

Tyrosinkinasehemmer (TKI)

Michael C. Kreißl Österreichischer Schilddrüsendialog 2016 in Seefeld 18. März 2016



Disclosures

Berater-/Vortragstätigkeit:

- Bayer HealthCare (Sorafenib)
- AstraZeneca (Vandetanib)
- SOBI (Cabozantinib)
- Eisai (Lenvatinib)
- Sanofi
- Genzyme (Vandetanib)



Tempus fugit.....



März 2014: 1 (2) Tyrosinkinasehemmer zugelassen

März 2016: 4 Tyrosinkinasehemmer zugelassen

Neues an der Redifferenzierungsfront



März 2014: 1 (2) Tyrosinkinasehemmer zugelassen

März 2016: 4 Tyrosinkinasehemmer zugelassen

Neues an der Redifferenzierungsfront

Med. SD-Ca

Vandetanib (Caprelsa®)

Cabozantinib (Cometriq®)

RJ-refraktäres diff. SD-Ca

Sorafenib (Nexavar®)

Lenvatinib (Lenvima®)



Zielstrukturen

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway

• Signalkaskade beteiligt bei Zellwachstum,

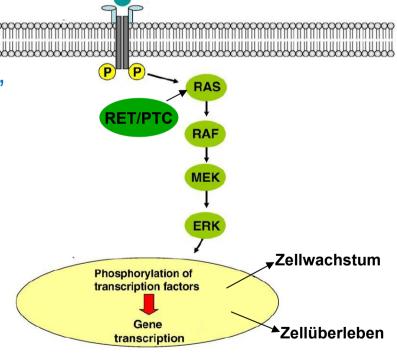
-Überleben und -Proliferation

Mehrere "(Tyrosin-)kinasen" beteiligt

 Mutationen führen zu einer ständigen Aktivierung (Tumorigenese)

Mutationen können zum Verlust

Radiojodaufnahmefähigkeit führen



Growth factors like VEGF, PDGF etc.

Adaptiert von Fassnacht M, Kreissl M.C., Weismann D und Allolio B 2010: New Targets and Therapeutic Approaches for Endocrine Malignancies, Pharmaceuticals & Therapeutics



Zielstrukturen

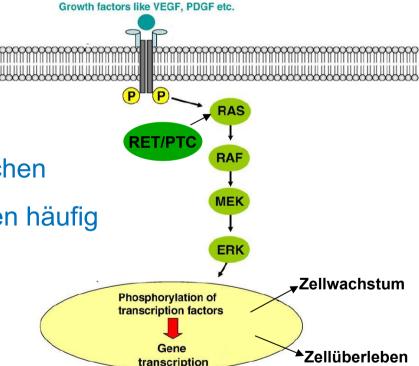
Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway

MTC (med. SD-Ca):

- RET-Mutation: 100% bei hereditären

ca. 50(-80)% bei sporadischen

- Stimulation über Rezeptor-Tyrosinkinasen häufig



Adaptiert von Fassnacht M, Kreissl M.C., Weismann D und Allolio B 2010: New Targets and Therapeutic Approaches for Endocrine Malignancies, Pharmaceuticals & Therapeutics



Hemmspektrum verschiedener TKI

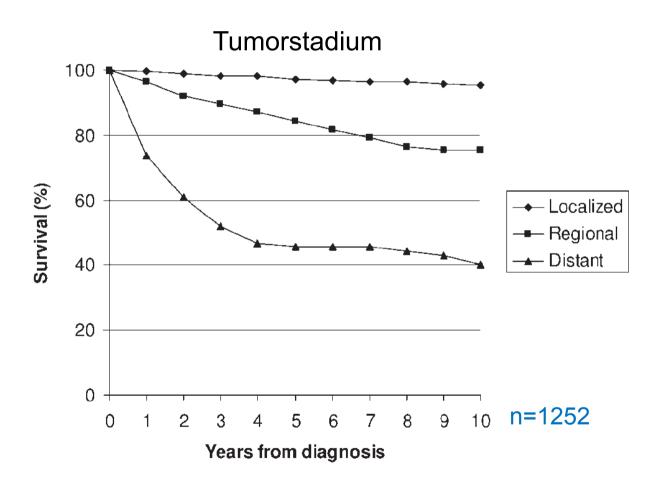
agent	inhibiting concentration IC ₅₀ (nmol/l)								
	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	RET	BRAF	PDGFRβ	EGFR	c-KIT	others
cabozantinib		0.035		4		234			C-MET 1.8
lenvatinib	22	4.0	5.2			39	6500	5.2	
pazopanib	10	30	47	2800		84		74	
sorafenib		90	20	47	22	57		68	P38-MAPK 38
sunitinib	2	4–9	17	41–100		2		1–10	
vandetanib	1600	40	110	130			500		

