Rak rdzeniasty tarczycy jako choroba rzadka

- Ocenia się ze rocznie zachorowuje na raka rdzeniastego
- tarczycy około 100 osób w Polsce

Rak rdzeniasty tarczycy

25% postać rodzinna

- Objawowa (1/4)
- Badania przesiewowe DNA wśród członków rodzin (3/4)

75% postać sporadyczna

MEN 2a
- Rak rdzeniasty tarczycy
- Guz chromochłonny
- Pierwotna nadczynność przytarczyc

MEN 2b
- Rak rdzeniasty tarczycy
- Cechy marfanoidalne
- Anomalie fenotypowe (nerwiaki języka, nerwiakozwojaki)
- Guz chromochłonny

Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy

Rak rdzeniasty tarczycy

MEN 2a
- Rak rdzeniasty tarczycy
- Guz chromochłonny
- Pierwotna nadczynność przytarczyc

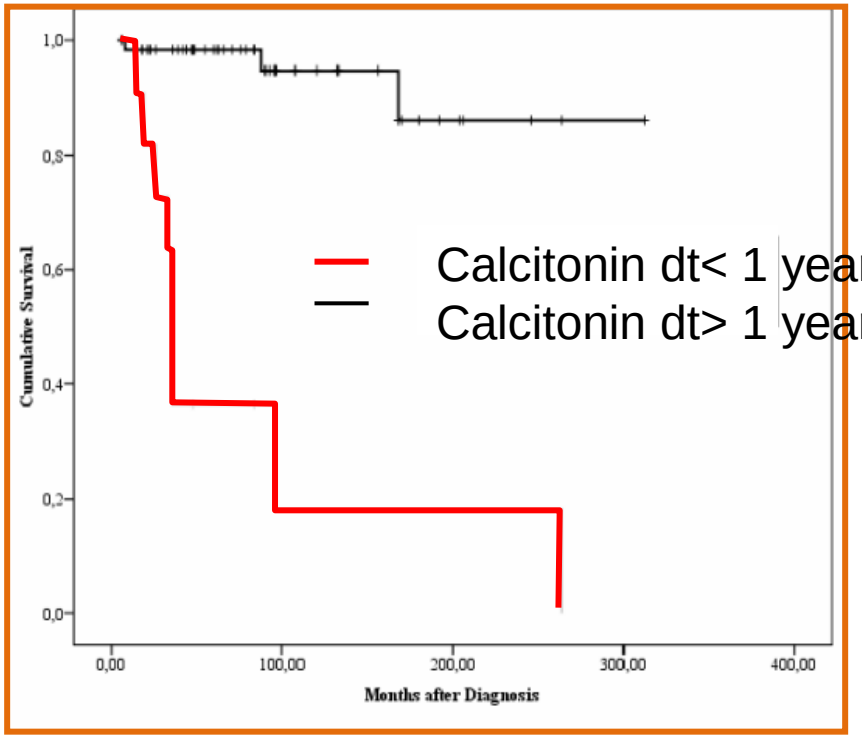
MEN 2b
- Rak rdzeniasty tarczycy
- Cechy marfanoidalne
- Anomalie fenotypowe (nerwiaki języka, nerwiakozwojaki)
- Guz chromochłonny

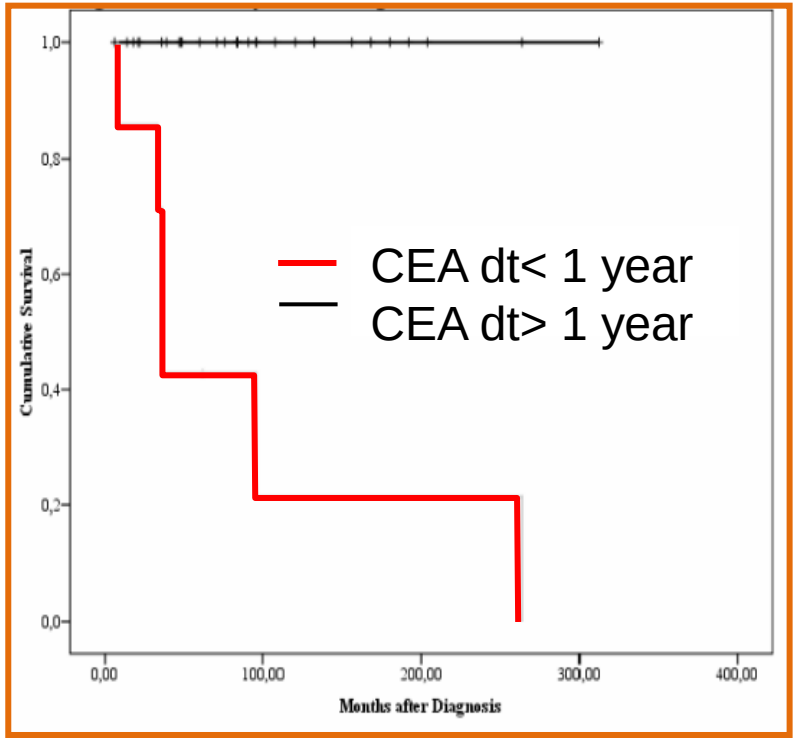
Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy

Rozsiany rak rdzeniasty tarczycy:

Czas podwojenia kalcytoniny i CEA – czynniki prognostyczne

Metaanaliza 6 badań (73 chorych). Chorzy, u których czas podwojenia kalcytoniny i CEA jest krótszy niż 1 rok mają gorsze rokowanie (p< 0,001)



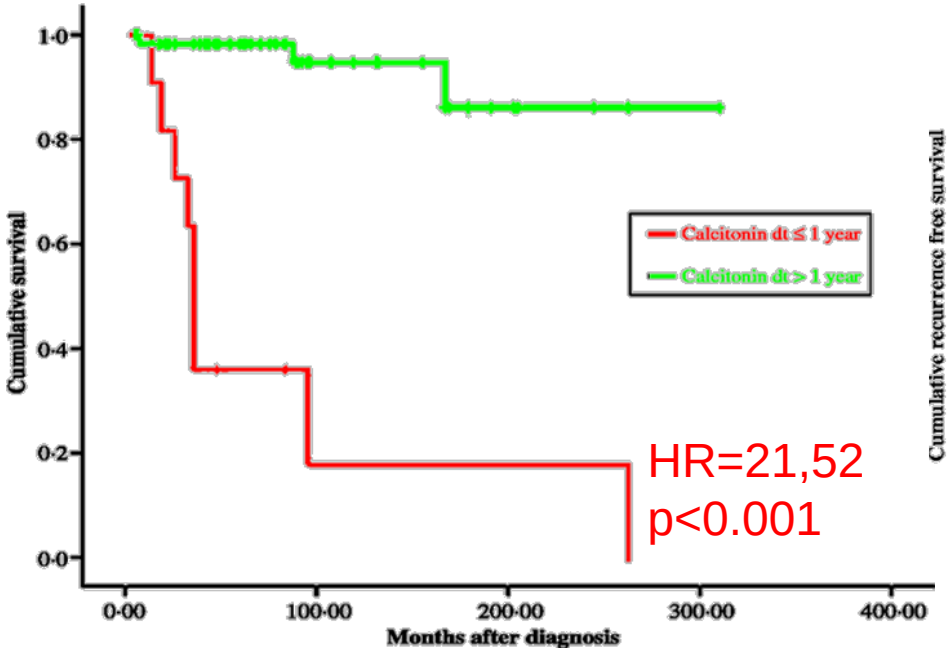


Ryzyko zgonu wzrasta 21-krotnie
jeżeli czas podwojenia kalcytoniny jest krótszy niż rok

