i RET (vandetanib i kabozantynib) w MTC, które doprowadziły do rejestracji tych leków przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. W porównaniu z placebo, leczenie ukierunkowane wydłużało medianę czasu przeżycia wolnego od progresji, jednak żaden z ocenianych schematów terapeutycznych nie wpływał na przeżycie całkowite. Planując leczenie należy brać pod uwagę ryzyko istotnych działań niepożądanych. Postępowanie terapeutyczne u chorych na raka tarczycy ma charakter wielodyscyplinarny, dlatego istotne znaczenie ma popularyzacja wiedzy na temat leczenia ukierunkowanego molekularnie wśród lekarzy różnych specjalności.

Podsumowanie. Znaczący rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie sprawił, że w ciągu ostatnich 5 lat pojawiły się nowe opcje terapeutyczne dla chorych na zaawansowane DTC/MTC.

Słowa kluczowe: inhibitor wielokinazowy, RET (*rearranged during transfection*), leczenie ukierunkowane molekularnie, rak tarczycy, protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*)

ABSTRACT

Purpose of review. Several new targeted therapies with multikinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor (VEGF), rearranged during transfection and v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 pathways have been tested in clinical trials for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) and medullary thyroid cancer (MTC) in the past 10 years.

Recent findings. Results of the first phase III trial of VEGF-targeted therapy (sorafenib) in DTC were presented in June 2013, and two phase III trials with VEGF and rearranged during transfection-targeted therapies (vandetanib and cabozantinib) in MTC have led to approval by US Food and Drug Administration in the past 2 years. Whereas such therapies increase median progression-free survival compared to placebo, there is no therapy proven to improve overall survival yet. Significant potential adverse event risks associated with such therapies need to be recognized. Dissemination of knowledge about targeted therapies is critical for various medical specialists as patient care for thyroid cancers is best delivered in a multidisciplinary setting.

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 2, 121–130
Copyright © Lippincott Williams & Wilkins
Tłumaczenie: dr n. med. Wojciech Rolski
Wydanie polskie: VM Media sp. z o.o.
VM Group sp.k.
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Summary. Successful development of targeted systemic therapies in DTC and MTC in the past 5 years is incredibly exciting in the field and patients with advanced DTC/MTC now have new standard-of-care therapy options.

Key words: multikinase inhibitor, rearranged during transfection (RET), targeted therapy, thyroid cancer, v-raf murine, sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 2: 121–130

Kluczowe zagadnienia

- W badaniach II/III fazy z udziałem chorych na przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (RAI, *refractory to radioiodine*) i na raka rdzeniastego tarczycy wykazano, że leki ukierunkowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń i RET (*Rearranged during Transfection*) wpływają na odsetek odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji, jednak nadal pozostaje niejasne, czy mają one wpływ na przeżycie całkowite
- Chorzy na raka tarczycy opornego na RAI powinni być kwalifikowani do udziału w badaniach klinicznych lub wdrożenia leczenia za pomocą inhibitorów wielokinazowych, a nie chemioterapii
- Nie ma jednoznacznych dowodów na to, czy oznaczanie markerów molekularnych, takich jak mutacje BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) i RET, ma znaczenie predykcyjne dla leków ukierunkowanych molekularnie w raku tarczycy

Wstęp

Rak tarczycy cechuje się najwyższym wzrostem zachorowalności w krajach zachodnich i, choć zwykle wiąże się z dobrym rokowaniem [10-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) sięga 85%], to w przypadku wystąpienia przerzutów odległych lub nieoperacyjnej progresji miejscowej w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid cancer*) z opornością na leczenie jodem radioaktywnym (RAI, *refractory to radioiodine*) 10-letnie OS zmniejszają się do 10% [1]. W tej grupie chorych aktywność chemioterapii jest ograniczona, a odsetek odpowiedzi na leczenie doksorubicyną wynosi 10–20% [2]. Uzasadnia to intensywne poszukiwanie nowych, skuteczniejszych metod terapeutycznych.

Badania nad biologią tej grupy nowotworów doprowadziły do odkrycia mutacji protoonkogennej kinazy serynowo-treoninowej (BRAF, *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) u prawie 50% chorych na DTC [3] i mutacji protoonkogeny RET (*Rearranged during*

Transfection) w około 50% przypadków zachorowań sporadycznych i prawie 100% przypadków rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*) [4, 5]. Dodatkowo, 16–25% raków brodawkowatych tarczycy (PTC, *papillary thyroid cancer*) wykazuje mutację RET i jeden spośród aktywnych genów w komórkach pęcherzykowych gruczołu odpowiada za niezależną od ligandu aktywację RET wywołującą RET/PTC [6].

Inhibitory wielokinazowe (MKI, *multikinase inhibitor*) należą do nowej grupy leków doustnych charakteryzujących się licznymi punktami uchwytu [7]. Leki te przedstawiono w tabeli 1. W badaniach I i II fazy z zastosowaniem MKI wykazano skuteczność wielu z nich, a pierwsze wyniki opublikowano w 2008 roku (tab. 2). W ubiegłym roku przedstawiono rezultaty pierwszego badania III fazy (sorafenib w leczeniu chorych na DTC), zaś w ciągu ostatnich 2 lat dwa inne badania III fazy doprowadziły do rejestracji wandetanibu i kabozantynibu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu chorych na przerzutowego MTC. Zarówno w zasadach postępowania *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [24], jak i *American Thyroid Association* [25] zaleca się włączanie chorych z tej grupy do badań klinicznych lub wdrożenie leczenia przy pomocy MKI. W prezentowanym przeglądzie autorzy skupili się na wynikach badań klinicznych opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat.

