

ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава»
Санкт-Петербургский государственный университет,
медицинский факультет
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования



North-Western Regional Medical Center
of Russian Ministry of Healthcare and Social Development
St.Petersburg State University, Medical department
St.Petersburg Medical Academy of Postgraduate Study

Новые возможности фармакотерапии распространенных форм медуллярного рака щитовидной железы

И.В. Слепцов

**Pharmacotherapy of advanced
medullary thyroid cancer: new possibilities**

I.V. Sleptsov

Отдаленные метастазы при выявлении МРЩЖ – 7–23% случаев

В течение 10 лет у 35–65% пациентов с определяемым уровнем кальцитонина будет выявлен местный рецидив опухоли или метастазирование

Distant metastases at presentation –
in 7–23% patients with MTC

Clinical recurrence can be detected by imaging techniques within 10 years in 35–65% of patients with detectable calcitonin levels

Отдаленные метастазы –
основная причина
смертности при МРЩЖ

Distant metastases - main cause
of MTC-related death

Цитотоксическая химиотерапия малоэффективна:

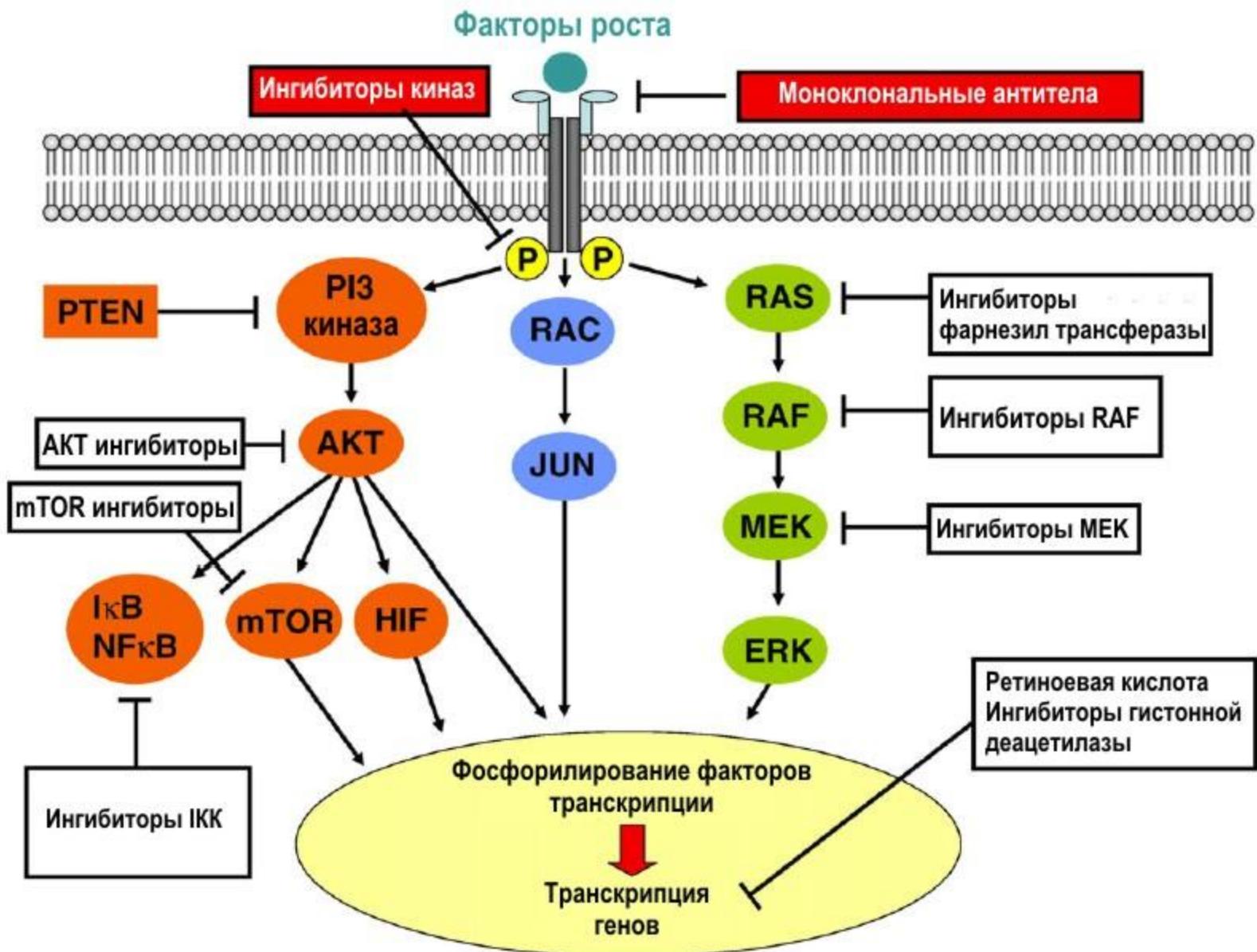
доксорубицин
цисплатин
фторурацил
дакарбазин
винクリстин