- Wirken (meist) nicht toxisch auf Tumorzellen
- Zytotoxisch Effekte auch über Hemmung der Angioneogenese
- (Meist) orale tägliche Verabreichung solange wirksam und toleriert

Kreissl et al. Nuklearmedizin 2015



Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC): Oft heilbar



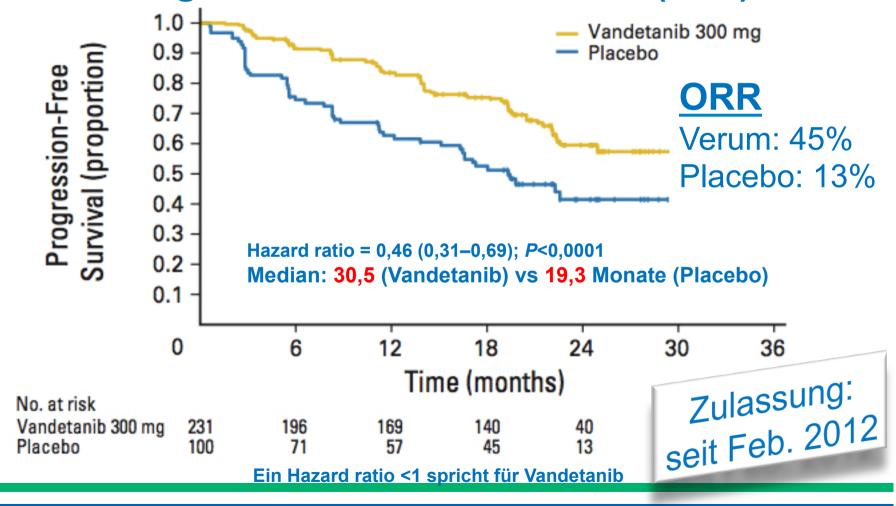
Roman et al. Cancer 2006



Vandetanib (CAPRELSA®) Phase III

Wells et al. JCO 2011

Progressionsfreies Überleben (PFS)