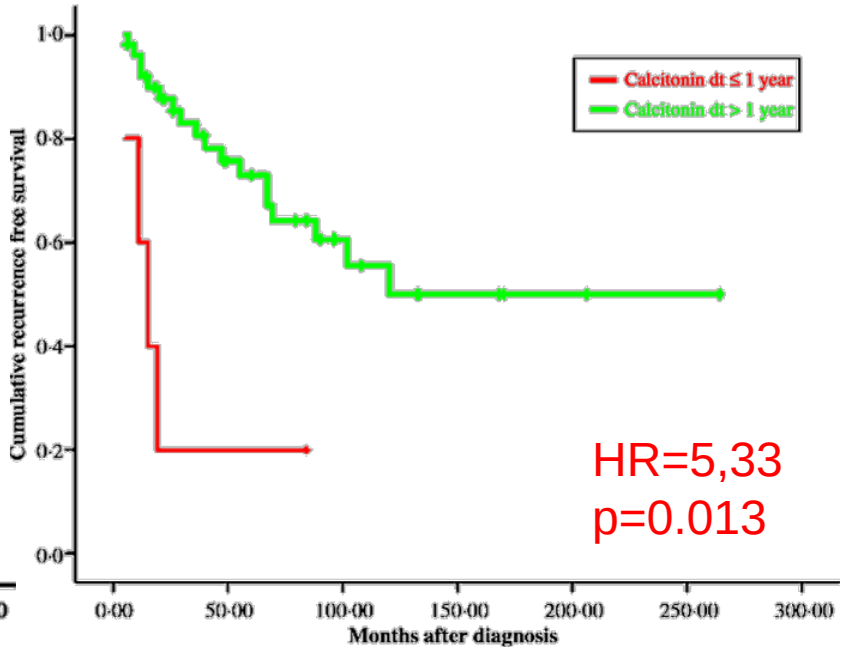
Meier at l Clin Endccrinol 2010

Czas podwojenia kalcytoniny lepiej odzwierciedla ryzyko zgonu z powodu raka niż nawrotu choroby

Overall survival



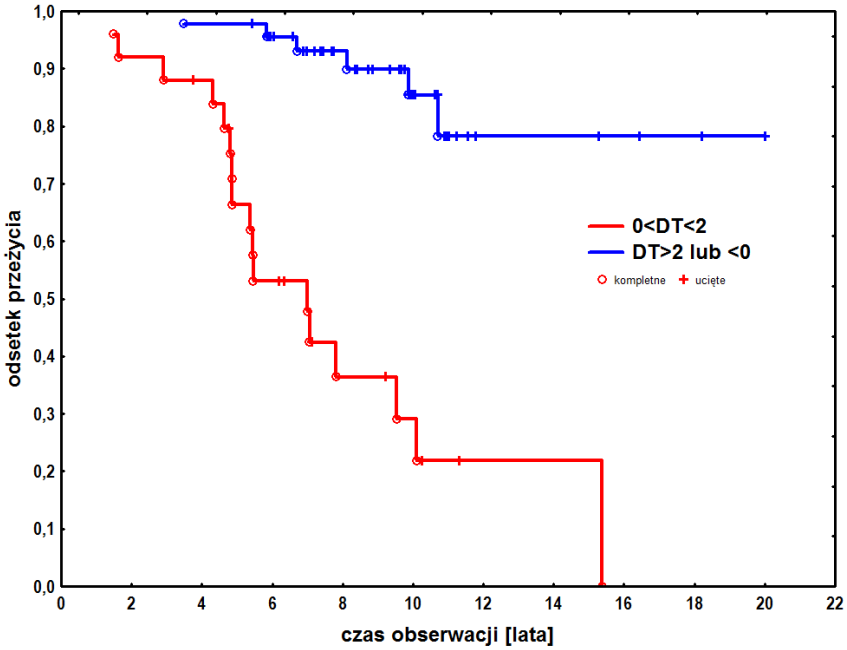
Recurrence-free survival

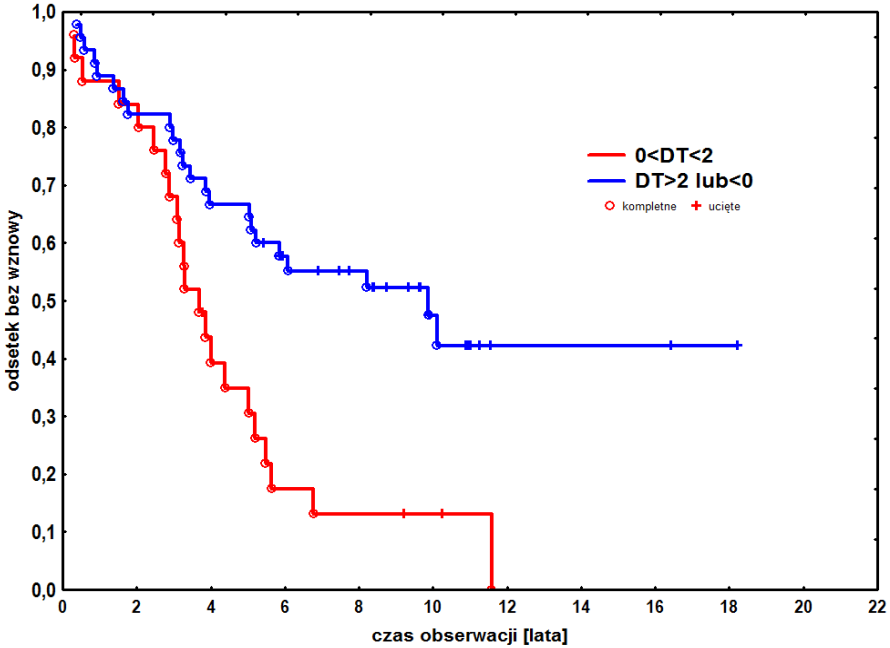


Meier at l Clin Endccrinol 2010

Czas podwojenia kalcytoniny

punkt odcięcia – doświadczenia własne





HR= 8,99 (3,51-23,04; p<0,0001)

HR= 2,60 (1,43-4,71; p=0,0017)

Gawlik et al., ETA 2011

Molekularna terapia celowana w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy

Vandetanib

pierwszy inhibitor kinaz tyrozynowych (VEGFR, VEGFR2, EGFR, RET) zaakceptowany przez FDA i EMA,