Tabela 1. Inhibitory wielokinazowe i ich cele molekularne (na podstawie tab. opublikowanej przez Gild i wsp. [7])

Lek	Cele
Kabozantynib	VEGFR-2, RET, MET
Wandetanib	VEGFR2–3, RET, EGFR
Sorafenib	VEGFR1–3, RET, PDGFR, BRAF, KIT
Motesanib	VEGFR1–3, RET, PDGFR, KIT
Aksytynib	VEGFR1–3, PDGFR, KIT
Lenwatynib	VEGFR1–3, RET, FGFR1–4, KIT, PDGFR
Sunitynib	VEGFR1–3, RET, PDGFR, KIT, FLT3, CSF1R
Pazopanib	VEGFR1–3, PDGFR, KIT

BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) — protoonkogenowa kinaza serynowo-treoninowa; CSF1R (*colony-stimulating factor 1 receptor*) — receptor dla czynnika stymulacji wzrostu kolonii 1; FLT3 (*fms-related tyrosine kinase 3*) — kinaza tyrozynowa związana z *fms*; KIT — *v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog*; RET — *rearranged during transfection*; VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) — receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń

Czas rozpoczęcia leczenia ma istotne znaczenie, ponieważ — biorąc pod uwagę ryzyko działań niepożądanych nowych leków ukierunkowanych molekularnie — nie można zapominać, że przerzutowy rak tarczycy może się rozwijać bardzo powoli, a przeżycia chorych często są wieloletnie.

Zróznicowany rak tarczycy

Obecnie prowadzone są badania dotyczące zarówno leków skierowanymi przeciwko szlakowi czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jak i nowych cząsteczek ukierunkowanych przeciwko kinazie aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein*) i szlakowi kinazy fosfatidyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*).

Leczenie skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń

W kilku jednośrodkowych, jednoramiennych badaniach II fazy badano skuteczność sorafenibu w leczeniu chorych na DTC; wyniki przedstawiono w tabeli 2 [8–12, 13**]. Zachęcające wyniki doprowadziły do przeprowadzenia badania III fazy z zastosowaniem MKI w leczeniu chorych na DTC. Wyniki doświadczenia zostały przedstawione na corocznym kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w czerwcu 2013. W tym międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu DECISION, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z losowym doбором chorych 1:1, oceniano skuteczność sorafenibu (400 mg 2 razy/d.) u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego, opornego na RAI, raka tarczycy [13**]. Kryteria włączenia obejmowały wystąpienie progresji (wg kryteriów RECIST) w ciągu ostatnich 14 miesięcy oraz brak wcześniejszego leczenia systemowego. W niezależnej ocenie histopatologicznej rozpoznano 57% raków brodawkowatych, 25% pęcherzykowych, a 10% nisko zróżnicowanych. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 10,8 miesiąca w grupie badawczej w porównaniu z 5,8 miesiąca w grupie kontrolnej [ryzyko względne 0,59; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,45–0,76]. Nie obserwowano odpowiedzi całkowitych, natomiast odpowiedzi częściowe (PR, *partial response*) i stabilizacje wynosiły odpowiednio 12% *versus* 0,5% oraz 42% *versus* 33%. Modyfikacji dawki wymagało 78% chorych, a u 19% przerwano leczenie. Nie przedstawiono analizy OS, jednak aż 70% chorych z grupy otrzymującej placebo poddano następnie leczeniu, więc jest wiele prawdopodobne, że nie będzie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami uczestniczącymi w badaniu. Najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie leczonej sorafenibem były zespół ręka–stopa

(HFS, *hand-foot syndrome*), biegunka, łysienie plackowate, wysypka/złuszczenie naskórka, osłabienie, utrata masy ciała oraz nadciśnienie tętnicze. Jeden zgon w każdej z grup wiązał się z badaniem lekiem [13**].

W jednoramiennym, sponsorowanym przez *National Cancer Institute*, wielośrodkowym badaniu II fazy z udziałem 39 chorych na DTC stosowano inny MKI — pazopanib [18]. Chorzy mogli być wcześniej leczeni nawet według dwóch schematów terapeutycznych i wymagano, aby w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania występowały u nich radiologiczne cechy progresji. Głównym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź terapeutyczna. PR stwierdzono u 49% chorych. Prawdopodobieństwo trwającej rok odpowiedzi oszacowano na 66%. Odsetki odpowiedzi były szczególnie wysokie u chorych na raka pęcherzykowego (73%) i raka z komórek Hurthle'a (45%), natomiast w przypadku raka brodawkowatego sięgały one jedynie 33%. Po roku obserwacji PFS i OS dotyczyły odpowiednio 47% i 81% włączonych do badania chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były osłabienie, hiperpigmentacja skóry i włosów, biegunki i nudności. W dotychczasowych badaniach najwyższą skuteczność wydawała się dotyczyć pazopanibu, jednak nie wiadomo, czy rzeczywiście jest on bardziej aktywny niż inne MKI. Bezpośrednie porównanie tych doświadczeń jest niemożliwe, ponieważ badania różniły się kryteriami włączenia.

Wandetanib analizowano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym, europejskim badaniu klinicznym II fazy [20*]. Chorzy na opornego na RAI, zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego DTC byli przydzielani losowo (1:1) do grup badania, którego zasadniczym punktem końcowym było PFS. Wandetanib znamienne wydłużał medianę PFS (11,1 vs. 5,9 miesiąca), ale nie wpływał na odsetek odpowiedzi (odnotowano jedynie jedną PR w badanej grupie w niezależnej ocenie centralnej) oraz nie wpływał na stężenie tyreoglobuliny (w każdej z grup 3 chorych uzyskało odpowiedź biochemiczną). Nie stwierdzono różnic w zakresie OS, jednak większość chorych z grupy otrzymującej placebo włączono później do aktywnego leczenia, a czas obserwacji w chwili przedstawienia wyników był zbyt krótki. Działania niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 33% chorych w grupie leczonej wandetanibem. W grupie wandetanibu odnotowano 2 zgony zależne od leczenia, a w grupie otrzymującej pierwotnie placebo jeden.

