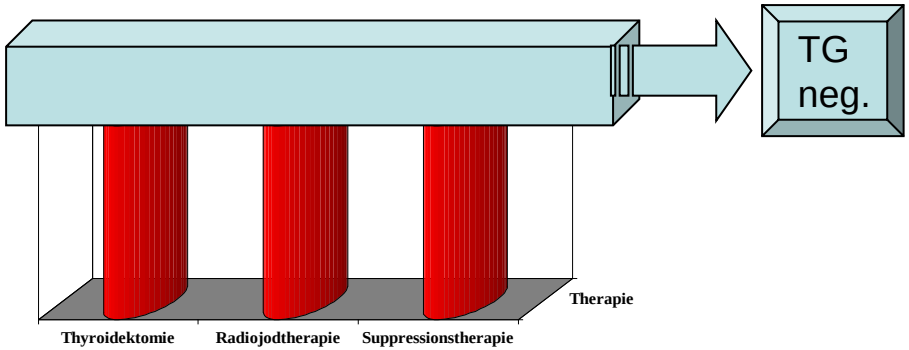
Tyrosinkinaseinhibitoren

beim metastasierenden, Jod-refraktären Schilddrüsenkarzinom

Hans-Jürgen Gallowitsch

Einleitung

- Schilddrüsenkarzinom: 212.000 Fälle jährlich weltweit - häufigste Malignom des endokrinen Systems, meist gute Langzeitprognose, 35.000 Todesfälle jährlich weltweit
- Subgruppe von Patienten, die an weniger differenzierten und daher aggressiveren Formen der Erkrankung leiden für die es bislang nur wenige und begrenzt wirksame Therapiemöglichkeiten gab
- Das **standardisierte Therapiekonzept** für lokal begrenzte differenzierte Schilddrüsenkarzinome besteht aus
  - totaler Thyreoidektomie mit (zentraler) Lymphknotendissektion,
  - Radiojodablation und
  - TSH-Suppression.
  - Im Falle nicht-resezierbarer Metastasen stellt die Jod-131-Therapie den nächsten Therapieschritt dar.



  - Wenn die Erkrankung klinisch trotz Radiojodtherapie progredient ist, spricht man von Radiojod-refraktären Patienten.

Die Therapie des Patienten mit Radiojod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom

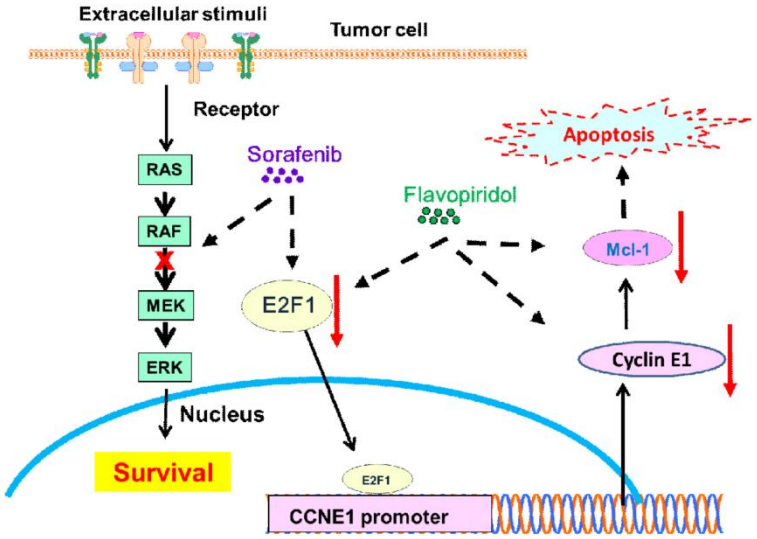
- keine klaren Therapiestandards mangels randomisierter Studien
  - Anthrazyklin-basierten zytostatischen Therapie (geringer Evidenzlevel)
- Seit Juni 2014 in dieser Indikation zugelassen: Multikinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®)
- Seit 2015 zugelassen: Multikinaseinhibitor Lenvatinib (Lenvima ®)