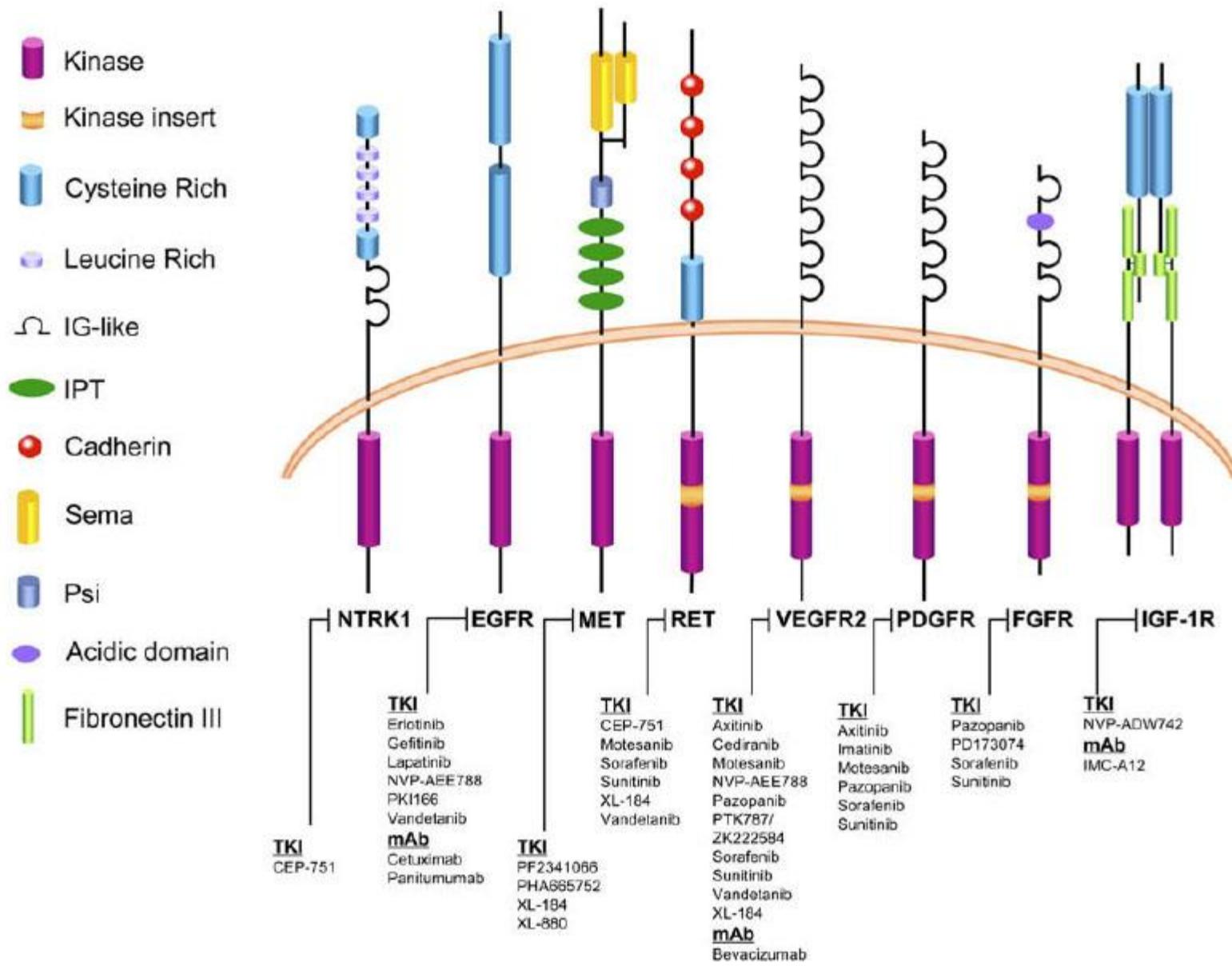
эффект - менее 20% пациентов
+
серьезные побочные эффекты

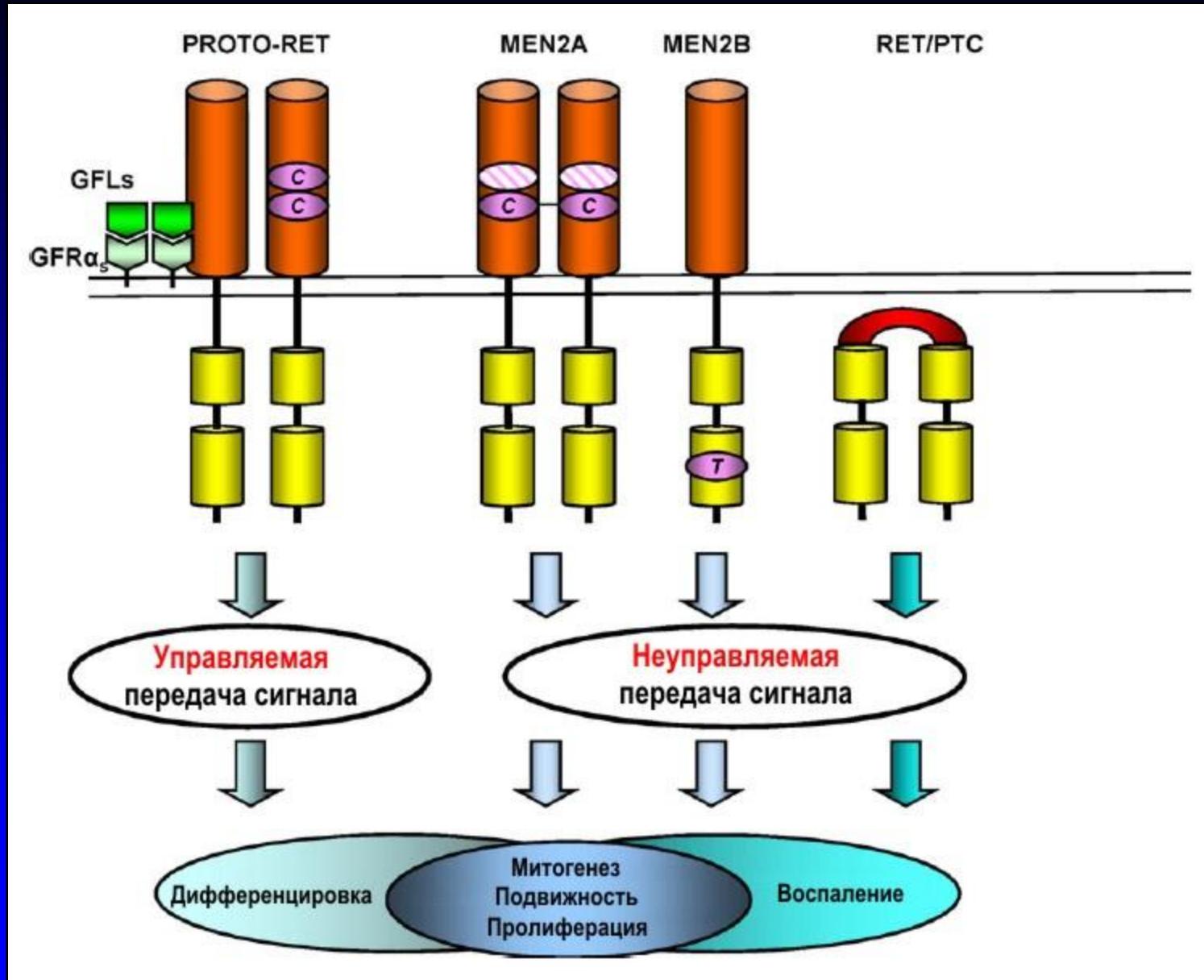
Cytotoxic chemotherapy is not effective:

doxorubicin
cisplatin
fluorouracil
dacarbazine
vincristine

response rate – 0-20% patients
+
major toxic effects

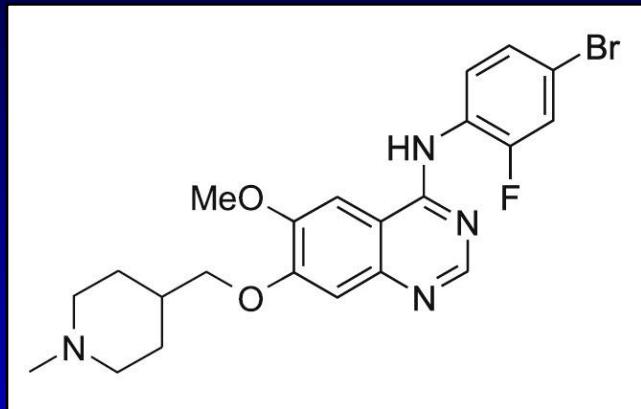




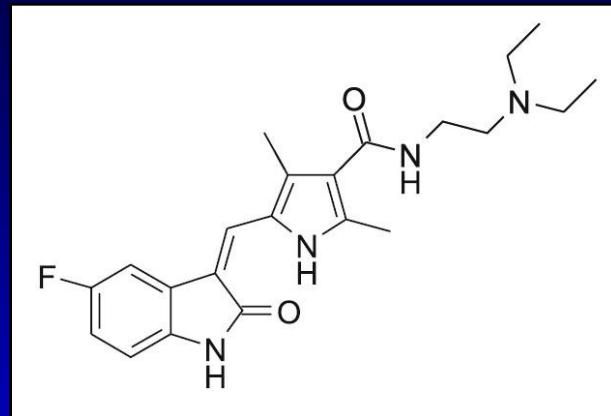


Ингибиторы тирозинкиназы

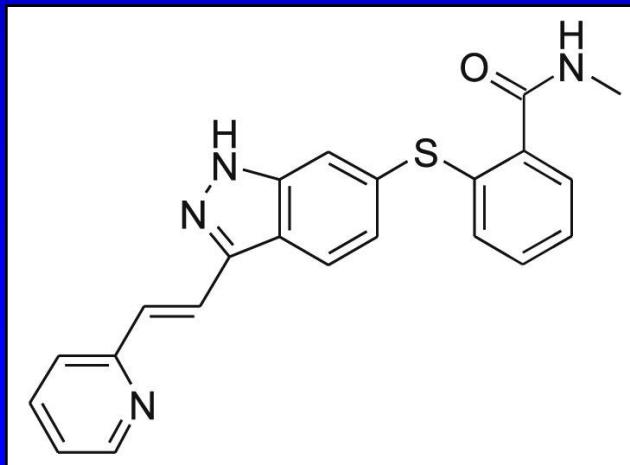
Tyrosine kinase inhibitors



Vandetanib



Sunitinib



Axitinib

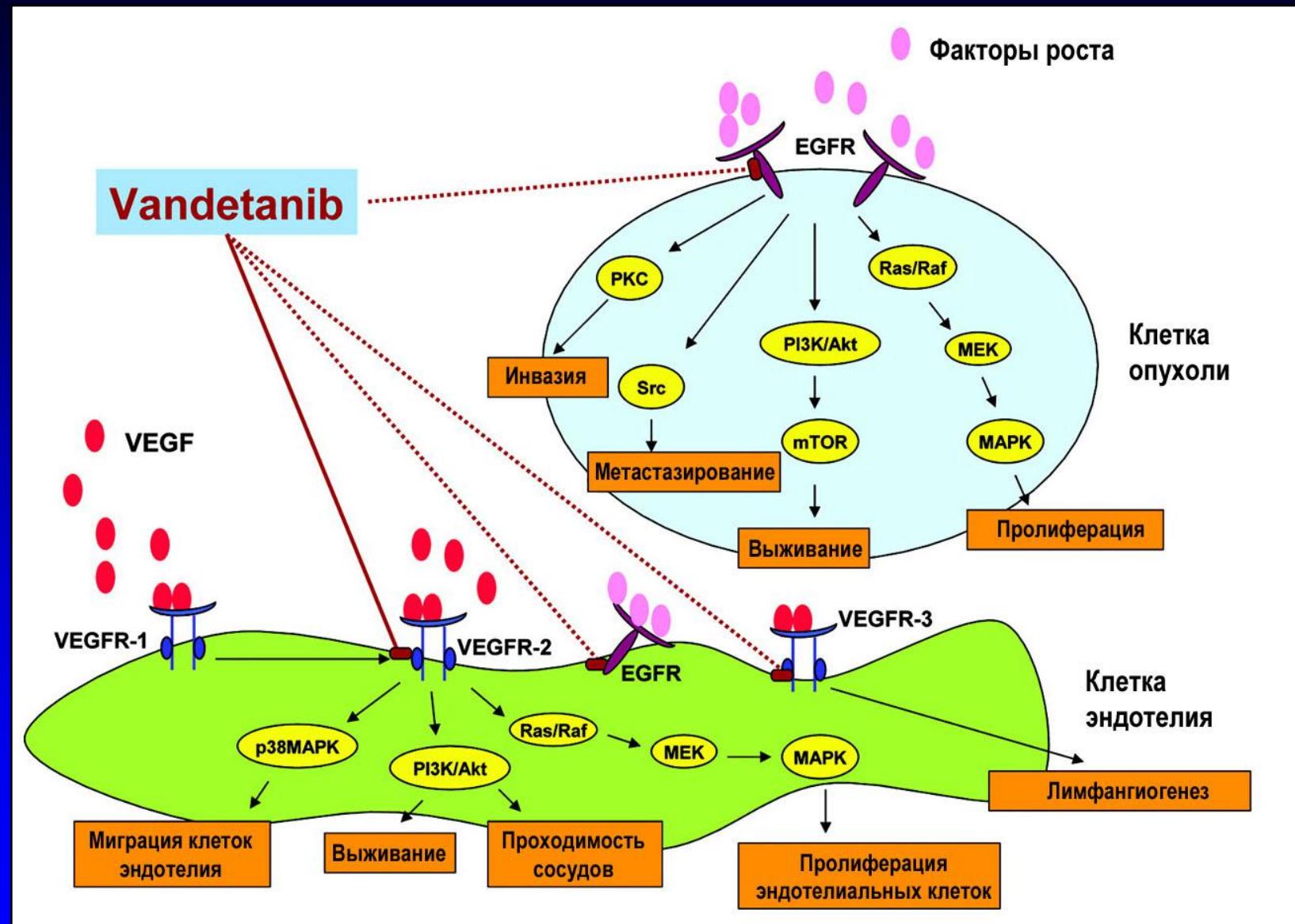
Selection of kinase inhibitors recently used in clinical trials for endocrine tumors and their respective targets.

| Agent | VEGFR1 | VEGFR2 | VEGFR3 | RET | BRAF | PDGFR β | EGFR | c-KIT | Others | Refs | Clinically tested in endocrine tumors ^a |
|-------------------------------------|-----------------------|---------|--------|--------|------|---------------|------|-------------|--------|---|--|
| | IC ₅₀ (nM) | | | | | | | | | | |
| Axitinib (AG013736) | 1.2 | 0.25 | 0.29 | | 2.5 | | 1.7 | | | Inai et al., 2004 | ATC, DTC, MTC |