Badania II fazy z zastosowaniem innych leków ukierunkowanych przeciwko VEGF, w tym sunitynibu, motesanibu i aksytynibu, przedstawiono w tabeli 2 [14–18].

Inne metody leczenia

Sorafenib jest słabym inhibitorem BRAF i jest wykorzystywany w leczeniu skierowanym przeciwko

Tabela 2. Badania kliniczne doustnych inhibitorów wielokinazowych w zróżnicowanym raku tarczycy

	Faza	Liczba chorych	Schemat	Główny punkt końcowy	Inne punkty końcowe	Działania niepożądane (≥ 3. stopnia)	Zastosowanie kliniczne
Leczenie przeciwno VEGF							
Sorafenib (400 mg 2 razy/d.)							
Gupta-Abramson i wsp., 2008 ^b [8]	II	30	Jedno ramię/ /jeden ośrodek	PR 23%, SD 53%; mediana PFS 19,75 mies. (21 mies. w DTC)	U 95% spadek stężenia tyreoglobuliny	Nadciśnienie (13%), wysypka (10%), rumień dłoni i stóp (10%), zmniejszenie masy ciała (10%), biegunka (7%), wzrost LFTS (7%)	Zgodnie z zaleceniami NCCN, jeśli brak wyników badań klinicznych
Kloos i wsp., 2009 [9]	II	41	Jedno ramię/ /jeden ośrodek	PR 15% PTC (0% FTC/HTC), SD 56% PTC (82% FTC/HTC)	Mediana PFS 15 mies.	HFSR (11%), osłabienie (11%), zmniejszenie masy ciała (5%), wysypka skórna (5%), nadciśnienie (5%), hiponatremia (16%)	
Hofijzer i wsp., 2009 [10]	II	31	Jedno ramię/ /jeden ośrodek	Reindukcja wychwytu RAI po 26 tygodniach u 0 chorych	PR 15% PTC (27% FTC), SD 46%, PTC (33% FTC); mediana PFS 14,5 mies.	HFS (66%), zmniejszenie masy ciała (56%), biegunka (50%), wysypka (47%), nadciśnienie (41%) ^a	
Keefe i wsp., 2011 ^c [11]	II	55	Jedno ramię/ /jeden ośrodek	Mediana PFS 21,6 mies. (22,2 mies. w DTC)	PR 38% DTC, SD 47% DTC	Nie podano w streszczeniu	
Ahmed i wsp., 2011 [12]	II	19	Jedno ramię/ /jeden ośrodek	PR 16% po 6 mies.	PFS 68% po 1 roku	HFS (79%), biegunka (77%), osłabienie (59%), zakażenie (44%), ból brzucha (35%), zapalenie języka (35%) ^a	
Brose i wsp., 2013 [13**]	III	417	RCT, kontrolowane placebo	PFS 10,8 vs. 5,8 mies. (HR 0,58; 95% CI 0,45-0,75)	ORR 12,2 vs. 0,5%, SD 41,8 vs. 33,2%	HFSR, biegunka, łysienie plackowate, wysypka/złuszczenie skóry, osłabienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie ^a	
Sunitynib							
Ravaud i wsp., 2008 (50 mg/d.) ^d [14]	II	17	Jedno ramię	PR 6%, SD 71%		Nadciśnienie, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, HFS	Zgodnie z zaleceniami NCCN, jeśli brak wyników badań klinicznych
Carr i wsp., 2010 (37,5 mg/d.) [15]	II	33	Jedno ramię/ /jeden ośrodek	ORR 28%, SD 46%	SUV zmiana po 7 d: -11,7% w ORR, -13,9% w SD	Leukopenia (31%), neutropenia (34%), HFS (17%), biegunka (17%), osłabienie (11%)	
Aksytynib (5 mg 2 razy/d.)							
Cohen i wsp., 2008 [16]	II	45	Jedno ramię/ /wieloośrodkowe	PR 31% (27% PTC, 40% FTC), SD 42%	Mediana PFS 18 mies. (DTC + MTC)	Nadciśnienie (12%), osłabienie (5%), proteinuria (5%)	

Motesanib (125 mg/d.)						
Sherman i wsp., 2008 [17]	II	93	Jedno ramię/ /wieloośrodkowe	PR 14% (12% PTC, 17% FTC/Hurthle), SD 67%	Mediana PFS 10 mies.	Nadciśnienie (25%), biegunka (13%), ból brzucha (5%), zmniejszenie masy ciała (5%), osłabienie (4%)
Pazopanib (800 mg/d.)						
Bible i wsp., 2010 [18]	II	37	Jedno ramię/ /wieloośrodkowe	PR 49% (73% FTC, 45% HTC, 33% PTC)	Mediana PFS 11,7 mies.	Oslabienie [29], hipopigmentacja skóry/włosów [28], biegunka [27], nudności [27] ^a badań klinicznych (stopień 2B)
Lenwatinib (24 mg/d.)						
Schlumberger i wsp., 2012 [19]	II	59	Jedno ramię/ /wieloośrodkowe	ORR 36% (nieleczeni), 35% (wcześniej VEGF)	Mediana PFS 9,0 mies.	Nadciśnienie (7%), osłabienie (5%), biegunka (5%), zmniejszenie masy ciała (3%), proteinuria (2%)
Wandetanib (300 mg/d.)						
Leboulleux i wsp., 2012 [20*]	II	145	RCT/kontrolowane placebo	PFS 11 vs. 6 mies. (HR 0,63; 95% CI 0,54–0,74)	ORR 8,3 vs. 5,5%, SD 56,9 vs. 42,5%	Wydłużenie QTc (14%), biegunka (10%), osłabienie (7%), osłabienie (5%)
Leki skierowane przeciwko szlakom MAPK i PI3K						
Selumetinib (100 mg 2 razy/d.)						
Hayes i wsp., 2012 [21]	II	39	Jedno ramię	ORR 3%, 54% SD, 28% PD	Mediana PFS 8 mies. (8,25 mies. dla mutacji BRAF, 2,75 mies. dla dzikiego BRAF)	Wysypka (18%), osłabienie (8%), biegunka (5%), obrzęki obwodowe (5%)
Sorafenib (400 mg 2 razy/d.)/ewerolimus (5 mg/d.)						
Sherman i wsp., 2013 [22]	II	41	Jedno ramię	ORR 53% (PR 50% PTC, 67% Hurthle, 44% MTC), SD 42%		Stopień 4.: wzrost stężenia ALAT (1), hiperglikemia (1), zapalenie trzustki (1)
Ewerolimus (10 mg/d.)						
Lorch i wsp., 2013 [23]	II	33	Jedno ramię	PFS 16 mies. (DTC)	PR 3%	Zakazanie (5), zmniejszenie masy ciała (3), leukopenia (3), trombocytopenia (3), osłabienie (3)