TKI‘s bei Jodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

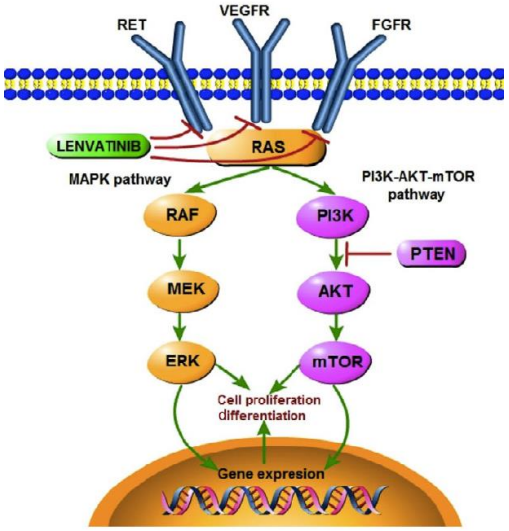
Sorafenib

- Inhibiert
  - die Raf-Kinase und blockiert somit die Raf-Signalkaskade. Es kommt zu einer verminderten Zellteilung und Proliferation.
  - Es inhibiert mehrere weitere Tyrosinkinasen; unter anderem die des VEGF-Signalweges. (VEGFR-2/PDGFR-beta)
  - Es kommt zu einer Blockade der Signalkaskaden und zu einer reduzierten Tumor-Angiogenese.



Lenvatinib:

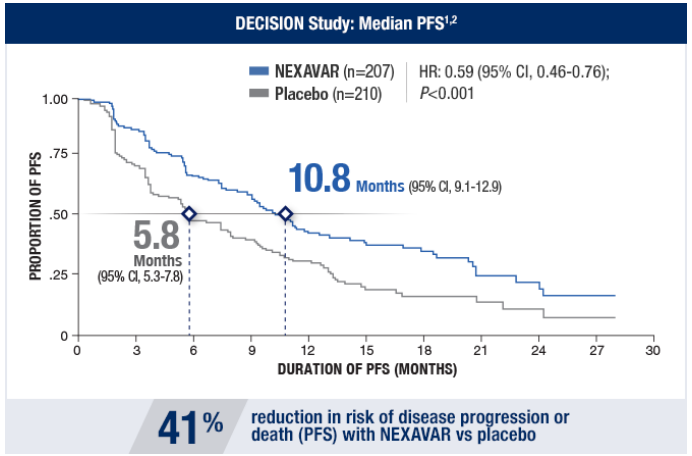
- Inhibiert
  - vascular endothelial growth factor receptors VEGFR1, 2 and 3,
  - fibroblast growth factor receptors (FGFR) 1, 2, 3 and 4,
  - platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) alpha,
  - c-Kit, und RET proto-oncogene.
- VEGFR2 inhibition Hauptursache für die häufigste Nebenwirkung Hypertension



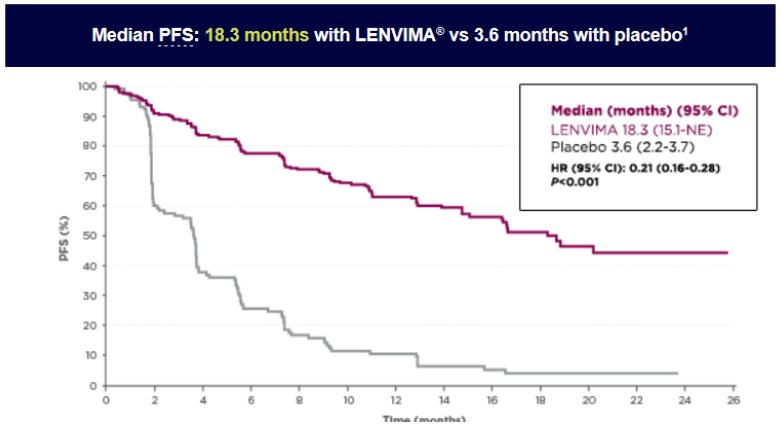
Sorafenib vs. Lenvatinib

	DECISION	SELECT
Subjects	417	360
Study period	21 months	36 months
Randomization	1:1	2:1
Primary objective	PFS	PFS
Secondary objectives	ORR, OS	ORR, OS
Prior anti-VEGFR therapy	No	Yes (maximum one)
Evidence of disease progression	Prior 14 months	Prior 12 months
Centrally confirmed radiologic progression prior to randomization	No	Yes
Tumor evaluation	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Response evaluation by independent central review	Yes	Yes
Crossover for placebo patients	Yes	Yes

Decision-Studie (Nexavar ® Zulassungsstudie)



SELECT-Studie (Lenvima® Zulassungsstudie)



Beide Studien zeigen eine signifikante Zunahme des PFS vs. Placebo.
Lenvima®, führt zu einer deutlicheren Zunahme des PFS als Sorafenib.