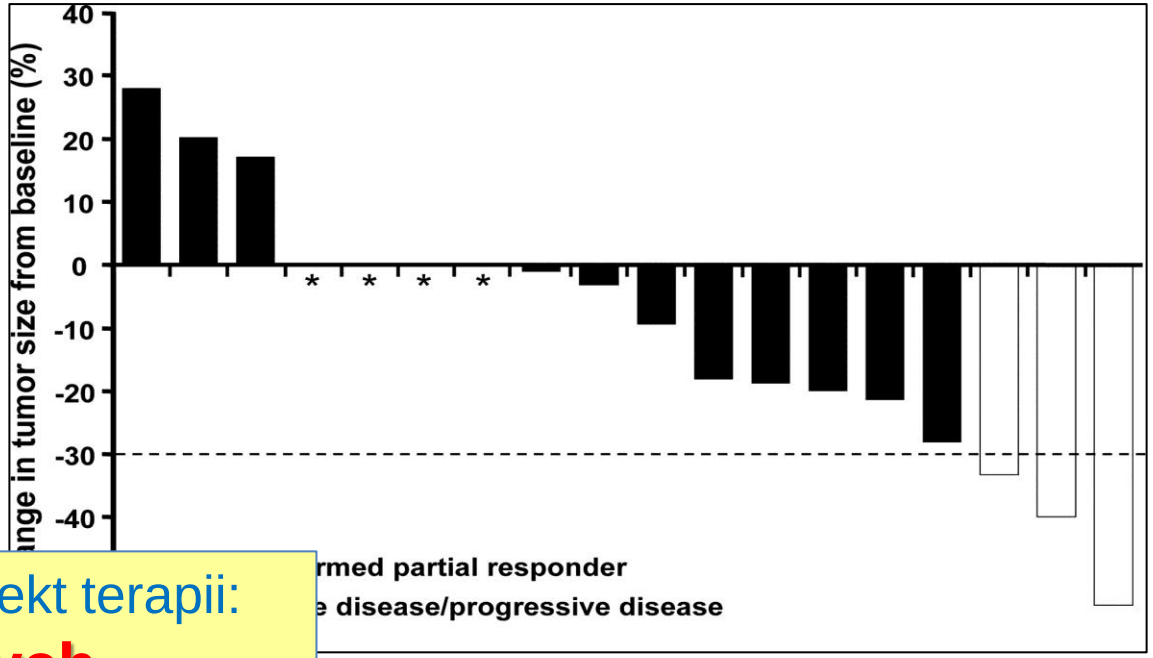
- zarejestrowany Polsce dla leczenia zaawansowanego RRT,
- ujęty w aktualnych zaleceniach NCCN dla RRT

Vandetanib (100 mg) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer

Bruce G. Robinson, Luis Paz-Ares, Annetta Krebs, James Vasselli, and Robert Haddad

19 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego RRT

Vandetanib 100 mg



Korzystny efekt terapii:

69% chorych

16% częściowa regresja

53% stabilizacja choroby (mediana 256 dni)

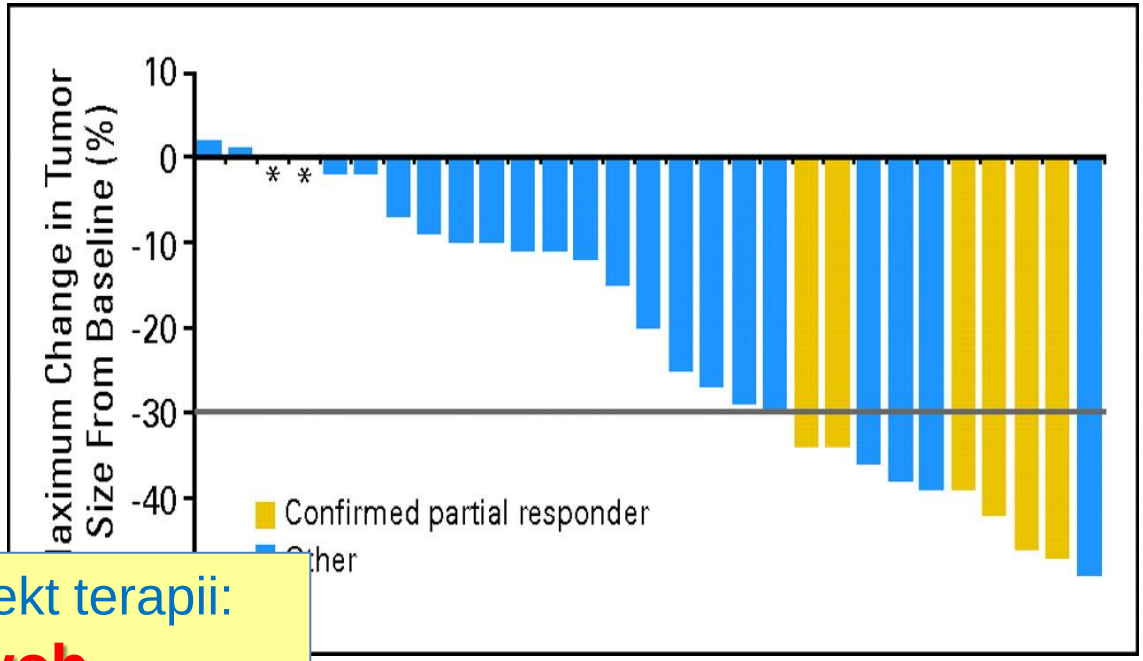
Robinson BG et al. J Clin Endocrinol Metabol, 2010

Vandetanib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer

Samuel A. Wells Jr, Jessica E. Gosnell, Robert F. Gagel, Jeffrey Moley, David Pfister, Julie A. Sosa, Michael Skinner, Annetta Krebs, James Vasselli, and Martin Schlumberger

30 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego RRT

Vandetanib 300 mg



Korzystny efekt terapii:

73% chorych

20% częściowa regresja

53% stabilizacja choroby >24 msc

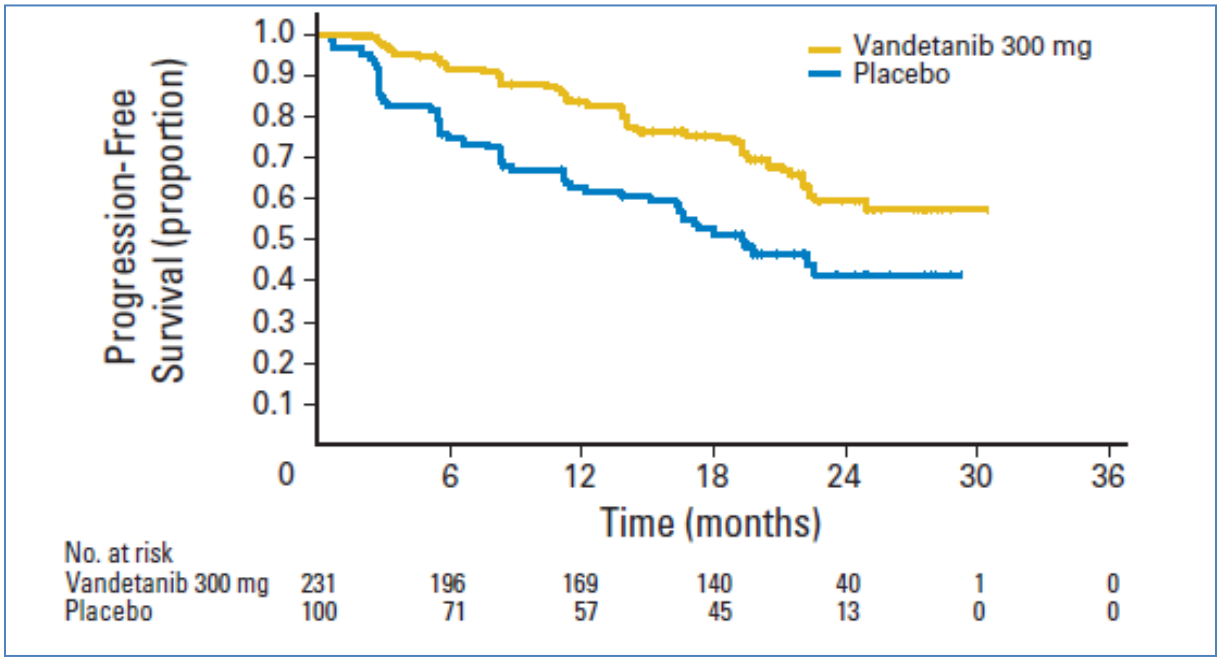
Wells S A et al. J Clin Oncol 2010

Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial

Samuel A. Wells Jr, Bruce G. Robinson, Robert F. Gagel, Henning Dralle, James A. Fagin, Massimo Santoro, Eric Baudin, Rossella Elisei, Barbara Jarzab, James R. Vasselli, Jessica Read, Peter Langmuir, Anderson J. Ryan, and Martin J. Schlumberger