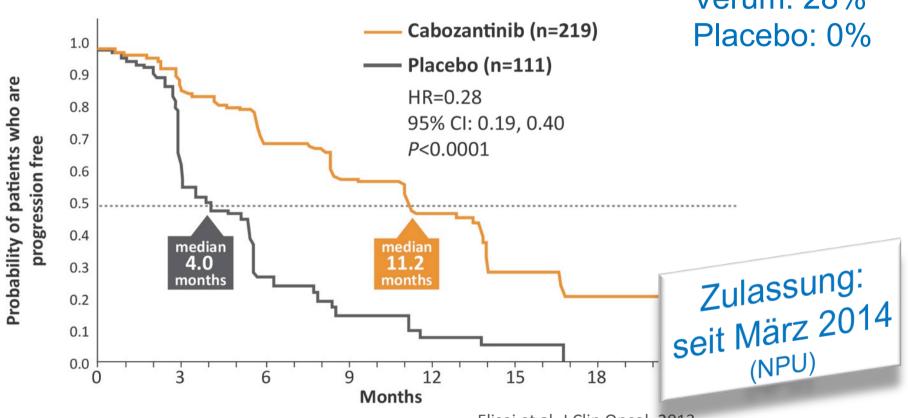


Cabozantinib (Cometriq®) Phase III

Progressionsfreies Überleben

<u>ORR</u>

Verum: 28%



Elisei et al. J Clin Oncol. 2013



Radiojodrefraktäres SD-Ca

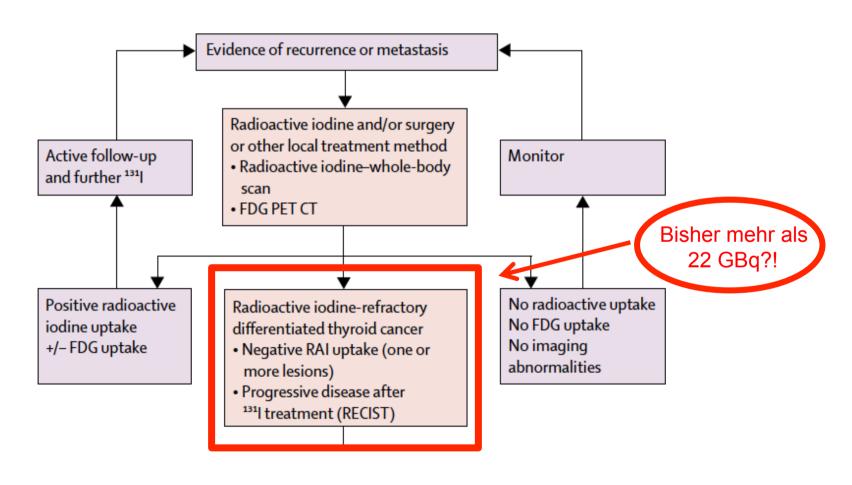
Es sind zwei Tyrosinkinasehemmer (TKI) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom zugelassen:

- 1. Sorafenib (Nexavar®) 800 mg / Tag
- 2. Lenvatinib (Lenvima®) 24 mg / Tag

Zulassungstext*: Zugelassen für....

Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat / radiojodrefraktär ist.

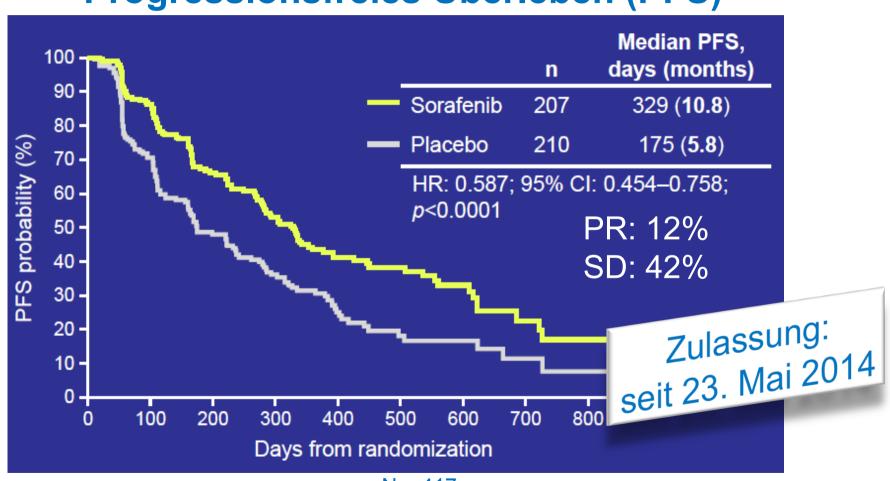
Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer Schlumberger et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014





Sorafenib (Nexavar®) Phase III

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Ein Hazard ratio <1 spricht für Sorafenib