| E7080 | 22 | 4.0 | 5.2 | | 39 | 6500 | 5.2 | | | Matsui et al., 2008b | MTC |
| Erlotinib ^b (OSI-774) | | | | | 20 | | | | | Moyer et al., 1997 | ACC |
| Gefitinib ^b (ZD1839) | | | | | 33 | | | | | Wakeling et al., 2002 | ACC, ATC, DTC, MTC |
| Imatinib ^b (ST1571) | | >10,000 | | 3700 | 100 | | 150 | BCR-ABL 25 | | Buchdunger et al., 2002 | ACC, ATC, DTC, MTC |
| Motesanib (AMG706) | 2 | 3 | 6 | 59 | 84 | | 8 | FLT3 33 | | Polverino et al., 2006 | DTC, MTC |
| Sorafenib ^b (BAY43-9006) | | 90 | 20 | 47 | 22 | 57 | 68 | P38-MAPK 38 | | Wilhelm et al., 2004 | ATC, DTC, MTC, Pheo |
| Sunitinib ^b (SU011248) | 2 | 4-9 | 17 | 41-100 | 2 | | 1-10 | FLT3 8-14 | | Kim et al., 2006; Chow & Eckhardt, 2007 | MTC, Pheo |
| Vandetanib (ZD6474) | 1600 | 40 | 110 | 130 | | 500 | | | | Wedge et al., 2002; Herbst et al., 2007 | MTC |
| XL184 | | 0.035 | | 4 | 234 | | | C-MET 1.8 | | Sherman, 2008 | MTC |