331 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego **RRT**
(w tym 20 z IO Gliwice)

231 chorych Vandetanib 300 mg
100 chorych placebo



Czas do progresji:
30,5 miesiąca - w grupie leczonej vandetanibem
19,3 miesiąca - w grupie otrzymującej placebo

Wells S A et al. J Clin Oncol 2011

Vandetanib
– działania niepożądane

- Przewód pokarmowy
  a) Biegunki (56,3%)
  b) Nudności (33,3%)
  c) Wymioty (14,7%)
  d) Bóle brzucha (14,3%)
- Skóra i tkanka podskórna
  a) Wysypka (45%)
  b) Trądzik (19,9%)
  c) Suchość skóry (15,2%)
  d) Nadwrażliwość na światło słoneczne (13,4%)
- Układ sercowo-naczyniowy
  a) Nadciśnienie tętnicze (31,6%)
  b) Wydłużenie odstępu QT (14,3%)

Wells S A et al. JCO 2011

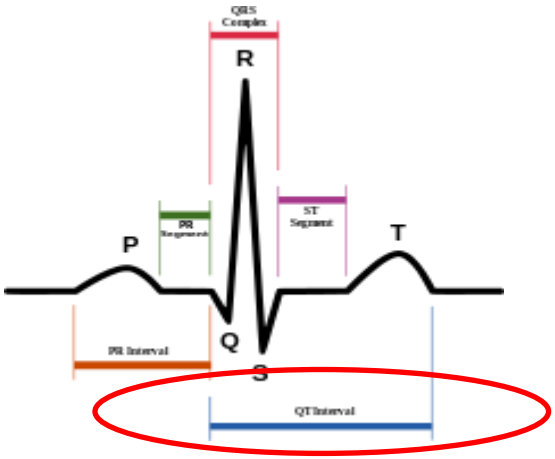
Vandetanib
– działania niepożądane

- Układ nerwowy
  a) Bóle głowy (25,5%)
- Narząd wzroku
  a) Osłabienie ostrości wzroku (8,7%)
  b) Zmętnienie rogówki (4,8%)
- Inne
  a) Brak apetytu (21,2%)
  b) Bezsenność (13,0%)
  c) Hypokalcemia (10,8%)
  d) Utrata masy ciała (10,4%)
  e) Proteinuria (10%)
  f) Niedoczynność tarczycy (6,5%)

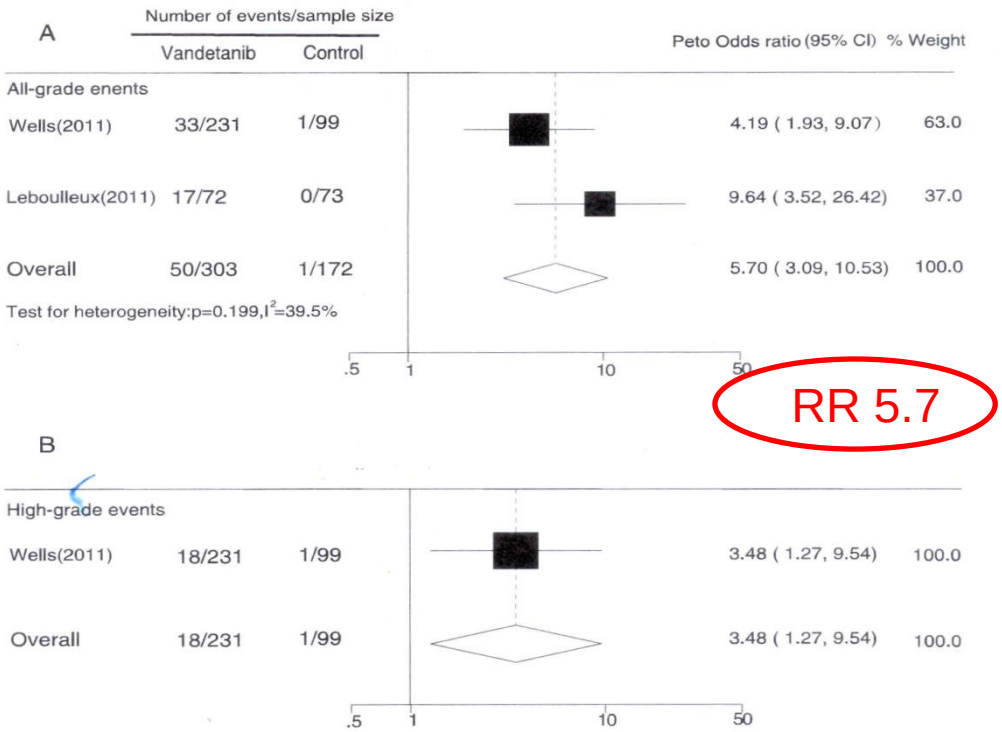
Wells S A et al. JCO 2011

Vandetanib

a wydłużenie odstępu QT



- QT całkowity czas aktywacji i repolaryzacji komór
- QTc skorygowany QT (wartość niezależna od AS)
- Norma 350 – 440 [470] ms
- Wydłużony QTC – negatywny czynnik prognostyczny, ryzyko arytmii komorowej



18% chorych wydłużenie QTc
12% chorych wydłużenie QTc≥ G3

Zang et al. PLOS, 2012

Postępowanie w działaniach niepożądanych u chorych leczonych Vandetanibem

- Wydłużenie odstępu QT

a) Unikanie leków o udowodnionym (amiodaron, sotalol, klarytromycyna, erytromycyna, haloperidol) lub potencjalnym (azytromycyna, escitalopram, famotydyna, indapamid, isradypina, nicardypina, ofloxacyna, oktreotyd) wpływie na odstęp QT

