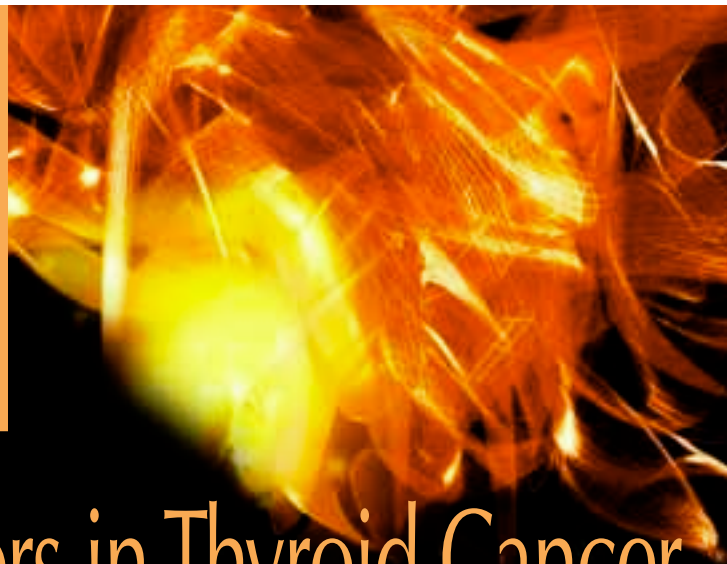


Artículo Destacado



Multikinasa Inhibitors in Thyroid Cancer

L. Licitra, et al. *Eur J Cancer* 46 (2010): 1012-1018.

Aunque el cáncer de tiroides es poco común, es el más frecuente dentro de los tumores del sistema endocrino. En los últimos años su incidencia ha ido en aumento en Europa (141.000 casos en 2002), Estados Unidos y Canadá.

La mayoría de tumores de tiroides son carcinomas bien diferenciados (95%), que derivan de las células epiteliales foliculares. 80% son papilares (CPT), 10% foliculares (CFT) y 5% derivados de células de Hurthle. El resto son aproximadamente 5% tumores neuroendocrinos, derivados de carcinomas medulares y un 1% son carcinomas anaplásicos.

El tratamiento estándar de los carcinomas diferenciados de tiroides incluye la cirugía, el yodo radiactivo (I131)

y la supresión de TSH. El tratamiento de los carcinomas medulares de tiroides (CMT) es la cirugía y el carcinoma anaplásico (CAT) se trata con cirugía y radioterapia o quimioterapia.

Las probabilidades de curación dependen del tipo histológico, el estadio y de la sensibilidad al yodo radiactivo. Cuando se pierde la sensibilidad al I131 o no se ha tenido, las posibilidades de tratamiento disminuyen, ya que la actividad de la quimioterapia es escasa. Los fármacos que han mostrado cierta actividad son: adriamicina, cisplatino y dacarbacina. Así, los carcinomas de tiroides refractarios al I131, suponen una interesante patología para investigar con nuevas terapias.

Bases Moleculares


En los últimos años ha habido grandes avances en el conocimiento de las bases moleculares del carcinoma de tiroides. La desregularización de genes es responsable de firmas genéticas de CPT, CFT y CMT que les confiere un fenotipo distinto y un comportamiento distinto. También está relacionada la activación de vías de crecimiento intracelular como MAPK y PI3K/Akt. Otras alteraciones específicas, como la pérdida de heterocigosidad, mutaciones en la vía de señalización de PI3K/Akt y las que envuelven CTNNB1,

RAS y PTEN, se relacionan más con tumores menos diferenciados (CAT).

Recientemente, se han observado sobreexpresiones en el gen FOXA1 en CAT, y este descubrimiento, puede suponer una nueva diana terapéutica.

También el oncogen RET/CPT juega un papel causal en un 5-30% de CPT esporádicos del adulto y en un 50-80% de los CPT de niños y jóvenes. Se han descrito 13 oncogenes RET/CPT distintos en CPT esporádicos y tras irradiación.

Mutaciones en diferentes codones de RET se asocian con la distinta agresividad del tumor y con la distinta afinidad por inhibidores de tirosinkinasa.

Otra alteración genética envuelta en la patogenia del carcinoma de tiroides es BRAF. Es una de las 3 isoformas de la familia de la serina-treonina Raf kinasa, que es una efectora intracelular de la señal de cascada de MAPK. El gen BRAF se encuentra mutado en gran variedad de tumores. La mutación BRAFV600E representa la más 

Dianas Terapéuticas en Desarrollo: Ensayos Clínicos

El concepto “adicción oncogénica” describe el fenómeno por el cual, algunos tumores que contienen múltiples anomalías genéticas, parecen ser dependientes de una única sobreexpresión de un oncogen para su proliferación y supervivencia.