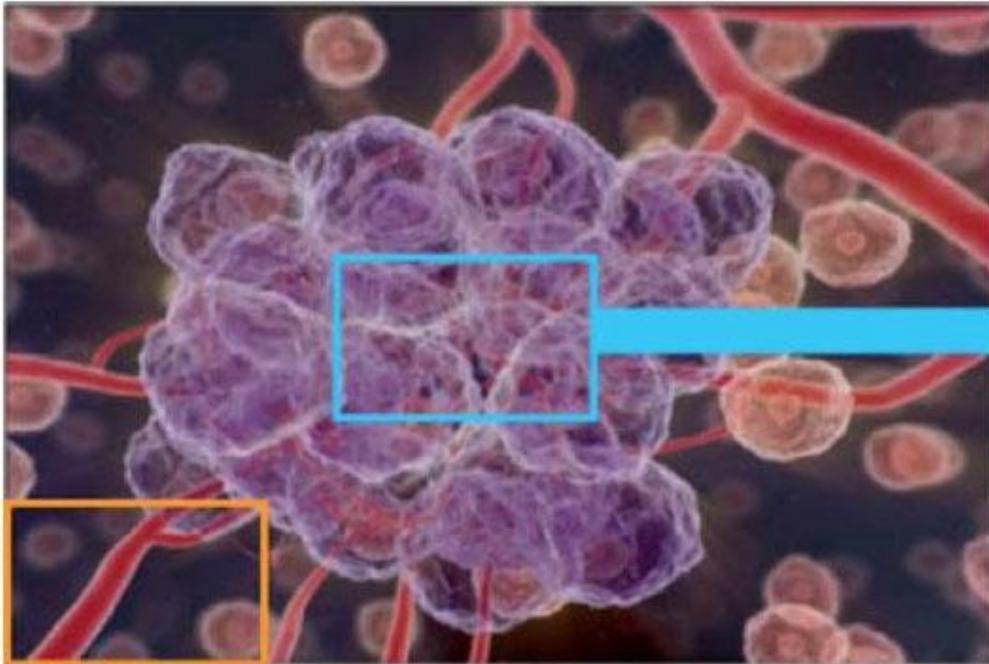
| Kinase | IC ₅₀ (μ M) |
|-----------------|-----------------------------|
| VEGFR-2 (KDR) | 0.04 |
| VEGFR-3 (Flt-4) | 0.11 |
| RET | 0.13 |
| EGFR | 0.50 |
| VEGFR-1 (Flt-1) | >1 |
| PDGFR- β | >1 |
| Tie-2 | >1 |
| FGFR1 | >1 |
| MEK | >10 |
| CDK2 | >10 |
| c-Kit | >20 |
| erbB2 | >20 |
| FAK | >20 |
| PDK1 | >20 |
| AKT | >100 |
| IGF-1R | >200 |

Fassnacht M. et al., 2009





Morabito A. et al., 2009



Прямое воздействие на опухоль

Ингибиование EGFR:

- ингибирование пролиферации
- уменьшение инвазивности
- стимуляция апоптоза
- подавление метастазирования
- подавление продукции VEGF

Непрямой эффект - через воздействие на эндотелиальные клетки

Ингибиование VEGFR:

- подавление ангиогенеза путем снижения активности пролиферации и миграции эндотелиальных клеток
- подавление жизнеспособности клеток эндотелия
- снижение проходимости сосудов

Побочные эффекты Adverse events

| | |
|------------|---|
| Vatalanib | Тошнота, утомляемость, рвота, головокружение <i>Nausea, fatigue, vomiting and dizziness</i> |
| Motesanib | Гипертензия, утомляемость, диарея, головная боль, тошнота <i>Hypertension, fatigue, diarrhea, headache and nausea</i> |
| Vandetanib | Сыпь, утомляемость, диарея, бессимптомное удлинение интервала QT <i>Rash, fatigue, diarrhea, and asymptomatic Qtc prolongation</i> |
| Sorafenib | Диарея, поражение кожи стоп и кистей, потеря веса, гипофосфатемия, утомляемость <i>Diarrhea, hand-foot skin toxicity, weight loss, hypophosphatemia, fatigue</i> |

VANDETANIB

Побочные эффекты Adverse events

| USA/Australian study | | Japanese study | |
|----------------------|------------------|-------------------------------|----------------|
| Adverse event | n=77 (grade 3/4) | Adverse event | n=18 (grade 3) |
| Rash | 45 (4) | Rash | 14 (0) |
| Diarrhoea | 27 (4) | QTc prolongation ^b | 11 (0) |
| Nausea | 15 (0) | Diarrhoea | 10 (1) |
| Fatigue | 14 (1) | Proteinuria | 10 (0) |
| Hypertension | 14 (4) | Hypertension | 7 (4) |
| Anorexia | 10 (0) | | |