Nebenwirkungen der TKI

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Sorafenib

Selected adverse reactions occurring at a higher incidence in NEXAVAR-treated patients[1]*

	NEXAVAR (n=207) Grades (%)		Placebo (n=209) Grades (%)	
MedDRA Primary System Organ Class & Preferred Term	All	≥3	All	≥3
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	68	6	15	1
Nausea	21	0	12	0
Abdominal pain†	20	1	7	1
Constipation	16	0	8	0.5
Stomatitis‡	24	2	3	0
Vomiting	11	0.5	6	0
Oral pain§	14	0	3	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	41	5	20	1
Asthenia	12	0	7	0
Pyrexia	11	1	5	0
Investigations				
Weight loss	49	6	14	1
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	30	2	5	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity	15	1	7	0
Muscle spasms	10	0	3	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified				
Squamous cell carcinoma of skin	3	3	0	0
Nervous system disorders				
Headache	17	0	6	0
Dysgeusia	6	0	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Dysphonia	13	0.5	3	0
Epistaxis	7	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
PPES‖	69	19	8	0
Alopecia	67	0	8	0
Rash	35	5	7	0
Pruritus	20	0.5	11	0
Dry skin	13	0.5	5	0
Erythema	10	0	0.5	0
Hyperkeratosis	7	0	0	0
Vascular disorders				
Hypertension¶	41	10	12	2

Lenvatinib

Table 2 Lenvatinib versus Placebo: Adverse Events (All Grades Incidence ≥30%)

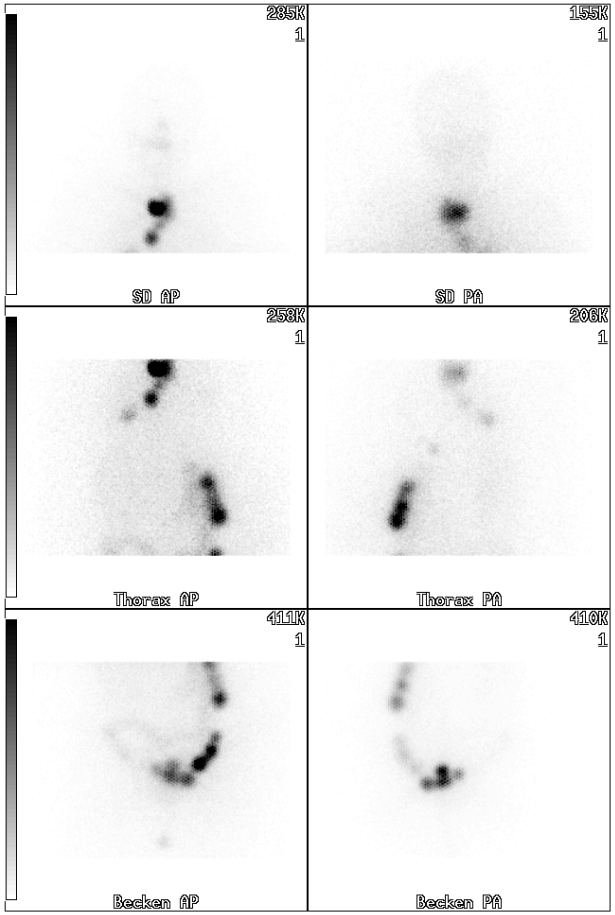
	Lenvatinib 24 mg (N = 261)		Placebo (N = 131)	
Adverse reaction	All grades, %	Grades 3-4, %	All grades, %	Grades 3-4, %
Hypertension[a]	73	44	16	4
Fatigue[b]	67	11	35	4
Diarrhea	67	9	17	0
Arthralgia/myalgia[c]	62	5	28	3
Decreased appetite	54	7	18	1
Weight decreased	51	13	15	1
Nausea	47	2	25	1
Stomatitis[d] (inflammation of the mouth and lips)	41	5	8	0
Headache	38	3	11	1
Vomiting	36	2	15	0
Proteinuria	34	11	3	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot) syndrome	32	3	1	0
Abdominal pain[e]	31	2	11	1
Dysphonia (voice impairment)	31	1	5	0