^aDziałania niepożądane każdego stopnia^bWłączono 1 chorego z MTC, 2 chorych na ATC^cWłączono 3 chorych na MTC, 5 chorych na ATC. Kohorta nakładła się na opisywaną przez Gupta-Abramson i wsp.^dWłączono 4 chorych na MTC, 1 chorego na ATC

ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; ATC (*anaplastic thyroid cancer*) — rak anaplastyczny tarczycy; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DTC (*differentiated thyroid cancer*) — zróżnicowany rak tarczycy; FTC (*follicular thyroid cancer*) — pęcherzykowy rak tarczycy; HFS (*hand-foot syndrome*) — zespół ręką-stopą; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; MAPK (*mitogen-activated protein*) — kinaza aktywowana mitogenami; MTC (*medullary thyroid cancer*) — rak rdzeniasty tarczycy; ORR (*overall response rate*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) — kinaza fosfatydyloinozytolu; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; PTC (*papillary thyroid cancer*) — rak brodawkowaty tarczycy; RAI (*refractory to radioiodine*) — leczenie jodem radioaktywnym; RCT (*randomised clinical trial*) — randomizowane badanie kliniczne; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń

VEGF, dlatego nie jest jasne, w jakim stopniu jego efekt terapeutyczny zależy od hamowania BRAF, a w jakim od VEGF. Inny inhibitor BRAF, wemurafenib, był oceniany u 3 chorych na przerzutowego DTC z mutacją BRAF. W jednym przypadku uzyskano PR, a czas do progresji (TTP, *time to progression*) wynosił 11,7 miesiąca. U pozostałych 2 chorych odnotowano stabilizację z TTP wynoszącą odpowiednio 13,2 i 11,4 miesiąca [26]. Obecnie trwa rekrutacja chorych na DTC z mutacją BRAF do randomizowanego badania klinicznego II fazy mającego na celu porównanie skuteczności inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem BRAF i inhibitorem kinazy kinaz MAP-Erk (MEK) białka aktywującego mitogen (MAP, *mitogen-activated protein*) (dabrafenibu i trametynibu) [27].

Próbowano również powtórnego uczulania raków na RAI, wykorzystując między innymi lit [28] i retinoidy [29], jednak nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Ho i wsp. [30], wykorzystując przedkliniczne dane z modeli mysich, przedstawili metodę powtórnego uczulania za pomocą inhibitora MEK, selumetynibu, w której blokowanie przekazywania sygnału z BRAF powtórnie uwrażliwiało komórki raka na RAI. Dwudziestu czterech chorych otrzymywało 75 mg selumetynibu 2 razy dziennie. Efekt leczenia oceniano po 4 tygodniach w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z jodem 124. Wychwył jodu 124 uzyskano u 8 chorych (40%), wskazując, że za pomocą jodu 131 można podać na zmiany przerzutowe co najmniej 2000 cGy (u 5 chorych stwierdzono mutację genu *N-RAS*). Chorzy ci następnie otrzymali RAI i selumetynib. We wszystkich przypadkach uzyskano zmniejszenie wielkości guza, u 5 stwierdzono PR, a u 3 pozostałych stabilizację choroby nowotworowej. U 7 spośród 8 chorych czas trwania odpowiedzi przekraczał 6 miesięcy po podaniu RAI [30].

Hayes i wsp. [21] stosowali selumetynib w opornym na RAI, przerzutowym DTC z progresją w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Częściową regresję uzyskano tylko u jednego (3%) spośród 32 chorych, a stabilizację u 54%. U 28% chorych doszło do progresji w trakcie leczenia. Mediana PFS wynosiła 8,25 miesiąca u chorych z mutacją BRAF i 2,75 miesiąca w rakach bez mutacji BRAF, przy czym różnica ta była nieznamienne statystycznie (ryzyko względne 0,6; 95% CI 0,22–1,6) [21]. Częstość progresji jest znacznie wyższa niż w przypadku leczenia ukierunkowanego przeciwko VEGF, więc nie należy brać pod uwagę tych schematów leczenia u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami VEGF i prawdopodobnie u wszystkich chorych bez mutacji BRAF, gdyż mogą one skrócić rzeczywisty czas przeżycia.