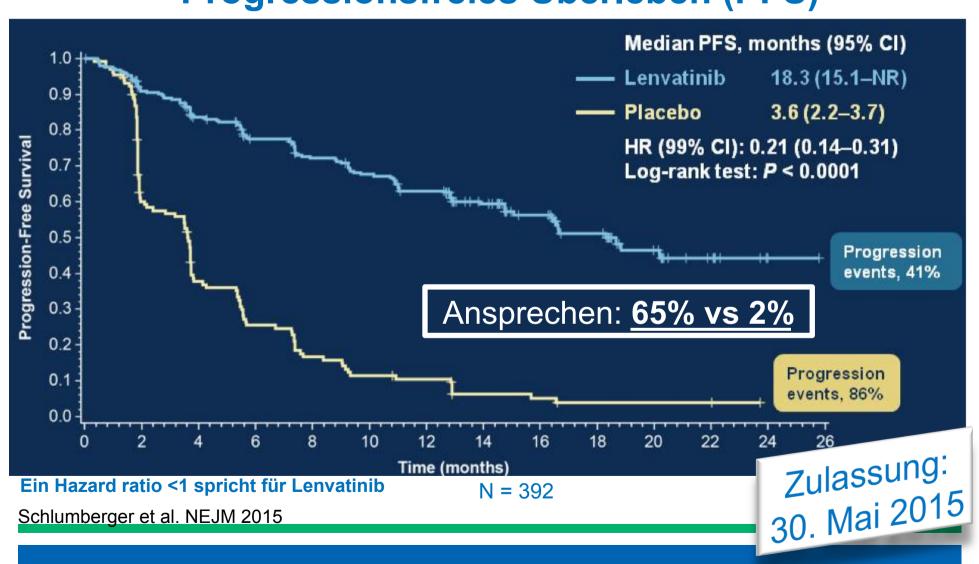
N = 417

Brose et al. Lancet 2014



Lenvatinib (E7080) Phase III

Progressionsfreies Überleben (PFS)





Nebenwirkungen

	vandetanib	cabozantinib	sorafenib	lenvatinib
dose	1x 300 mg p.o.	1x 140 mg p.o.	2x 400 mg p.o.	1x 24 mg p.o.
most common grade 3+4 toxicities	 diarrhea 10.8% hypertension 8.7% QT prolongation 7.7% fatigue 5.6% decreased appetite 3.9% 	 hypertension 8.4% hemorrhage 3.3% venous thromosis 3.7% GI perforation 3.3% non GI fistula 1.9% 	 hand-foot-syndrome 20.3% hypertension 9.7% diarrhea 5.8% fatigue 5.8% weight loss 5.8% 	 hypertension 41.8% proteinuria 10% diarrhoe 8.0% weight loss 9.6% fatigue 4.6%
dose modificationreductionpausingcessation	35% 12%	79% 65% 16%	78% 64% 66% 19%	68% 82% 14%

Im Schnitt: Lebensqualität sinkt!

= wirksame Behandlung, aber zu einem Preis

Kreissl et al. Nuklearmedizin 2015



Die Qual der Wahl...



Med.-SD-Ca: Daten der TKI nicht vergleichbar (Cabanillas et al, JCE; 2014)

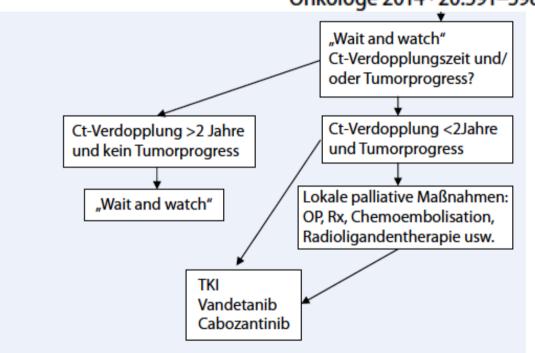
RJ-Refraktäres SD-Ca: In den meisten Fällen Beginn mit Lenvatinib

Z.n. Thyreoidektomie gaf, LK-Dissektion Postoperativer Status Ct-, CEA-Bestimmung Ct erhöht, CEA erhöht Ct nicht messbar niedrig. CEA normal Ct<150pg/ml Ct>150pg/ml Kontrolle alle 6-12 Monate. US Hals, O'bauch US Hals CT/MRT Thorax Tumormarker Abdomen, DopaPET/CT Histo: Mehrals 10 Histo: weniger als 10 metastatisch metastatisch bebefallene LK fallene LK zervikal, Weichteilinfiltrat zervikal Keine Fernmetatstasen Keine Heilung möglich Ggf. Reoperation Komplettierung LK-Dissektion Wait and watch" Ct-Verdopplungszeit und/ oder Tumorprogress? Ct-Verdopplung < 2Jahre Ct-Verdopplung >2 Jahre und Tumorprogress und kein Tumorprogress Lokale palliative Maßnahmen: "Wait and watch" OP. Rx. Chemoembolisation. Radioligandentherapie usw. TKI Vandetanib Cabozantinib