[a]Includes hypertension, hypertensive crisis, increased blood pressure diastolic, and increased blood pressure.
[b]Includes asthenia, fatigue, and malaise.
[c]Includes musculoskeletal pain, back pain, pain in extremity, arthralgia, and myalgia.
[d]Includes aphthous stomatitis, stomatitis, glossitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.
[e]Includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, epigastric discomfort, and gastrointestinal pain.
Source: Lenvima (lenvatinib) capsules prescribing information; February 2015.

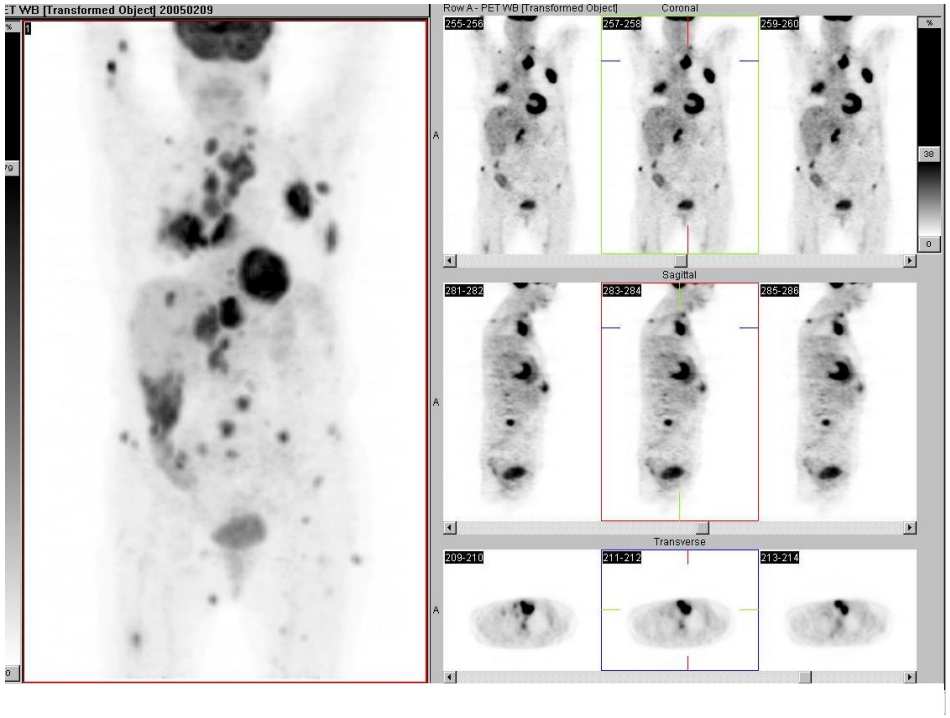
Definition des „Radiojod-refraktären“ Patienten