Obecnie trwają badania nad inhibitorami szlaku PI3K/cel rapamycyny u ssaków (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). Na kongresie ASCO 2013 przedstawiono badanie II fazy dotyczące kojarzenia sora-

fenibu (400 mg 2 razy/d.) i ewerolimusu (5 mg/d.), do którego włączono 41 chorych. Najbardziej obiecujące odsetki PR obserwowano u chorych na PTC (4 spośród 8 chorych), raka z komórek Hurthle'a (6/9 chorych) i MTC (4/9 chorych). Ogólny odsetek odpowiedzi terapeutycznych (ORR, *overall response rate*) dla całej badanej populacji wynosił 53%, odsetek stabilizacji 42%, a progresji 6% [22]. Na kongresie ASCO 2013 przedstawiono również badanie II fazy, w którym stosowano ewerolimus (10 mg/d.). Głównym punktem końcowym badania, do którego włączono 33 chorych na DTC, MTC i anaplastycznego raka tarczycy (ATC, *anaplastic thyroid cancer*) z progresją w ciągu ostatnich 6 miesięcy, było PFS (badanie jest nadal otwarte, jednak w styczniu 2013 zakończono rekrutację do grupy DTC). Wśród chorych na DTC PFS wynosiło 16 miesięcy, a u jednego chorego uzyskano PR. W grupie MTC (łącznie 10 chorych) uzyskano jedną PR, a u 9 chorych co najmniej 9-miesięczną stabilizację [23].

Rak rdzeniasty tarczycy

W ciągu ostatnich 2 lat wandetanib i kabozantynib zostały zaakceptowane do leczenia chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego MTC.

Wandetanib

Wandetanib został zarejestrowany przez FDA w 2011 roku, a przez *European Medicines Agency* (EMA) w lutym 2012. W pierwszych, jednoramiennych badaniach II fazy uczestniczyli jedynie chorzy z mutacją RET, a odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił odpowiednio 20% dla dawki 300 mg dziennie [31] i 16% dla dawki 100 mg dziennie [32]. Między grudniem 2006 roku i listopadem 2007 roku do międzynarodowego, kontrolowanego placebo randomizowanego badania II fazy ZETA włączono 331 chorych w proporcji 2:1 do grupy leczonej wandetanibem (300 mg/d. doustnie) i otrzymującej placebo (*patrz* tab. 3) [33**]. Wcześniejsza progresja nie była wymaganym kryterium włączenia, jednak do badania kwalifikowano jedynie chorych z mierzalnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym MTC i przekraczającym 500 pg/ml stężeniem kalcytoniny w surowicy krwi. Głównym punktem końcowym badania było PFS. W przypadku progresji chorzy z grupy otrzymującej placebo mogli otrzymać wandetanib. Obecność mutacji RET nie była wymaganym kryterium włączenia, ale tylko u 2 chorych w grupie badanej i 6 w grupie kontrolnej nie stwierdzono mutacji RET. Obecność mutacji była nieznana odpowiednio u 40% i 44% chorych. Mediana PFS była znamienne dłuższa w grupie leczonej wandetanibem (nieosiągnięta, tylko szacowana; 30 vs. 19,3 mie-

siąca; ryzyko względne 0,46; 95% CI 0,31–0,69). U 45% chorych w grupie leczonej wandetanibem uzyskano PR, a szacowana mediana czasu jej trwania wynosiła 22 miesiące. Dane dotyczące OS były niewystarczające w chwili analizy. Odpowiedź biochemiczną [kalcytonina i antygen karcynoembrionalny (CEA, *carcinoembryonic antigen*)] odnotowano u 69% i 52% chorych w grupie eksperymentalnej w porównaniu do odpowiednio 3% i 2% w grupie przyjmującej placebo. Przeprowadzona analiza sugeruje wyższy odsetek odpowiedzi u chorych na sporadycznego MTC z mutacją somatyczną M918T niż w przypadku jej braku (n = 101, PR 55%; bez mutacji n = 55, PR 31%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia były biegunka, nadciśnienie tętnicze, osłabienie, zmniejszenie apetytu i wydłużenie QT [33**]. Zgłoszenia wielokształtnego częstoskurczu komorowego i nagłych zgonów sercowych spowodowały, że FDA wydała ostrzeżenie i zażądała wprowadzenia planu oceny i strategii minimalizacji ryzyka (REMS, *risk evolution and mitigation strategy*). Producent zaleca wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) oraz oznaczenia stężeń elektrolitów (potasu, wapnia, magnezu) przed rozpoczęciem leczenia, po 2–4 i 8–12 tygodniach, a następnie co 3 miesiące [37].

Kabozantynib

Kabozantynib został zarejestrowany przez FDA w listopadzie 2012 roku i jest w trakcie oceny przez EMA. Lek zarejestrowano na podstawie wyników randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo międzynarodowego badania III fazy [*Efficacy of XL187 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid (EXAM) Cancer*] (tab. 3), które rozpoczęto po wykazaniu znamiennej aktywności przeciwnowotworowej w badaniu I fazy z udziałem chorych na MTC (29% PR) [38]. Co ciekawe, odpowiedzi obserwowano zarówno u chorych z mutacją RET, jak i bez niej, a badacze nie uznali tego parametru jako wymagalnego kryterium włączenia. Do badania włączono 330 chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego MTC z potwierdzoną według kryteriów RECIST progresją w ciągu ostatnich 14 miesięcy, czyli z bardziej agresywnym przebiegiem niż w grupie włączonej do badania ZETA. Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej kabozantynib (doustnie 140 mg/d.) lub do grupy otrzymującej placebo. Autorzy wykluczyli możliwość przenoszenia chorych do grupy terapeutycznej. Głównym punktem końcowym była mediana PFS i okazała się ona zamiennie dłuższa w grupie leczonej kabozantynibem (11,2 vs. 4,0 miesiący; ryzyko względne 0,28; 95% CI 0,19–0,40). Odsetek PR wynosił 28%, a mediana czasu trwania odpowiedzi 14,6 miesiąca. Analiza etapowa OS (dla 44% z 217 wymaganych zdarzeń) nie wykazała

różnic. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia były biegunka (15,9% vs. 1,8%), HFS (12,6% vs. 0%), osłabienie (9,3% vs. 2,8%), hipokalce-mia (2,8% vs. 0%) i nadciśnienie tętnicze (7,9% vs. 0%) [34**].