b) Zapobieganie hypokalemii i hypomagnezemii

c) Monitorowanie EKG

d) Lek przeciwskazany u chorych z wrodzonym wydłużeniem QT

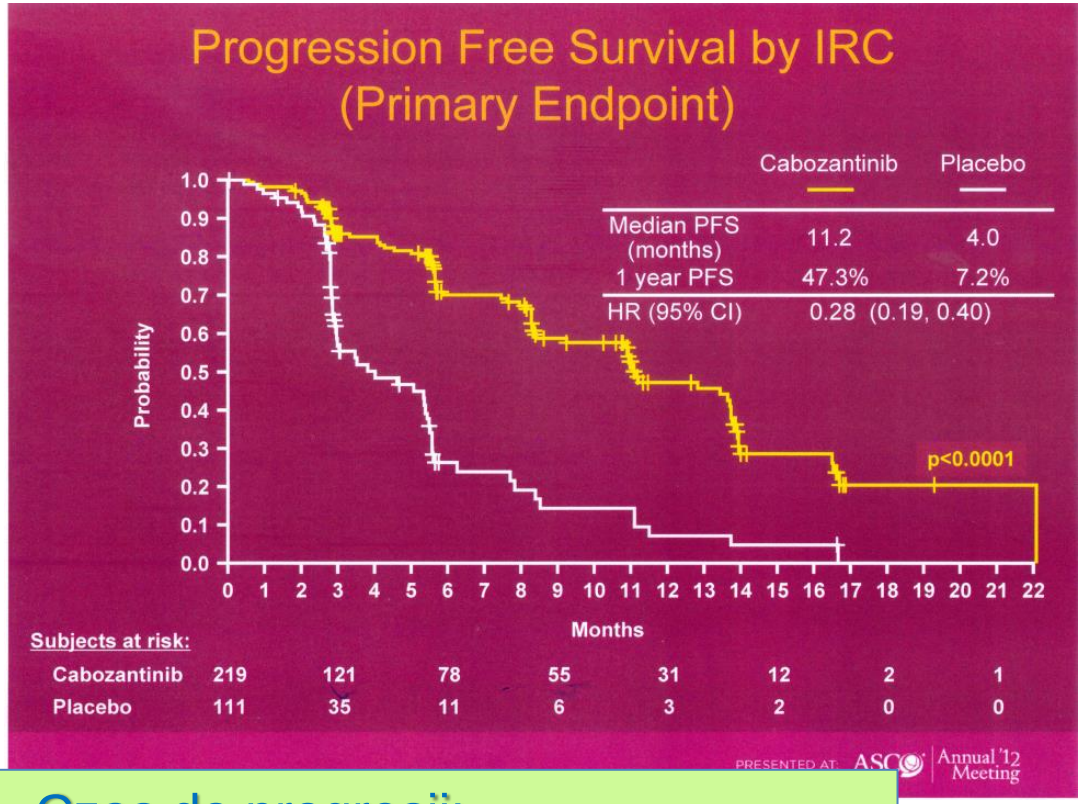
Postępowanie w działaniach niepożądanych u chorych leczonych Vandetanibem

- Biegunki – Loperamid
- Skóra
  a) Ochrona przed słońcem (blokery)
  b) Miejscowo – sterydy, maści z antybiotykiem
  c) Ogólnie – preparaty antyhistaminowe
  d) Trądzik (Tetralysal – limecyklina; Rozex – metronidazol; retinoidy – doświadczenie własne)
- Nadciśnienie
  a) ACEI
  b) B-blokery
  c) Diuretyki (Indapamid – ostrożnie)
  d) Ca-blokery (niewskazane pochodne nifedypiny

Cabozantinib – wyniki badania III fazy

330 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego RRT, progresja w ciągu 12 msc
(w tym 9 z IO Gliwice)

219 chorych Cabozantinib 175mg
111 chorych placebo



Czas do progresji:
11,2 miesiąca - w grupie leczonej cabozantinibem
4 miesiące - w grupie otrzymującej placebo

Schoffski al. 12 th ASCO Annual Meeting 2012

Rak tarczycy

- Rocznie zachorowuje w Polsce około 1500 osób
- Około 10% z nich rozwinie raka tarczycy opornego naleczenie radiojodem

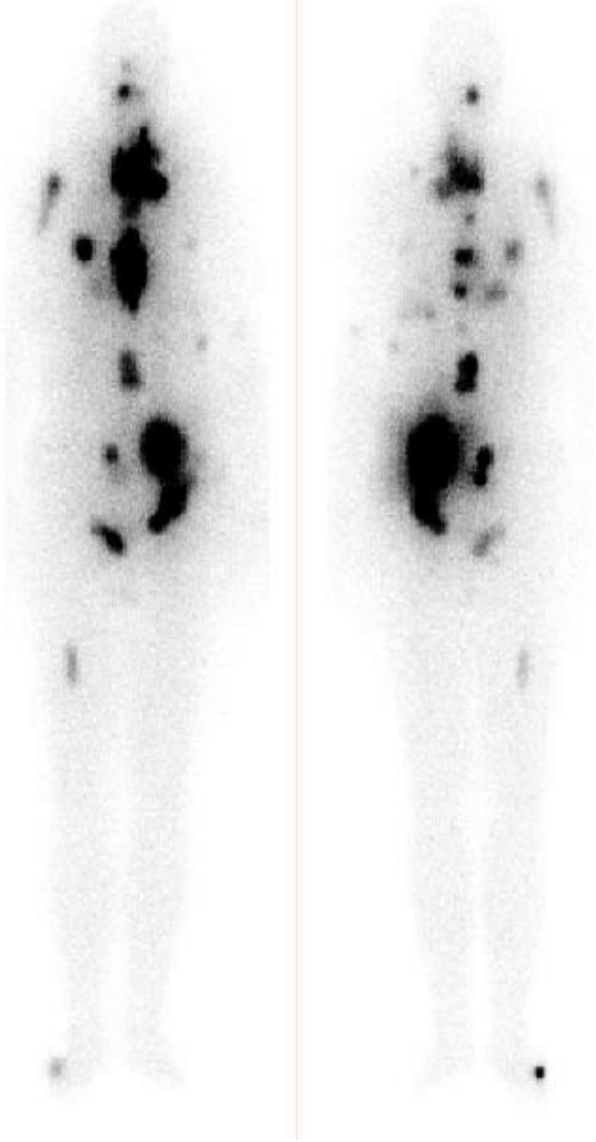
Leczenie jodem promieniotwórczym

najskuteczniejsza opcja terapeutyczna u chorych na ZRT

U 10% chorych na ZRT dochodzi do rozsiewu raka:
50% płuca
25% kości
20% płuca i kości
4% inna lokalizacja

2/3 chorych wykazuje gromadzenie 131-I w ogniskach raka

10-letnie przeżycie całkowite chorych w stadium rozsiewu 131-I (+) – 60%
10-letnie przeżycie całkowite chorych w stadium rozsiewu 131-I (-) – 10%



wysokozróżnicowane raki

(nisko) niezróżnicowane raki

Leczenie 131-I

próba leczenia 131-I

BŁĄD !!

* aktywność skumulowana 131-I > 600 mCi
* brak wychwytu 131-I
* progresja jodochwytnych przerzutów w trakcie leczenia 131-I