Barge A., Ryan A.J., 2009

Фазы клинических испытаний

Clinical trial phases

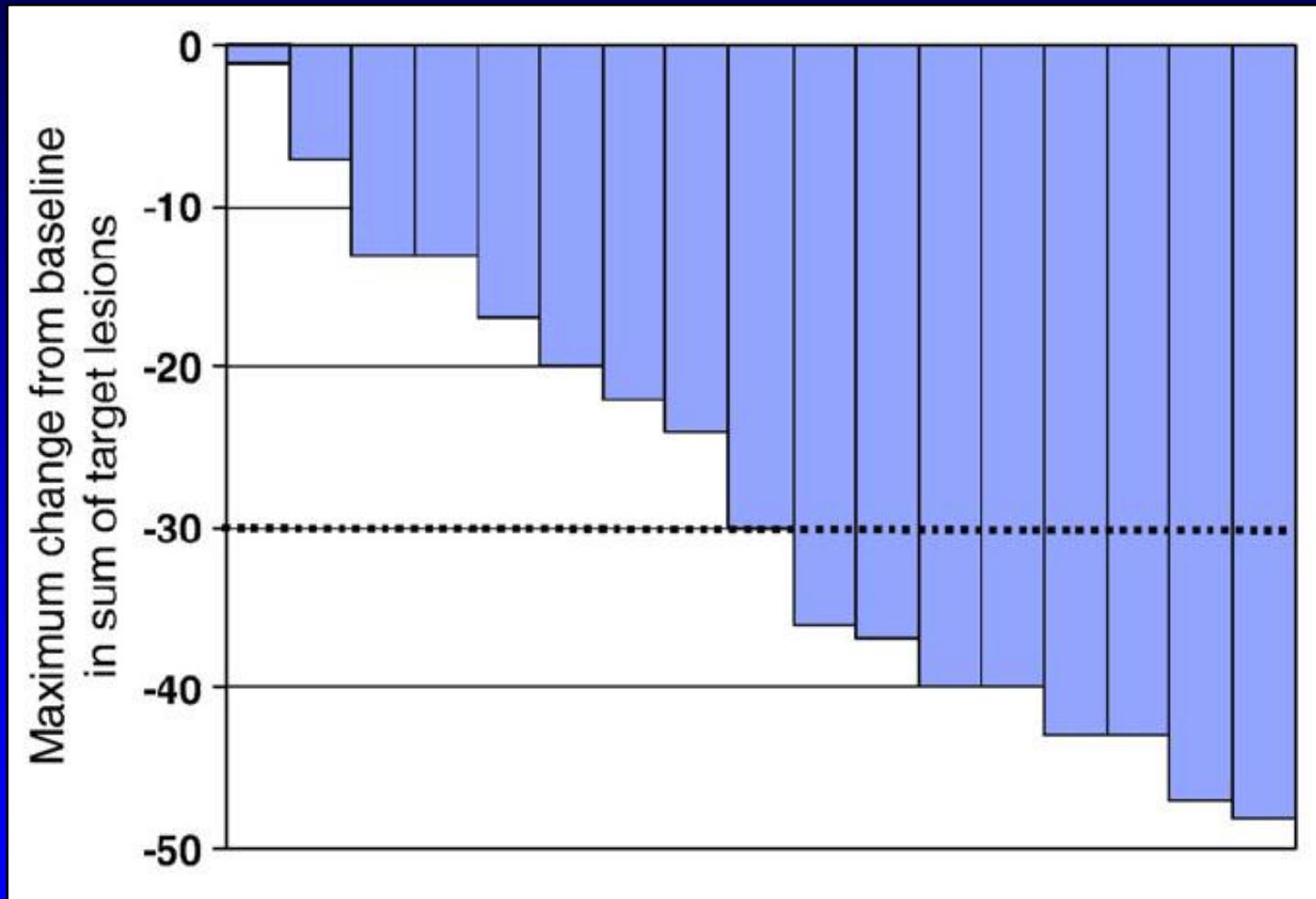
| Фаза Phase | Цель Trial goals |
|---------------|--|
| I | <p>Определение переносимости препарата у небольшого числа пациентов, обычно после безуспешного применения стандартных методов лечения</p> <p>To understand how well a drug can be tolerated in a small number of individuals who usually have tried and failed existing standard drugs</p> |
| II | <p>Оценка биологической активности препарата и выраженности побочных эффектов.</p> <p>To evaluate the biological activity or effect of a drug and to estimate the rate of adverse events.</p> |
| III | <p>Оценка эффективности препарата по сравнению с контролем</p> <p>To assess the effectiveness and value of a new drug against a control</p> |
| IV | <p>Длительная оценка результатов использования препарата, признанного эффективным по итогам III фазы</p> <p>Long-term surveillance of a drug believed to be effective in a previous phase III trial</p> |

Результаты клинических испытаний

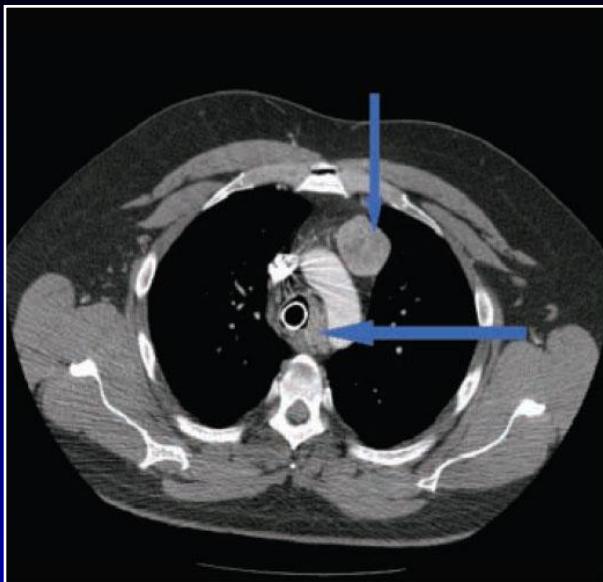
Results of clinical trials using “targeted therapies” in MTC

| Agents | Rationale | n | Outcome (in evaluable patients) | Reference |
|--------------------------|---------------------------------------|----|---------------------------------|--|
| Motesanib | Multiple TKI ^a | 83 | PR 2%; SD 47% | Schlumberger et al., 2007 |
| Vandetanib | Multiple TKI ^a | 49 | PR 14%; SD 43% | Wells et al., 2007; Haddad et al., 2008 |
| Imatinib | Inhibition of c-KIT and PDGF | 30 | SD 36% | Gross et al., 2006; de Groot et al., 2007; Frank-Raue et al., 2007 |
| XL184 | Multiple TKI (incl. RET) ^a | 22 | PR 53%, SD 47% | Salgia et al., 2008 |
| ⁹⁰ Y-DOTA-TOC | Radionuclide therapy targeting SSR-2 | 12 | SD: 42% | Waldherr et al., 2001 |
| Axitinib | Multiple TKI ^a | 11 | PR 40%; SD 60% | Cohen et al., 2008b |
| Sunitinib | Multiple TKI ^a | 7 | PR 14%, SD 71% | Cohen et al., 2008a; Kelleher & McDermott, 2008 |
| Thalidomide | Inhibition of angiogenesis | 7 | PR 18%; SD 18% | Ain et al., 2007 |
| Sorafenib | Multiple TKI ^a | 6 | CR 17%; PR 33% | Kober et al., 2007; Gupta-Abramson et al., 2008 |
| Gefinitinib | Inhibition of EGF receptor | 4 | PD 100% | Pennell et al., 2008 |