Dalsza analiza mutacji RET i RAS w kohorcie badania II fazy została przedstawiona na ASCO 2013. Zarówno chorzy z mutacją RET, jak i bez niej odnosili korzyść z leczenia kabozantynibem, jednak w przypadku jej obecności mediana PFS była dłuższa (60 vs. 25 tygodni; p = 0,0001). Podobnie, mediana PFS u chorych z gorzej rokującą mutacją RET M918T była dłuższa w porównaniu do innych mutacji RET (15 vs. 9 miesięcy; p = 0,009). Wyniki w zakresie PFS w odniesieniu do zachorowań rodzinnych i sporadycznych były zbliżone. Chorzy z nieznanym statusem lub bez mutacji RET odnosili podobną korzyść, jak chorzy z mutacją RET [39].

Inne inhibitory wielokinazowe

W ostatnich latach sorafenib [12, 35], aksytynib [16] i motesanib [36] wykazywały umiarkowaną skuteczność w badaniach II fazy, jednak nie były analizowane w doświadczeniach III fazy. Po leczeniu motesanibem PFS były zbliżone do uzyskanych dla kabozantynibu, jednak odsetek odpowiedzi był niższy [36].

Na kongresie ASCO 2012 przedstawiono wyniki wieloośrodkowego badania II fazy z zastosowaniem lenwatynibu, w którym uczestniczyło 59 chorych (tab. 3). Do chwili prezentacji zanotowano 46% zdarzeń, a minimalny czas obserwacji wynosił 8 miesięcy. Nie obserwowano wyraźnych różnic częstości odpowiedzi dla przypadków z mutacją i bez mutacji RET [19].

W badaniach II i III fazy wykazano skuteczność kilku MKI, ale zastosowanie tylko dwóch z nich, wandetanibu i kabozantynibu, przyniosło zachęcające wyniki i włączono je do pierwszej linii leczenia. Obecnie nie jest jasne, czy któryś z nich powinien być bardziej preferowany, gdyż oba cechują się unikatowymi profilami toksyczności i porównywalną skutecznością. Dotychczas nie zdefiniowano możliwości drugiej linii leczenia, jednak w zaleceniach NCCN sugeruje się stosowanie MKI, w tym sorafenibu, od kiedy opisano odpowiedzi terapeutyczne (aczkolwiek anegdotyczne).

Inny silny inhibitor RET, ponatynib, będzie oceniany w rozpoczynającym się wkrótce badaniu II fazy [40]. Zarówno wandetanib, jak i kabozantynib zostały zarejestrowane do leczenia niezależnie od obecności mutacji RET w przeciwieństwie do pierwotnych założeń, gdy przyjmowano, że okażą się skuteczne jedynie w przypadku stwierdzenia mutacji RET. Badacze muszą uważać, aby z założenia nie wykluczać z pewnych typów nowotworów, dopóki nie uzyskają jednoznacznego potwierdzenia zasadności takiego postępowania (szczególnie dotyczy to związków, które mają więcej niż jeden cel molekularny).

Tabela 3. Badania kliniczne doustnych inhibitorów wielokinazowych w raku rdzeniastym tarczycy

Faza	Liczba chorych	Schemat	Główny punkt końcowy	Inne punkty końcowe	Działania niepożądane (≥ 3. stopnia)	Zastosowanie kliniczne
Wandetanib (300 mg/d.)						
Wells i wsp., 2012 [33**]	III 331	Kontrolowane placebo	PFS nie osiągnięto, ale szacowano 30 vs. 19,3 mies. (HR 0,46; 95% CI 0,31–0,69)	PR 45 vs. 13%	Biegunka (11 vs. 2%), nadciśnienie (9 vs. 0%), wydłużenie QTc (8 vs. 1%), osłabienie (6 vs. 1%), spadek apetytu (4 vs. 0%), wysypka (4 vs. 1%)	Rejestracja US FDA kwiecień 2011
Kabozantynib (140 mg/d.)						
Elisei i wsp., 2013 [34**]	III 330	Kontrolowane placebo	PFS 11,2 vs. 4,0 mies. (HR 0,258; 95% CI 0,19–0,40)		Biegunka (15,9 vs. 1,8%), HFS (12,6 vs. 0%), osłabienie (9,3 vs. 2,8%), hipokalcemia (9,3 vs. 0%), nadciśnienie (7,9 vs. 0%)	Rejestracja US FDA listopad 2012
Sorafenib (400 mg 2 razy/d.)						
Lam i wsp., 2010 [35]	II 16	Jedno ramię	PR 6%, SD 87%	Mediana PFS 17,9 mies.	Biegunka (10%), HFSR (14%), nadciśnienie (10%), PE (5%), ból stawów (5%), trombocytopenia (5%)	Zgodnie z zaleceniami NCCN, jeśli brak wyników badań klinicznych
Ahmed i wsp., 2011 [12]						
II 15	Jedno ramię	PR 13% po 6 mies.	Mediana PFS po 1 roku	HFS (79%), biegunka (77%), osłabienie (59%), zakazanie (44%), ból brzucha (35%), zapalenie języka (35%) ^a		
Motesanib (125 mg/d.)						
Schlumberger i wsp., 2009 [36]	II 91	Jedno ramię	PR 2%, SD 81%	Mediana PFS 12 mies.	Biegunka (13%), nadciśnienie (10%), osłabienie (8%), jadłowstręt (3%)	
Akstyrynib (5 mg 2 razy/d.)						
Cohen i wsp., 2008 [16]	II 15	Jedno ramię	PR 18%, SD 27%	Mediana PFS 18 mies. (DTC + MTC)	Nadciśnienie (12%), osłabienie (5%), proteinuria (5%)	
Lenwatynib (24 mg/d.)						
Schlumberger i wsp., 2012 [19]	II 59	Jedno ramię/ wieloośrodkowe	ORR 35% (wcześniejsze leczenie anty-VEGF), RR 36% (bez wcześniejszego leczenia anty-VEGF)	Mediana PFS 9,0 mies.	Nadciśnienie (7%), osłabienie (5%), biegunka (5%), zmniejszenie masy ciała (3%), proteinuria (2%)	