- … es besteht mindestens eine Läsion, die kein Radiojod aufnimmt und die Erkrankung schreitet fort
  - Wenn z.B. von insgesamt fünf Läsionen vier gut auf die Jod-131-Therapie ansprechen, nur eine nicht, so sollte – wenn möglich - eine operative Entfernung oder externe Bestrahlung dieser **einzelnen nicht ansprechenden Läsion** als Alternative in Betracht gezogen werden. Anders verhält es sich bei einem kleineren Verhältnis von Jod-aufnahmefähigen zu Jod-refraktären Läsionen.
  - Wichtig ist, nicht nur das fehlende **Jod-Speicherungsvermögen einer Läsion zu beachten, sondern vor allem das fehlende Ansprechen (z.B. Tg-Abfall, „stable disease“ nach RECIST-Kriterien**; Symptomenkontrolle) als Jod-refraktär würden beide Fälle gelten.
- … die Erkrankung schreitet trotz Radiojod-Aufnahme fort, oder
- … es wurde bereits eine kumulative Radiojod-Aktivität von 600mCi (22,2GBq) verabreicht.
  - therapeutische Jod-Gabe über 600mCi hinaus mit einem erhöhten Risiko von strahlenbedingten unerwünschten Wirkungen (Dysfunktion der Speicheldrüsen) verbunden und darüber hinaus keine additive Wirksamkeit feststellbar (retrospektiven Studie von Durante et al. (7)
  - Dem ist entgegenzusetzen, dass eine **hohe individuelle Variabilität** für das Ansprechen auf die Radiojodtherapie bei Patienten mit Metastasierung besteht. Bei manchen Patienten kann man schon deutlich vor Erreichen einer kumulativen Aktivität von 600mCi beobachten, dass kein weiterer therapeutischer Benefit zu erwarten ist.
  - In der Phase-III-Studie DECISION lag die mediane kumulative Aktivität der eingeschlossenen Patienten nur bei rund 400mCi (4). Dagegen profitieren andere Patienten auch von kumulativen Aktivitäten über 600mCi hinaus, im Sinne einer anhaltenden Abnahme des Tumormarkers Thyreoglobulin und der Regression von kleinen Tumormanifestationen, insbesondere pulmonalen Metastasen unter 100mm Durchmesser (Zitatstelle?). Zu bedenken ist allerdings, dass mit einer Zunahme der Gesamtaktivität auch das Risiko für lokale Nebenwirkungen und der Induktion von Malignomen steigt.

Entdifferenzierung – Jodspeichernde und nicht Jodspeichernde Metastasen



Jod-131-WBS



FDG PET

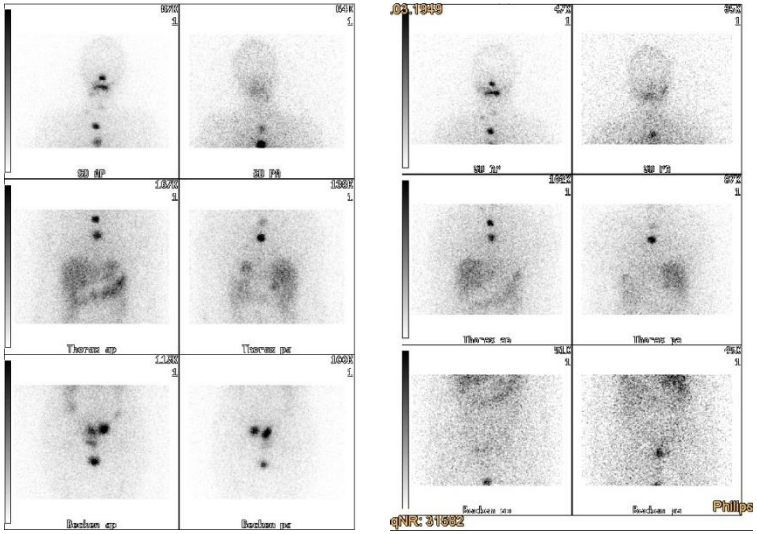
Definition des „Radiojod-refraktären“ Patienten