Эффект XL184 на размер очагов при МРЩЖ XL184 effect on target lesion diameter in MTC patients



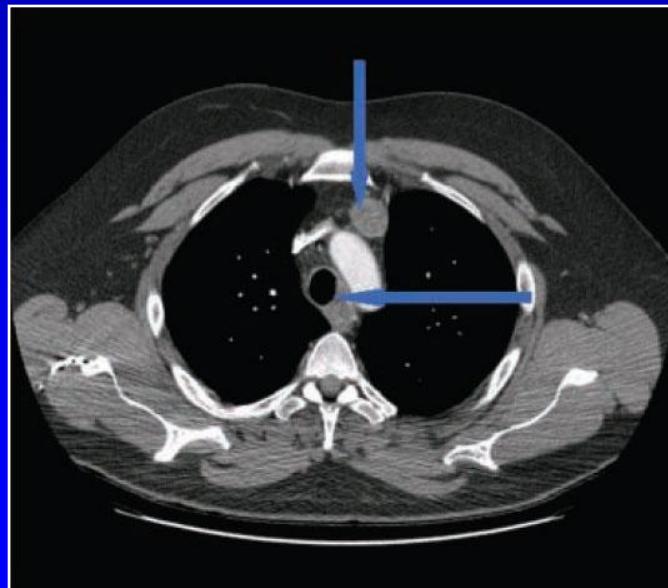
Salgia R., 2008



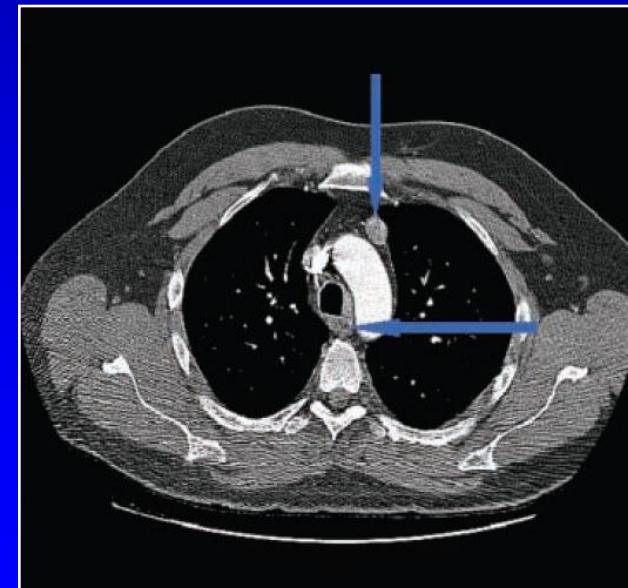
МРЩЖ
МТС
рT₃N_{1b}M₁

Sorafenib 600 mg/day + Tipifarnib 400 mg/day

Hong D. et al., 2008

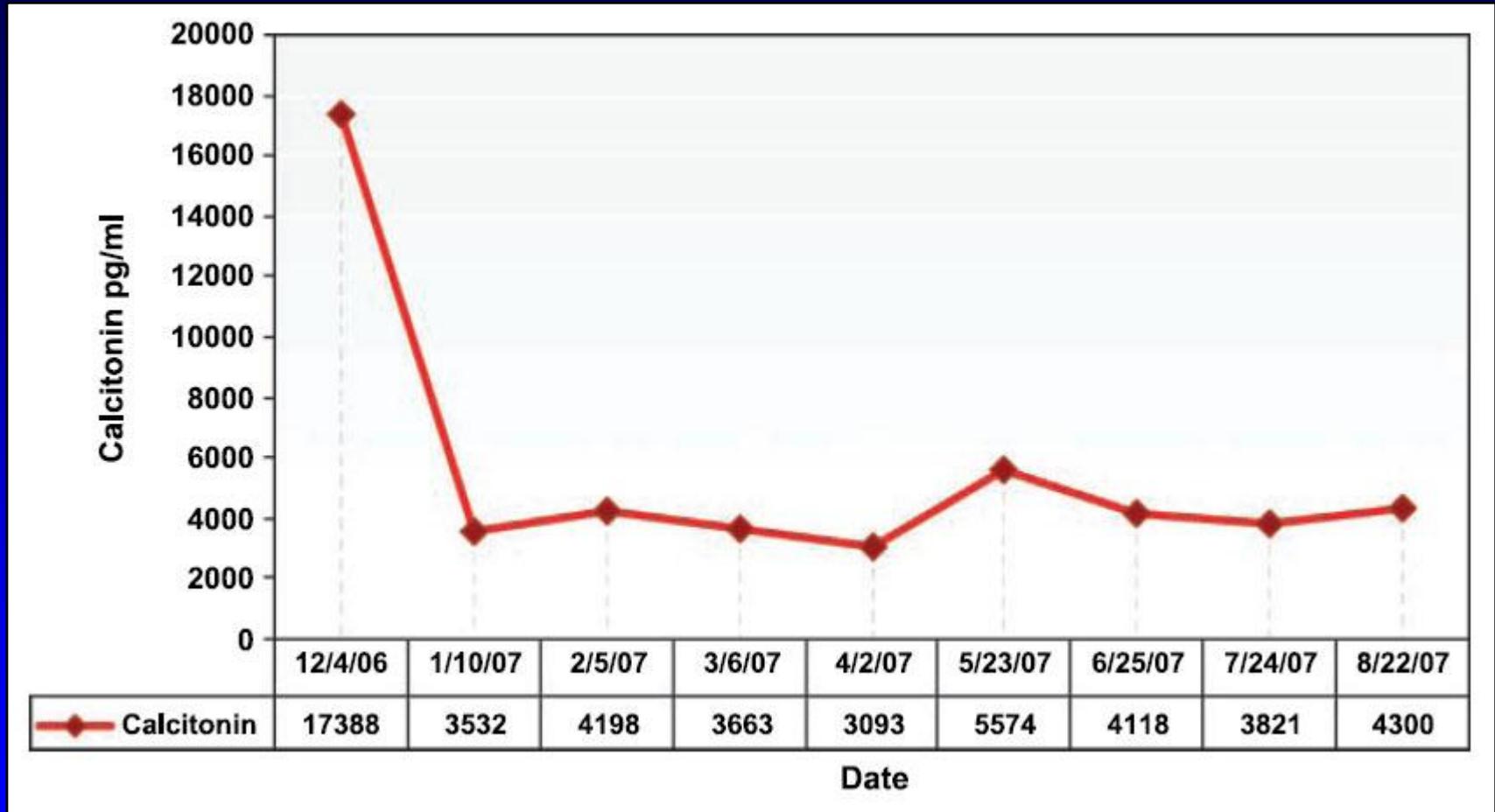


36% RECIST



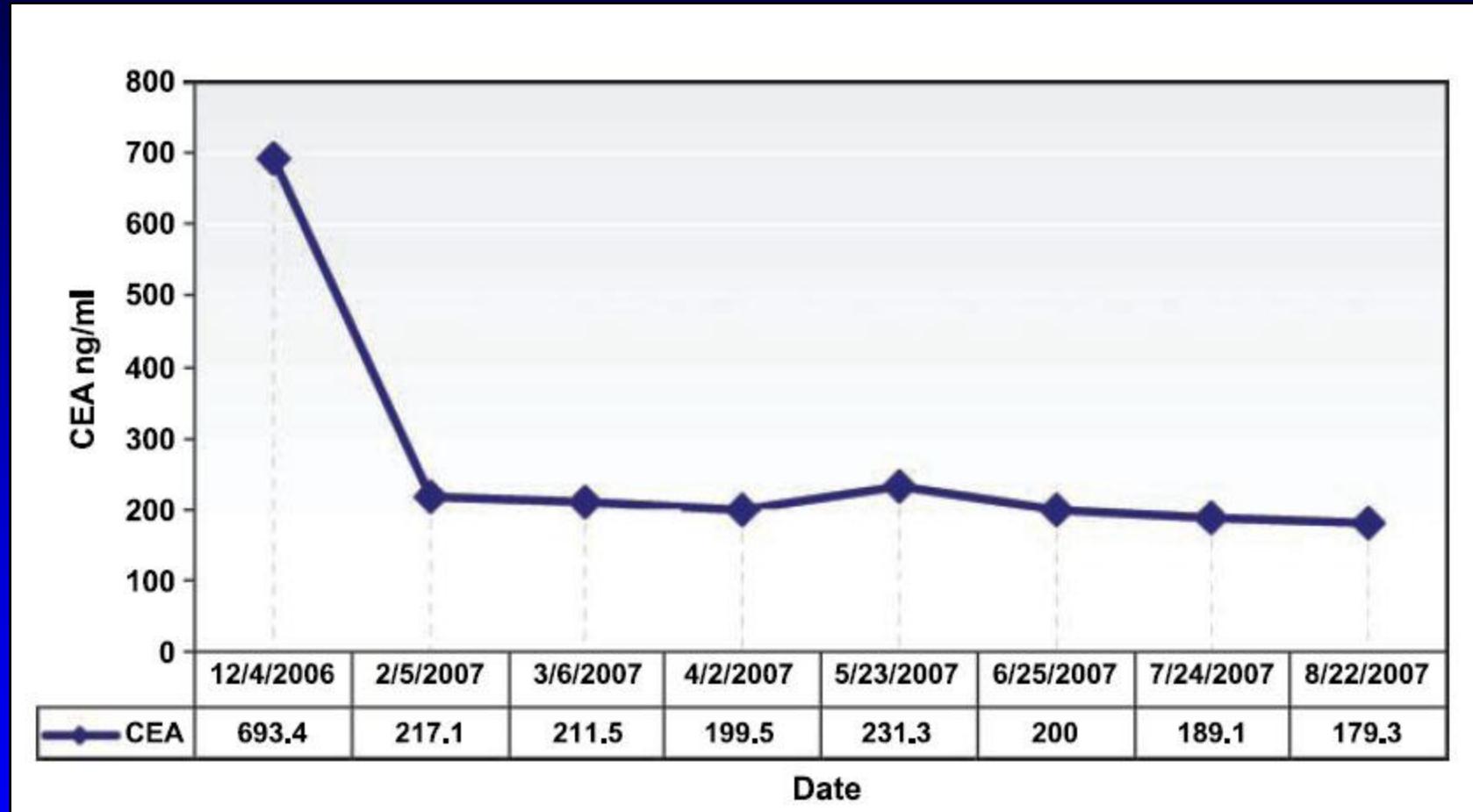
46% RECIST

Динамика уровня кальцитонина Calcitonin response



Hong D. et al., 2008

Динамика уровня РЭА CEA response



Hong D. et al., 2008

RECOMMENDATION 109

Given the absence of an established effective systemic therapy for patients with advanced MTC, physicians should give high priority to facilitating enrollment of their patients into well-designed clinical trials.

Grade: C Recommendation

**Medullary Thyroid Cancer:
Management Guidelines of the
American Thyroid Association
THYROID, V. 19, N. 6, 2009**