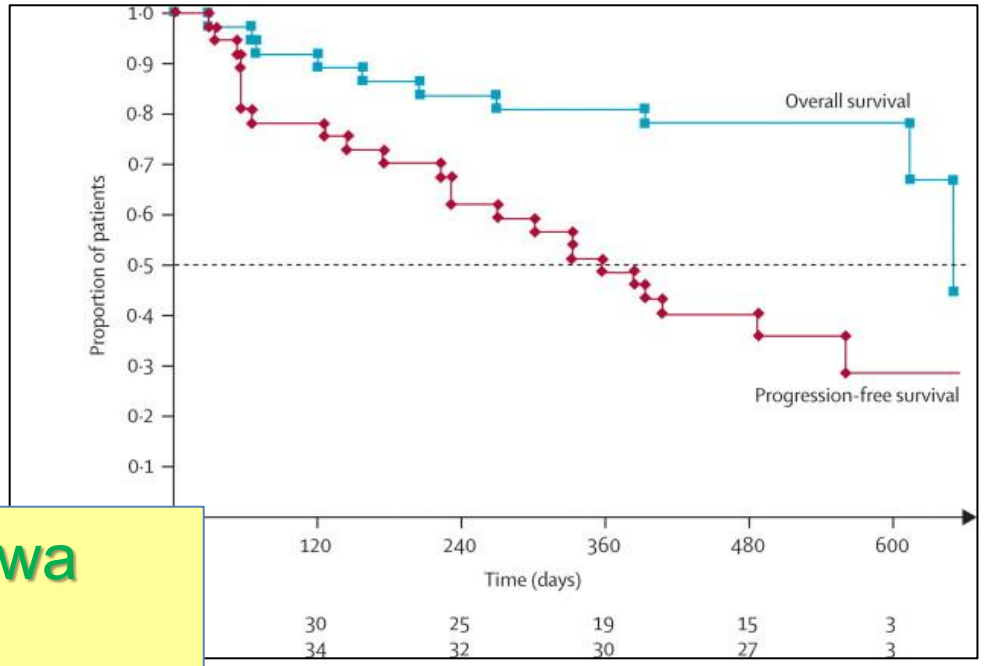
RAKI OPORNE NA radioJOD

Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study

Keith C Bible, Vera J Suman, Julian R Molina, Robert C Smallridge, William J Maples, Michael E Menefee, Joseph Rubin, Kostandinos Sideras, John C Morris III, Bryan McIver, Jill K Burton, Kevin P Webster, Carolyn Bieber, Anne M Traynor, Patrick J Flynn, Boon Cher Goh, Hui Tang, Susan Percy Ivy, Charles Erlichman, for the Endocrine Malignancies Disease Oriented Group, Mayo Clinic Cancer Center, and the Mayo Phase 2 Consortium

37 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego, opornego na leczenie 131-I ZRT, progresja w ciągu 6 miesięcy

Pazopanib 800 mg



49% częściowa regresja
(mediana 11,7 months)

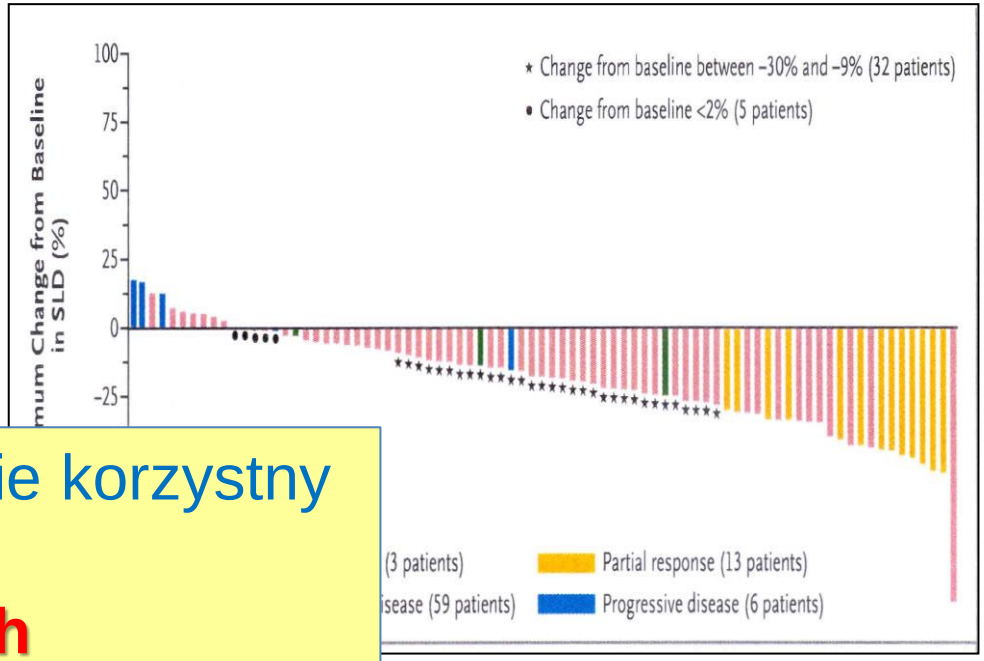
Bible et al. Lancet Oncol 2010

Motesanib Diphosphate in Progressive Differentiated Thyroid Cancer

Steven I. Sherman, M.D., Lori J. Wirth, M.D., Jean-Pierre Droz, M.D., Michael Hofmann, M.D., Ph.D., Lars Bastholt, M.D., Renato G. Martins, M.D., Lisa Licitra, M.D., Michael J. Eschenberg, M.S., Yu-Nien Sun, Ph.D., Todd Juan, Ph.D., Daniel E. Stepan, M.D., and Martin J. Schlumberger, M.D., for the Motesanib Thyroid Cancer Study Group*

93 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego, opornego na leczenie 131-I ZRT, potwierdzona progresja w ciągu 6 msc

Motesanib 125 mg



Umiarkowanie korzystny efekt terapii:

81% chorych

14% częściowa regresja

67% stabilizacja choroby (mediana 40 tygodni)

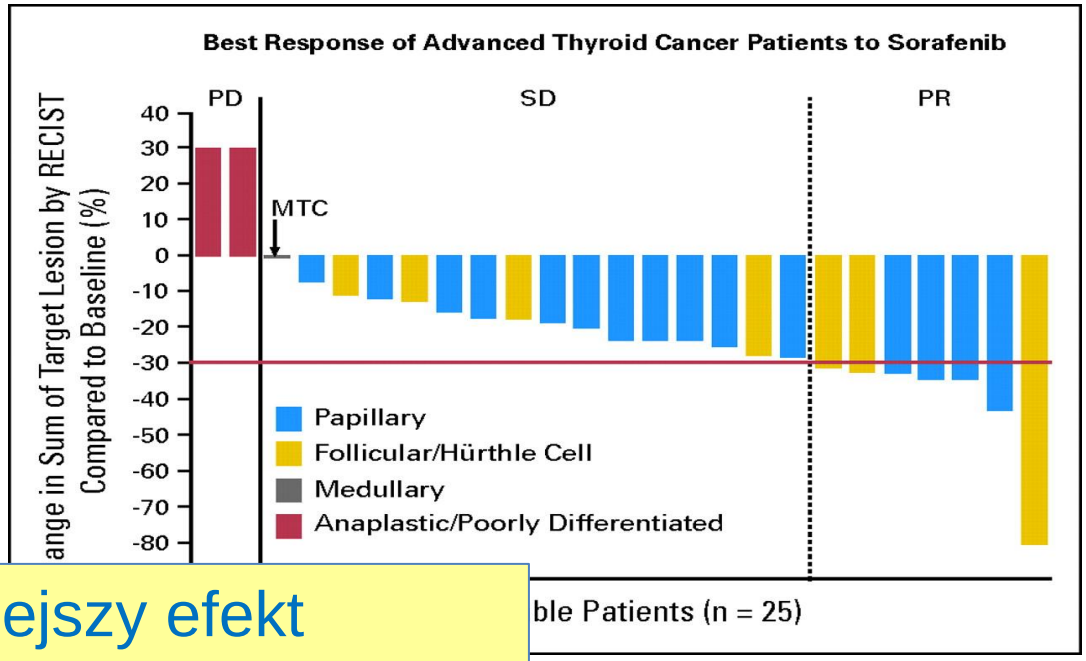
Sherman S et al. N Engl J Med 2008

Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer

Vandana Gupta-Abramson, Andrea B. Troxel, Anoma Nellore, Kanchan Puttaswamy, Maryann Redlinger, Kathy Ransone, Susan J. Mandel, Keith T. Flaherty, Laurie A. Loevner, Peter J. O'Dwyer, and Marcia S. Brose

30 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego raka tarczycy (ZRT, RRT, ART), progresja w ciągu 12 msc

Sorafenib 800 mg



Korzystniejszy efekt terapii:

76% chorych

23% częściowa regresja

53% stabilizacja choroby (mediana 79 tygodni)