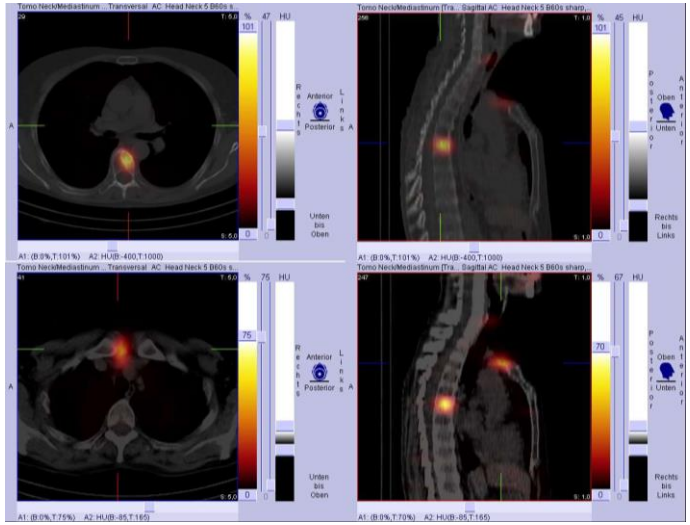
- … es besteht mindestens eine Läsion, die kein Radiojod aufnimmt und die Erkrankung schreitet fort
  - Wenn z.B. von insgesamt fünf Läsionen vier gut auf die Jod-131-Therapie ansprechen, nur eine nicht, so sollte – wenn möglich - eine operative Entfernung oder externe Bestrahlung dieser **einzelnen nicht ansprechenden Läsion** als Alternative in Betracht gezogen werden. Anders verhält es sich bei einem kleineren Verhältnis von Jod-aufnahmefähigen zu Jod-refraktären Läsionen.
  - Wichtig ist, nicht nur das fehlende **Jod-Speicherungsvermögen einer Läsion zu beachten, sondern vor allem das fehlende Ansprechen (z.B. Tg-Abfall, „stable disease“ nach RECIST-Kriterien**; Symptomenkontrolle) als Jod-refraktär würden beide Fälle gelten.
- … die Erkrankung schreitet trotz Radiojod-Aufnahme fort, oder
- … es wurde bereits eine kumulative Radiojod-Aktivität von 600mCi (22,2GBq) verabreicht.
  - therapeutische Jod-Gabe über 600mCi hinaus mit einem erhöhten Risiko von strahlenbedingten unerwünschten Wirkungen (Dysfunktion der Speicheldrüsen) verbunden und darüber hinaus keine additive Wirksamkeit feststellbar (retrospektiven Studie von Durante et al. (7)
  - Dem ist entgegenzusetzen, dass eine **hohe individuelle Variabilität** für das Ansprechen auf die Radiojodtherapie bei Patienten mit Metastasierung besteht. Bei manchen Patienten kann man schon deutlich vor Erreichen einer kumulativen Aktivität von 600mCi beobachten, dass kein weiterer therapeutischer Benefit zu erwarten ist.
  - In der Phase-III-Studie DECISION lag die mediane kumulative Aktivität der eingeschlossenen Patienten nur bei rund 400mCi (4). Dagegen profitieren andere Patienten auch von kumulativen Aktivitäten über 600mCi hinaus, im Sinne einer anhaltenden Abnahme des Tumormarkers Thyreoglobulin und der Regression von kleinen Tumormanifestationen, insbesondere pulmonalen Metastasen unter 100mm Durchmesser (Zitatstelle?). Zu bedenken ist allerdings, dass mit einer Zunahme der Gesamtaktivität auch das Risiko für lokale Nebenwirkungen und der Induktion von Malignomen steigt.

Definition des „Radiojod-refraktären“ Patienten

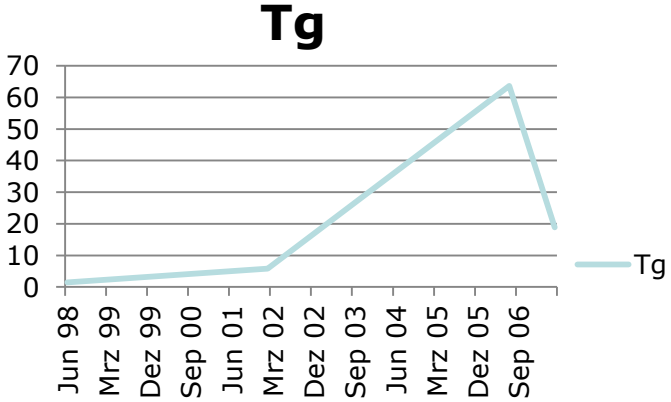
- … es besteht mindestens eine Läsion, die kein Radiojod aufnimmt und die Erkrankung schreitet fort
  - Wenn z.B. von insgesamt fünf Läsionen vier gut auf die Jod-131-Therapie ansprechen, nur eine nicht, so sollte – wenn möglich - eine operative Entfernung oder externe Bestrahlung dieser **einzelnen nicht ansprechenden Läsion** als Alternative in Betracht gezogen werden. Anders verhält es sich bei einem kleineren Verhältnis von Jod-aufnahmefähigen zu Jod-refraktären Läsionen.
  - Wichtig ist, nicht nur das fehlende **Jod-Speicherungsvermögen einer Läsion zu beachten, sondern vor allem das fehlende Ansprechen (z.B. Tg-Abfall, „stable disease“ nach RECIST-Kriterien**; Symptomenkontrolle) als Jod-refraktär würden beide Fälle gelten.
- … die Erkrankung schreitet trotz Radiojod-Aufnahme fort, oder
- … es wurde bereits eine kumulative Radiojod-Aktivität von 600mCi (22,2GBq) verabreicht.
  - therapeutische Jod-Gabe über 600mCi hinaus mit einem erhöhten Risiko von strahlenbedingten unerwünschten Wirkungen (Dysfunktion der Speicheldrüsen) verbunden und darüber hinaus keine additive Wirksamkeit feststellbar (retrospektiven Studie von Durante et al. (7)
  - **hohe individuelle Variabilität** für das Ansprechen auf die Radiojodtherapie bei Patienten mit Metastasierung.
  - In der Phase-III-Studie DECISION lag die mediane kumulative Aktivität der eingeschlossenen Patienten nur bei rund 400mCi (4). Dagegen profitieren andere Patienten auch von kumulativen Aktivitäten über 600mCi hinaus, im Sinne einer anhaltenden Abnahme des Tumormarkers Thyreoglobulin und der Regression von kleinen Tumormanifestationen, insbesondere pulmonalen Metastasen unter 10 mm Durchmesser. Zu bedenken ist allerdings, dass mit einer Zunahme der Gesamtaktivität auch das Risiko für lokale Nebenwirkungen und der Induktion von Malignomen steigt.