Management des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms

F. Raue¹ · M. Fassnacht² · D. Führer³ · K. Frank-Raue¹ · M. Luster⁴ · M.C. Kreissl⁵ · S. Müller⁶ · T. Musholt⁷ · J. Rüssel⁸ · M. Schott⁹ · C. Spitzweg¹⁰ · V. Tiedie³

Onkologe 2014 · 20:591–598





Welche Patienten behandeln?

Leitlinien: keine praktischen Empfehlungen

- 1. Sicher Radiojodrefraktär? Im Zweifel RAI-Diagnostik
- Progredient / (deutlich) symptomatisch / Gefahr im Verzug? → RECIST-Progress ≠ Therapieindikation
- 3. Lokale Therapien ausgereizt?
- Behandlungswunsch? (keine Heilung möglich, Nebenwirkungen, QoL)





Zur Evaluation / Vor der Behandlung

Laborparameter*:

Elektrolyte, Transaminasen, Kreatinin, Bilirubin, Blutbild, Quick, TSH, EKG (QTc-Zeit), Protein im Urin

- Anamnese (Medikamente, Blutungen?!)
- Klinische Untersuchung & Bildgebung
- Bestimmung der BRAF-Mutation: Nicht zwingend!
- Interdisziplinäre Indikationsstellung!
- Behandlung nur mit erfahrendem Zentrum (oder Onkologen)
- Einwilligung und ausführliches Patientengespräch
- Jedes neue Medikament mit behandelnden Arzt abklären!

*Vorgehen in Augsburg



Tumorprogress: Wann stoppe / wechsle ich?



Beim MTC-DTC: Keine Leitlinienempfehlung

- Stopp / Wechsel bei schnellem diffusen Progress
- Ansprechen auf 2. Linien TKI durchaus möglich
- Lokalisierter Progress: Lokale Therapie (OP, RTx, Embolisation...)
- Langsamer diffuser Progress: Eher Abwarten



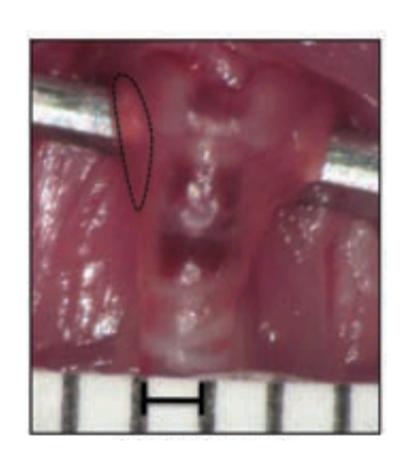
Was gibt es in der nahen Zukunft?!



Was gibt es in der nahen Zukunft?! Hoffnung an der Redifferenzierungsfront!!!



Was gibt es in der nahen Zukunft?! Hoffnung an der Redifferenzierungsfront!!!