^aDziałanie niepożądane każdego stopnia

CI (confidence interval) — przedział ufności; DTC (differentiated thyroid cancer) — zróżnicowany rak tarczycy; HFS (hand-foot syndrome) — zespół ręką-stopą; HR (hazard ratio) — ryzyko względne; MTC (medullary thyroid cancer) — rak rdzeniasty tarczycy; NR (not reported) — nie podano; ORR (overall response rate) — przeżycie całkowite; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; RR (risk ratio) — wskaźnik ryzyka; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; US FDA (US Food and Drug Administration) — amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; VEGF (vascular endothelial growth factor) — czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń

Rak anaplastyczny tarczycy

Do niektórych badań klinicznych z zastosowaniem MKI włączano również chorych na ATC, jednak w większości przypadków obserwowano progresję choroby nowotworowej [8, 9]. W wieloośrodkowym badaniu II fazy z zastosowaniem pazopanibu w monoterapii nie uzyskano jakichkolwiek odpowiedzi u chorych na ATC [41]. Na kongresie ASCO 2013 przedstawiono wyniki badania II fazy z zastosowaniem inhibitora mTOR, ewerolimusu. Uzyskano jedną, trwającą 18 miesięcy odpowiedź terapeutyczną u chorego na ATC, w którym sekwencjonowanie całego eksomu wykazało mutację uszkadzającą białko TSC2 będące ujemnym regulatorem aktywności mTOR [23].

Sosa i wsp. [42] przedstawili na kongresie ASCO 2011 wyniki kontrolowanego, randomizowanego badania 2:1 II/III fazy (karboplatyna/paklitaksel ± fosforan combretastatyny A4, która selektywnie uszkadza naczynia krwionośne guza, destabilizując mikrotubule komórek śródbłónka). Głównym punktem końcowym była mediana OS, która wynosiła 5,2 w porównaniu z 4,0 miesiącami (ryzyko względne 0,72; 95% CI 0,43–1,20). Po roku obserwacji żyło odpowiednio 26% i 9% chorych. Ze względu na zbyt powolną rekrutację badanie zamknięto po włączeniu 80 chorych, jednak uzyskane wyniki były na tyle zachęcające, że podjęto decyzję o rozpoczęciu przygotowań do badania III fazy.

Gramza i wsp. przedstawili wyniki badania I fazy z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z krolibuliną (destabilizuje mikrotubule, uszkadzając komórki śródbłónka naczyń i tym samym zaburza przepływ krwi). Ośmiu chorych na ATC otrzymało dawkę z trzeciego poziomu. U jednego z nich (13%) uzyskano odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*) i pozostał on uczestnikiem badania z zastosowaniem krolibuliny w monoterapii, a u jednego (13%) uzyskano stabilizację choroby [43].

Wniosek

Leczenie ukierunkowane molekularnie stanowi interesującą opcję terapeutyczną dla charakteryzującej się złym rokowaniem grupy chorych na DTC opornego na RAI. Dwa schematy leczenia chorych na MTC zostały zarejestrowane przez FDA i w tym roku przedstawiono zachęcające wyniki badania III fazy z udziałem chorych na DTC. Nadal jednak kilka pytań pozostaje bez odpowiedzi, między innymi kiedy należy rozpocząć leczenie, jak prowadzić leczenie sekwencyjne i skojarzone oraz czy można wykorzystać leki do przywrócenia wrażliwości na RAI. Nadal niejasna pozostaje rola biomarkerów w kwalifikacji chorych do leczenia. Niektóre badania nie pozwalają na bezpośrednie porównanie, gdyż włą-

czano do nich chorych bez progresji w ciągu ostatnich 6–12 miesięcy, a nowotwór może charakteryzować się bardzo wolną dynamiką wzrostu przez wiele lat. Głównym punktem końcowym w badaniach z udziałem chorych na raka tarczycy tradycyjnie był odsetek odpowiedzi, chociaż nie wiadomo, z jaką precyzją odzwierciedla on zmienne przeżycia. Analiza OS jest trudniejsza do przeprowadzenia z powodu względnie długiego czasu przeżycia chorych. Leczeniu ukierunkowanemu molekularnie towarzyszy wiele działań niepożądanych, które mogą prowadzić do przerwania podawania leków. Ze względu na często długi okres leczenia nawet toksyczność 2. stopnia może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych. Około 1% chorych umiera z powodu poważnych działań niepożądanych i należy wziąć to pod uwagę podczas planowania leczenia chorych na raki o wolnej dynamice wzrostu. Leki ukierunkowane molekularnie nie spowodowały dotąd przełomu w leczeniu chorych na ATC, który nadal stanowi poważny problem terapeutyczny. Należy mieć nadzieję, że dalsze badania nad molekularną charakterystyką komórek nowotworowych umożliwią opracowanie nowych programów terapeutycznych.

Konflikt interesów

Doktor Manisha H. Shah — fundusze badawcze z *Eisai*, *Exelixis* i *Bayer Pharms*. Doktor Shah — honorarium za konsultacje z *Exelixis*.