follik. CA oxyphiler Subtyp pT4NxMx, TG 32 R 103
posttherapeutische J-131 Ganzkörperszintigraphie





- Zust. n. Strumaresektion 1984, Thyreoidektomie und Lymphadenektomie 1998
- Rezidivoperation eines Lokalrezidivs re. 2000,
- Zust. n. externer Radiatio BWK 5-7 mit 40 Gy 2006 bei ossärer Meta BWK 6 (RJ- und PET/positiv).
- Jodpositive Lymphknotenmetastase mediastinal.
- **Insgesamt 6 malige RJ-Therapie (insgesamt 39027 MBq J131, zuletzt mit 7681 MBq J131 am 14.5.2007.**



Expertenempfehlung:

- Grundlage für die Beurteilung, ob ein Patient Radiojod-refraktär ist, sind neben dem **Jod-Speichervermögen der Läsionen** vor allem die **klinische Wirksamkeit** der Radiojodtherapie.

- Ein **oberer Grenzwert** für die kumulative Aktivität von Radiojod ist aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Verträglichkeit **kein sinnvoller Parameter** der Jodrefraktärität.

(Be-)Handlungsbedarf – Grundlagen für die Therapieentscheidung

- Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsen-Karzinom ist häufig langsam progredient und oft klinisch asymptomatisch. Bei diesen Patienten besteht das **Risiko, dass Nebenwirkungen einer eventuellen systemischen Therapie die Lebensqualität deutlich negativ beeinflussen** könnten. Diese Tatsache wirft die praktisch relevante Frage auf, welche Befund- und Symptomkonstellation zur Einleitung einer systemischen Therapie führen sollte.
- Breiter Konsens herrscht dabei hinsichtlich des Grundsatzes, dass das **Vorliegen einer Radiojod-Refraktärität alleine nicht ausreicht**, um einen nächsten Therapieschritt einzuleiten, sondern in vielen Fällen auch eine **„Watch and Wait"-Strategie** verfolgt werden kann.
- Die entscheidenden Faktoren, die zur Einleitung einer palliativen systemischen Therapie führen sollten, sind eine
  - **deutliche und rasche Krankheitsprogredienz in den radiologischen Befunden bzw.**
  - **das Vorliegen von relevanten, krankheitsassoziierten Symptomen (z.B. Heiserkeit, Dyspnoe und Knochenschmerzen).**
- **Der Anstieg des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg)** stellt einen laborchemischen Hinweis auf eine Krankheitsprogression dar. Dessen Verdoppelungszeit hat sich als unabhängiger Prädiktor von Überleben, Fernmetastasen und Lokalrezidiv erwiesen (8).