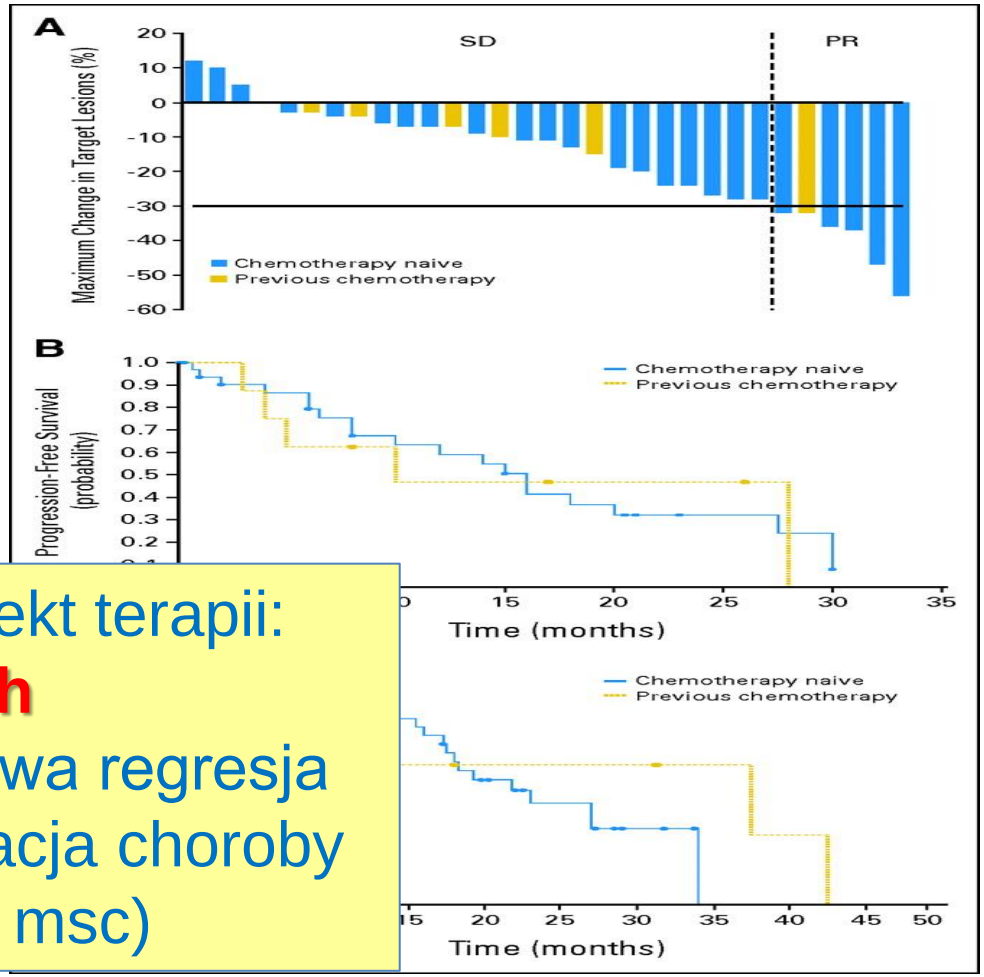
Gupta-Abramson V et al. J Clin Oncol 2008

Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer

Richard T. Kloos, Matthew D. Ringel, Michael V. Knopp, Nathan C. Hall, Mark King, Robert Stevens, Jiachao Liang, Paul E. Wakely Jr, Vasyl V. Vasko, Motoyasu Saji, Jennifer Rittenberry, Lai Wei, Daria Arbogast, Minden Collamore, John J. Wright, Michael Grever, and Manisha H. Shah

41 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego raka tarczycy (ZRT, ART),

Sorafenib 800 mg



Korzystny efekt terapii:
71% chorych
15% częściowa regresja
56% stabilizacja choroby
(mediana 15 msc)

Kloos RT et al. J Clin Oncol 2009

Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer

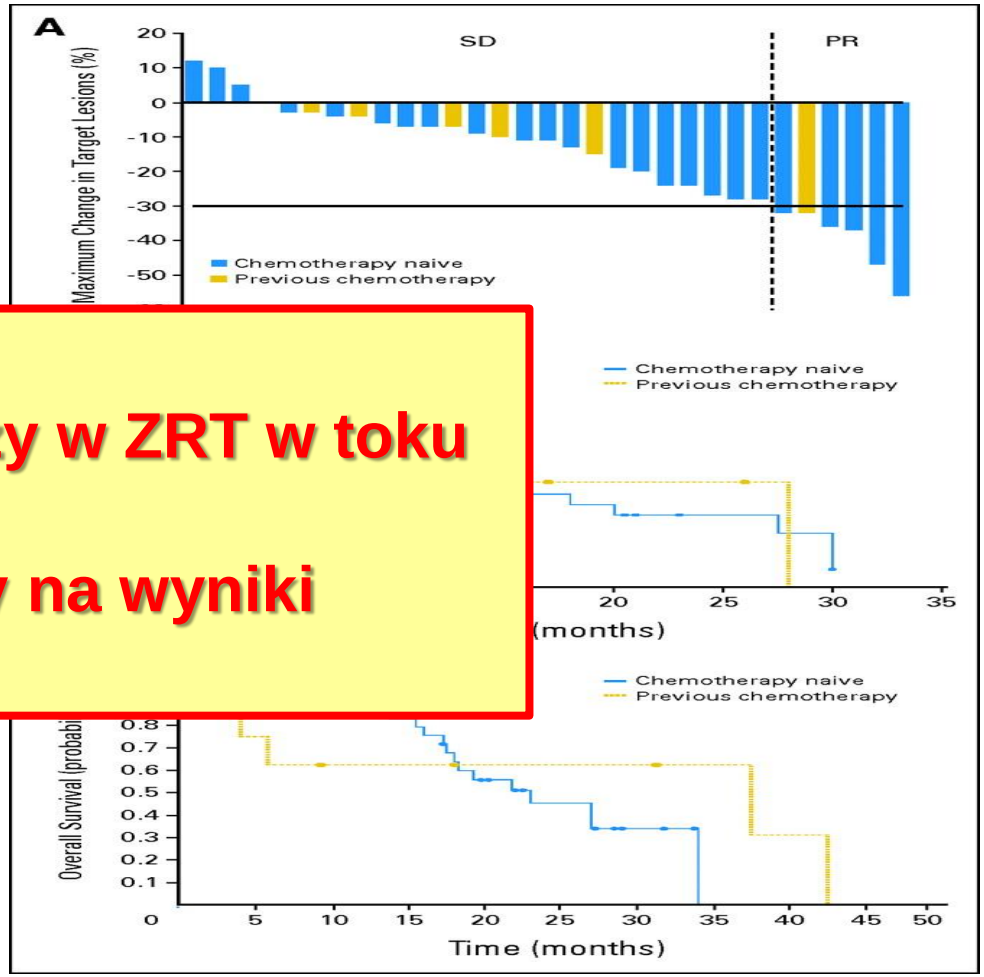
Richard T. Kloos, Matthew D. Ringel, Michael V. Knopp, Nathan C. Hall, Mark King, Robert Stevens, Jiachao Liang, Paul E. Wakely Jr, Vasyl V. Vasko, Motoyasu Saji, Jennifer Rittenberry, Lai Wei, Daria Arbogast, Minden Collamore, John J. Wright, Michael Grever, and Manisha H. Shah