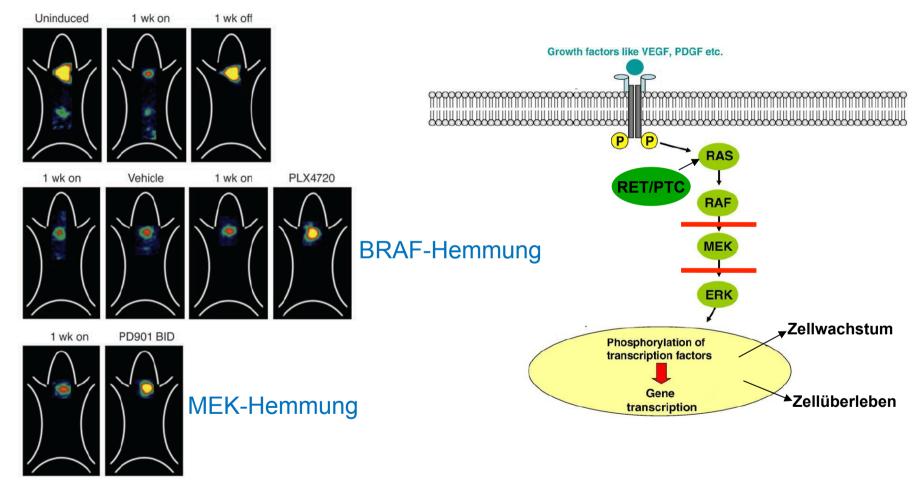


Redifferenzierung

Autor	Jahr	Substanz	n	Steigerung Ioduptake	Tg- Ansprechen	Morph. Ansprechen
Simon	2002	RA	50	42%	24%	16%
Short	2004	RA	16	6%	Keine Th.	
Adamczewski	2006	RA	11	45%	82%	??!!
Fernandez	2009	RA	27	33%		59% (PR+SD)
Kim	2009	RA	11	12%	6%	0%
Oh	2011	RA	47	27%		21% (1 CR)
Tepmongkol	2008	Rosi	23	17%	6%	
Rosenbaum	2012	Rosi	9	56%	11%	33%
Rosenbaum	2012	Pio	5	0%	Keine Th	1 PMR

RA= Roaccutan; Rosi= Rosiglitazon; Pio = Pioglitazon





Chakravarty et al. 2010, JCI



Ho et al. 2013, New England Journal of Medicine

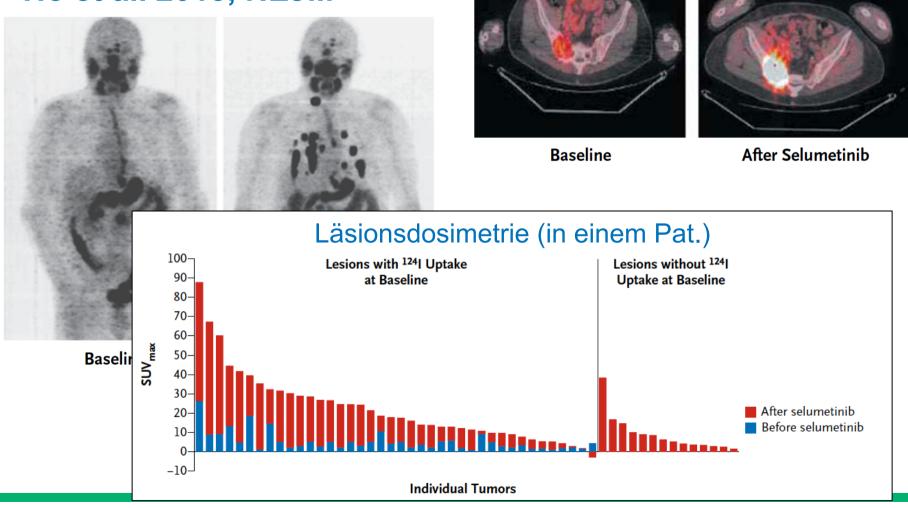
- Redifferenzierung mit MEK-Inhibitor (Selumetinib); n=20
- Radioiodtest vor und nach 4 Wochen Behandlung (¹²⁴I-PET)
- RIT wenn Dosimetrie >2000 cGy Läsionsdosis vorhersagt



Therapie bei 8/20 (40%) mögl., 25% Ansprechen

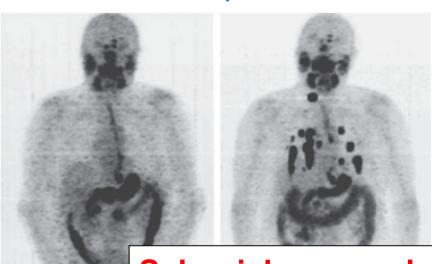


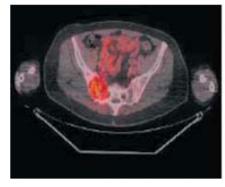
Ho et al. 2013, NEJM

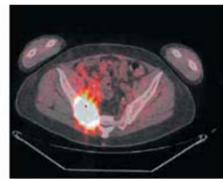




Ho et al. 2013, NEJM







Baseline

After Selumetinib

Sehr vielversprechende Ergebnisse

Aber:

- Redifferenzierung mit z.B. Sorafenib nicht erfolgreich
 - Selumetinib nicht allgemein zugelassen
 - Weitere Studien erforderlich



"ASTRA"-Studie:

Studie zur Erhöhung des Ablationserfolges beim fortgeschrittenen DTC

mit Selumetinib (placebokontrolliert)

Einschlusskriterien (u.a.):

- Nur zur Ablation!
- T4-Tumor / Tumor > 4cm oder
 >4 LK-Filiae / LK-Filia > 1,5 cm
- Makroskopisch Tumor entfernt
- Keine Fernmetastasen

Rekrutierung beendet Februar 2016

Studienzentren (in D):

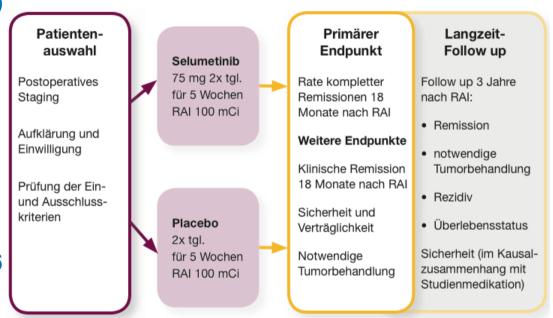
Klinikum Augsburg (M. Kreißl, Leiter d. Prüfung)

UK Essen (A Bockisch)

UK Marburg (M. Luster)

UK Würzburg (A. Buck)

UK Leipzig (T. Lincke)



Redifferenzierung

Redifferentiation of Iodine-Refractory *BRAF*V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib

S. Michael Rothenberg^{1,2}, David G. McFadden^{1,2,3}, Edwin L. Palmer⁴,

Gilbert H. Daniels^{1,2,3}, and Lori J. Wirth^{1,2}

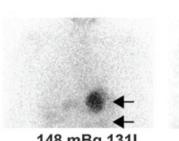
Clin Cancer Res; 21(5) March 1, 2015

- 10 Pat. mit BRAF-Mutation und neg. Radiojoddiagnostik
- Gabe von 150 mg bid Dabrafenib für 25 Tage
- Reinduktion RAI-Uptake bei 6 Patienten → RAI (5,5 GBq)
- 2 x PR, 4 x SD nach 3 Monaten, TG-Abfall bei 4
- Nebenwirkungen: 1 x SCC, kein CTCAE >2

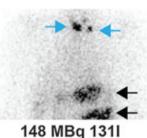
Redifferenzierung

Redifferentiation of Iodine-Refractory *BRAF*V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib

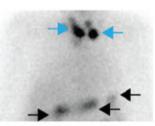
S. Michael Rothenberg^{1,2}, David G. McFadden^{1,2,3}, Edwin L. Palmer⁴,
Gilbert H. Daniels^{1,2,3}, and Lori J. Wirth^{1,2}
Clin Cancer Res; 21(5) March 1, 2015



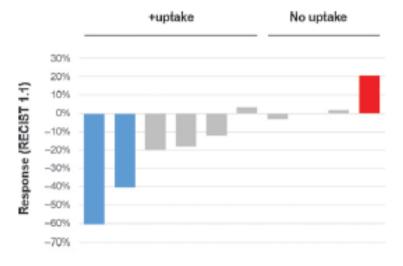
148 mBq 131I baseline



148 MBq 131 dabrafenib



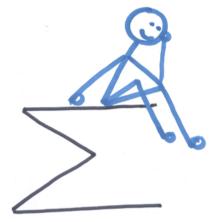
5.5 GBq 131I dabrafenib



Patient



"Take home"



- Zulassung zweier TKI für DTC (für prog. Fälle) und auch zweier TKI fürs med. SD-Ca
- Trotzdem keine Heilung möglich
- Patientenselektion, Nebenwirkungsmanagement und Best supportive care sehr wichtig!
- Therapie an/mit spezialisierten Zentren
- Hoffnung an der Redifferenzierungsfront!