Doktor Sigurdís Haraldsdóttir nie wskazała konfliktu interesów.

Piśmiennictwo i zalecana literatura

- Ważne doniesienia opublikowane w ciągu ostatniego roku zostały wyróżnione jako: *o szczególnym znaczeniu; **o wyjątkowym znaczeniu
1. Durante C., Haddy N., Baudin E. i wsp. 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: 2892–2899.
 2. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. i wsp. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2155–2160.
 3. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12: 245–262.
 4. Mulligan L., Eng C., Healey C.S. i wsp. Specific mutations of the RET protooncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat. Genet.* 1994; 6: 70–74.
 5. Hofstra R.M.W., Landsvater R.M., Ceccherini I. i wsp. A mutation in the RET protooncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375–376.
 6. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. i wsp. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTCRAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63: 1454–1457.
 7. Gild M.L., Bullock M., Robinson B.G. i wsp. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 617–624.
 8. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A. i wsp. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4714–4719.

9. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. i wsp. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1675–1684.
10. Hoftijzer H., Heemstra K.A., Morreau H. i wsp. 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.
11. Keefe S., Troxel A., Rhee S. i wsp. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: abstrakt 5562.
12. Ahmed M., Barbachano Y., Riddell A. i wsp. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165: 315–322.
13. **Brose M., Nutting C., Jarzab B. i wsp. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the phase III DECISION trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: abstrakt 4. Pierwsze badanie III fazy z zastosowaniem sorafenibu w leczeniu chorych na DTC opornego na RAI.
14. Ravaud A., de la Fouchardière C., Courbon F. i wsp. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial [Abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (abstrakt nr 6058).
15. Carr L.L., Mankoff D.A., Goulart B.H. i wsp. Phase II study of daily sunitinib in FDGPET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 5260–5268.
16. Cohen E.E.W., Rosen L.S., Vokes E.E. i wsp. 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.
17. Sherman S.I., Wirth L.J., Droz J.-P. i wsp. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 31–42.
18. Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. i wsp. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 962–972.
19. Schlumberger M., Jarzab B., Cabanillas M. i wsp. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer (MTC). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: abstrakt 5591.
20. *Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. i wsp. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 897–905. Jedyne kontrolowane placebo badanie randomizowane II fazy z zastosowaniem MKI w leczeniu chorych na DTC opornego na RAI.
21. Hayes D.N., Lucas A.S., Tanvetyanon T. i wsp. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 2056–2065.
22. Sherman E., Ho A., Fury M. i wsp. Phase II study of everolimus and sorafenib for the treatment of metastatic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: abstrakt 6024.
23. Lorch J., Busaidy N., Ruan D. i wsp. A phase II study of everolimus in patients with aggressive RAI refractory (RAIR) thyroid cancer (TC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: abstrakt 6023.
24. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: thyroid carcinoma. Version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp 30 czerwca 2013].
25. Cooper D., Doherty G.M., Haugen B.R. i wsp. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
26. Kim K., Cabanillas M., Lazar A.J. i wsp. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring V600EBRAF mutation. *Thyroid* 2013; 23: 1277–1283.
27. ClinicalTrials.gov. Dabrafenib with or without trametinib in treating patients with recurrent thyroid cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723202?term=thyroid+cancer%2C+BRAF&rank=2>. [dostęp 29 czerwca 2013].
28. Liu Y.Y., Van Der Pluijm G., Karperien M. i wsp. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin. Endocrinol.* 2006; 64: 617–624.
29. Handkiewicz-Junak D., Roskosz J., Hasse-Lazar K. i wsp. 13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patient phase 2 study. *Thyroid Res.* 2009; 2: 8.
30. Ho A.L., Grewal R.K., Leboeuf R. i wsp. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 623–632; This trial utilized a MEK inhibitor to resensitize tumors in patients with metastatic thyroid cancer to radioactive iodine therapy.
31. Wells S.A., Gosnell J.E., Gagel R.F. i wsp. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 767–772.
32. Robinson B.G., Paz-Ares L., Krebs A. i wsp. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2664–2671.
33. **Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. i wsp. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 134–141. Pierwsze, kontrolowane placebo badanie randomizowane III fazy z zastosowaniem vandetanibu w leczeniu chorych na MTC.
34. **Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. i wsp. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3639–3646. Pierwsze, kontrolowane placebo badanie randomizowane III fazy z zastosowaniem kabozantynibu w leczeniu chorych na MTC.
35. Lam E.T., Ringel M.D., Kloos R.T. i wsp. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2323–2330.
36. Schlumberger M.J., Elisei R., Bastholt L. i wsp. 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.
37. Food and Drug Administration. Caprelsa Package Insert. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022405s004lbl.pdf [dostęp 27 sierpnia 2013].
38. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. i wsp. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2660–2666.
39. Sherman S., Cohen E., Schoffski P. i wsp. Efficacy of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid cancer (MTC) patients with RAS or RET mutations: results from a phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: abstrakt 6000.
40. ClinicalTrials.gov. A phase II study of ponatinib in advanced or metastatic medullary thyroid cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838642?term=ponatinib%2C+thyroid+cancer&rank=1> [dostęp 30 czerwca 2013].
41. Bible K.C., Suman V.J., Menefee M.E. i wsp. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 3179–3184.
42. Sosa J.A., Elisei R., Jarzab B. i wsp. A randomized phase II/III trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine (CA4P) with carboplatin (C) and paclitaxel (P) in anaplastic thyroid cancer (ATC): final survival analysis for the FACT trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; supl.: abstrakt 5502.
43. Gramza A., Balasubramaniam S., Fojo A. i wsp. Phase I/II trial of crolibulin and cisplatin in solid tumors with a focus on anaplastic thyroid cancer: phase I results. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: abstrakt 6074.