41 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego raka tarczycy (ZRT,

Sorafenib 800

Badanie III fazy w ZRT w toku

Czekamy na wyniki



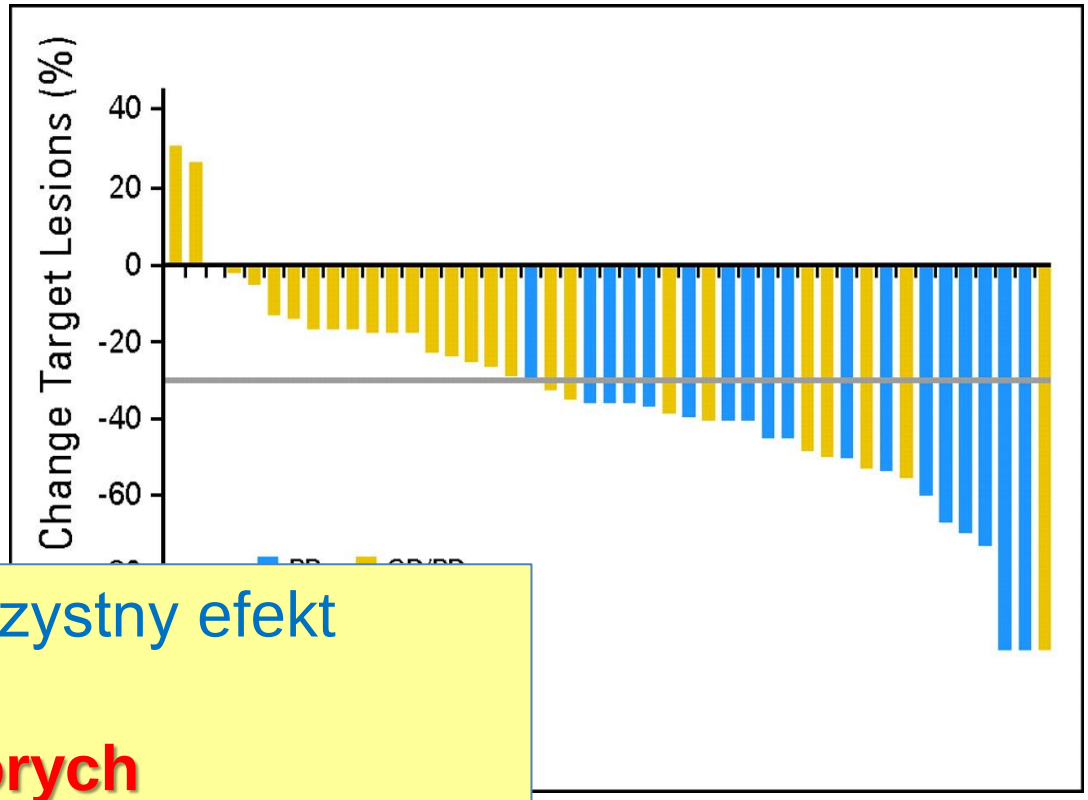
Kloos RT et al. J Clin Oncol 2009

Axitinib Is an Active Treatment for All Histologic Subtypes of Advanced Thyroid Cancer: Results From a Phase II Study

Ezra E.W. Cohen, Lee S. Rosen, Everett E. Vokes, Merrill S. Kies, Arlene A. Forastiere, Francis P. Worden, Madeleine A. Kane, Eric Sherman, Sinil Kim, Paul Bycott, Michael Tortorici, David R. Shalinsky, Katherine F. Liau, and Roger B. Cohen

60 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego raka tarczycy (ZRT, RRT, ART) potwierdzona progresja w ciągu 6 msc

Axitinib 10 mg



Dość korzystny efekt terapii:

68% chorych

30% częściowa regresja

38% stabilizacja choroby (mediana 18,1msc)

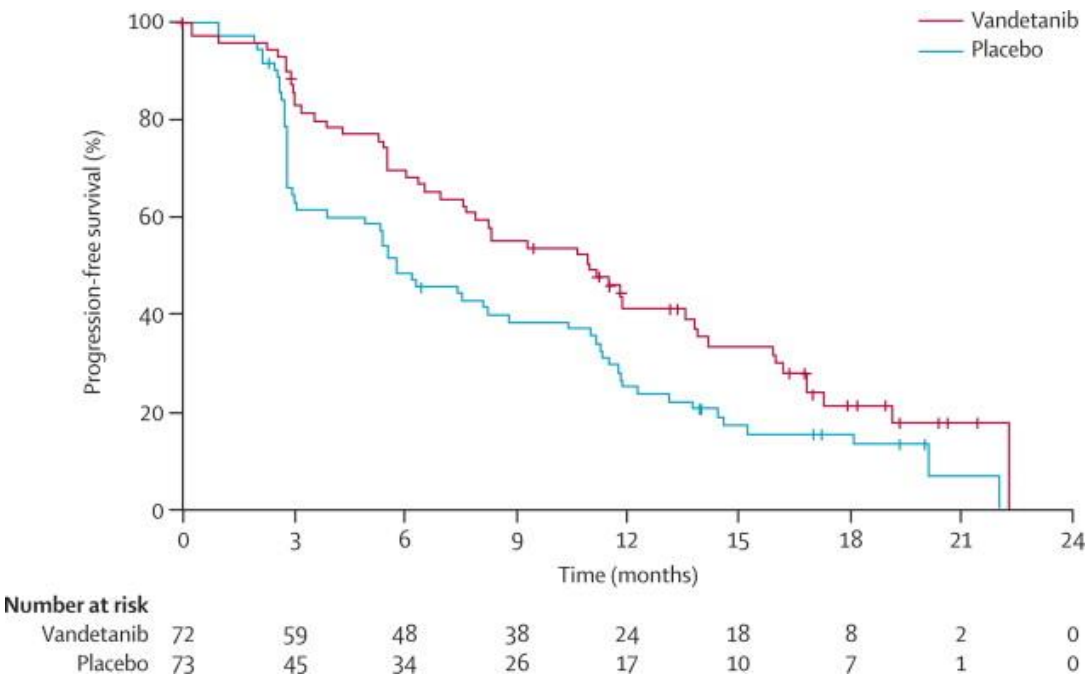
Cohen EW et al. J Clin Oncol 2008

Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial

Sophie Leboulleux, Lars Bastholt, Thomas Krause, Christelle de la Fouchardiere, Jan Tennvall, Ahmad Awada, José Manuel Gómez, Françoise Bonichon, Laurence Leenhardt, Christine Soufflet, Muriel Licour, Martin J Schlumberger

145 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub rozsianego ZRT, opornego na leczenie 131-I

72 chorych Vandetanib 300 mg
73 chorych placebo



Czas do progresji:
11,1 miesiąca - w grupie leczonej vandetanibem
5,9 miesiąca - w grupie otrzymującej placebo

Leboulleux S et al.Lancet Oncol, 2012

Podsumowanie

- Terapia 131-I metoda z wyboru u chorych z rozsianym wysokozróżnicowanym ZRT; warunek: jodochwytność przerzutów
- Leczenie systemowe (TKI) zalecane w rakach opornych na 131-I – umiarkowany efekt terapeutyczny w badaniach II fazy; lepsze efekty w raku rdzeniastym tarczycy (RRT)
- Decyzje terapeutyczne u chorych na zaawansowanego RRT w oparciu o czynniki prognostyczne
- Vandetanib – 1-szy TKI zarejestrowany do leczenia zaawansowanego RRT

Dziękuję za uwagę