Se han identificado múltiples oncogenes y muchos tratamientos diana: vandetanib, motesanib y sorafenib, y muchos otros en investigación.

Hay sin embargo una discrepancia en cáncer de tiroides entre la gran cantidad de estudios biológicos y preclínicos y la escasez de ensayos clínicos publicados. Hay todavía una pobre correlación entre dianas identificadas y respuesta tumoral. No hay ensayos fase III randomizados.

Los inhibidores de BRAF son los únicos agentes contra dianas moleculares que han sido testados en la clínica, ya que otros agentes estudiados no inhiben una diana específica, inhiben por ejemplo VEGFR y otras kinasas.

En general, estos agentes comparten no sólo su actividad sino también el

perfil de toxicidad: astenia, toxicidad cardiovascular (hipertensión, prolongación asintomática del intervalo QT y tromboembolismo), toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas) y toxicidad mucocutánea (síndrome mano-pie, rash, estomatitis...). El hipotiroidismo es un efecto secundario remarcable para el motesanib, sorafenib, imatinib y sunitinib. Estas toxicidades revierten al interrumpir el tratamiento y no pueden considerarse marcadores de eficacia.

El empleo de inhibidores de tirosinasa ha mostrado prometedores resultados en cáncer de tiroides lo que ha llevado a la realización de multitud de ensayos fase II.

Las drogas más estudiadas han sido motesanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib y XL184. Este último compuesto mostró en un ensayo fase I respuesta parcial en 15 de 34 pacientes con CMT, independientemente de la mutación de RET. Lo mismo ocurrió en CMT hereditario con vandetanib, lo que sugiere el papel predominante de la angiogénesis sobre la inhibición de RET. Esto

también ocurrió en un estudio fase II con axitinib en CMT.

Con estos nuevos agentes, lo que se ha observado es que los criterios RECIST no son muy válidos para valoración de respuesta y no está muy claro cual es la mejor forma de evaluar su actividad.

Con respecto a sorafenib y sunitinib, ambos están aprobados por la FDA y por la EMEA para otras indicaciones por lo que son más asequibles para ser solicitados fuera de indicación. En este contexto ya hay experiencias descritas como la del MD Anderson, que reportan un 20% de tasas de respuesta con sorafenib en carcinoma diferenciado de tiroides. Según resultados recientes del fase II con sorafenib en carcinoma de tiroides, existe una correlación entre una supervivencia libre de progresión y la presencia de mutaciones de BRAF.

Aún se precisan estudios clínicos prospectivos de agentes biológicos para poder establecer tratamientos estándar y para poder definir qué pacientes se pueden beneficiar de este tipo de tratamientos.

► frecuente reportada en CPT, hasta en un 79% de los casos. Algunas de estas alteraciones se han relacionado con tumores radioinducidos. También está presente es hasta un 24% de CAT.

Por otra parte, tumores con mutaciones de BRAF, se han asociado con resistencia al tratamiento con I131.

Las mutaciones de BRAF y Ras y la expresión de RET, se encuentran en un 70% de los CPT. Sin embargo, son mutuamente excluyentes y raramente se expresan simultáneamente.

Otro reordenamiento de genes que puede resultar inductor de tumores es el gen PAX8-PPAR. Su alteración es frecuente en CFT y es más frecuente en tumores con invasión vascular. Una inapropiada activación de MET se ha descrito en numerosos tumores incluyendo el CMT. Se ha demostrado en líneas celulares que la inhibición de MET resulta en la inhibición del crecimiento tumoral, regresión de metástasis y disminución de producción de nuevas metástasis, lo que le convierte en una diana terapéutica potencial.

Con respecto a VEGF, es el mayor estimulador de la angiogénesis en la glándula tiroidea. Su intensidad de expresión se ha relacionado en CPT con alto riesgo de metástasis y recurrencia, y cortas supervivencias libres de enfermedad.

Parece que otras vías como el receptor de VEGF y el receptor de EGFR también participan en el desarrollo y crecimiento tumoral. En líneas celulares, se requiere una inhibición doble (del EGFR y del VEGFR) para inducir la apoptosis e inhibir la proliferación tumoral.