Jod-negative, FDG-positive und negative Lungenmetastasen

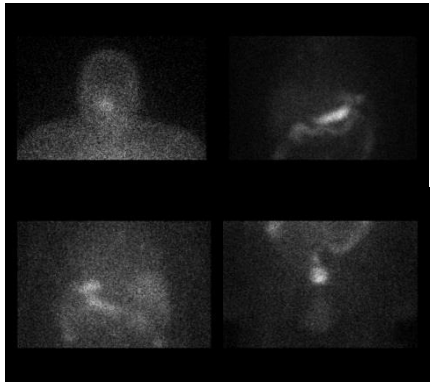
KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

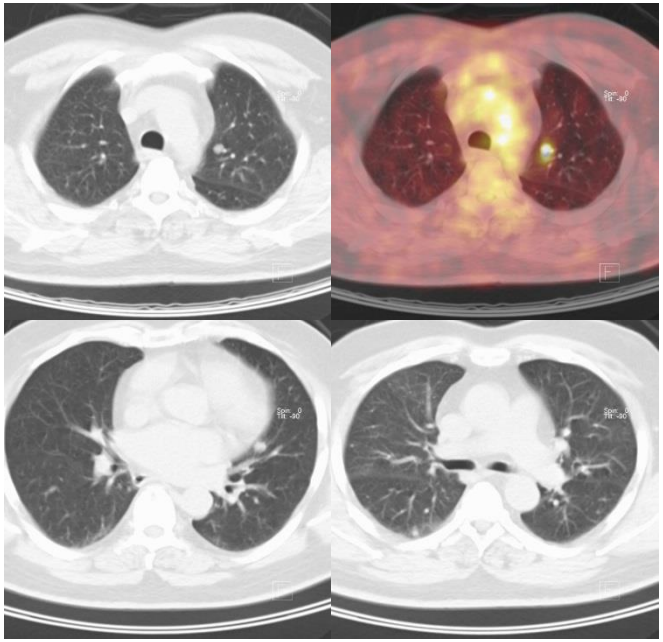
Z. n. SD-CA pT2N1bM0, ED 1998. Z. n. mehrmaliger aktinischer TE, zuletzt mit 7.538 MBq J131 am 22.3.13. Langsamer TG-Anstieg, posttherapeutisch negativer J-131 GKS, daher Indikation zur

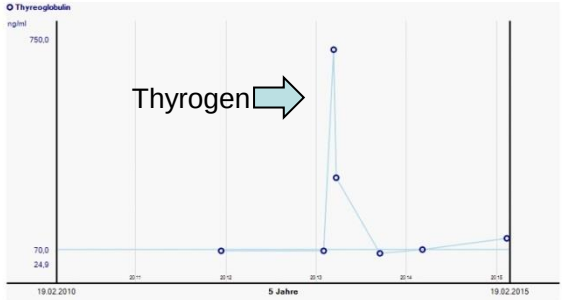
PET-CT:

knapp 1 cm im DM haltende, FDG-speichernde noduläre Läsion links apikal, (SUVmax 6,2). Im Übrigen mehrere kleinstnoduläre Läsionen peripher betont im Bereich beider Lungen mit wenigen Millimetern im DM, die größte paracardial li. in der Lingula (6 mm) und im Unterlappen li. subpleural-basal (7 mm) - allesamt ohne path. FDG-Retention.

Würden Sie diesen Patienten systemisch therapieren ?







Datum	Auftrag Nr.	Wert	Flag	Einheit	Referenzbereich	Vergleichs-Wert
13.12.2011 10:03	67198005	66.84		ng/ml	<70	
31.01.2013 07:43	67210390	66.76		ng/ml	<70	
12.03.2013 07:55	65072918	717.00	+	ng/ml	<70	
22.03.2013 07:55	65079988	302.00	+	ng/ml	<70	
16.09.2013 07:56	65162190	57.82		ng/ml	<70	
05.03.2014 08:21	65243880	69.80		ng/ml	<70	
10.02.2015 08:55	65402285	107.55	+	ng/ml	<70	

- **Therapie:**
  - **stereotaktischer Bestrahlung des FDG pos. Lungenrundherdes im linken Oberlappen.**
  - **Im Follow-up CT morphologisch weitgehend konstante, knapp 1 cm im DM haltende, noduläre Läsion links apikal, der SUVmax gering regredient zum VB (aktuell 3,9 - VB 6,2 - partielle metabolische Remission).**
    Die übrigen Läsionen weitgehend größenident zum VB. Einzelne Noduli diskret größenregredient, insbes. li. paramediastinal.
    Neu aufgetretene FDG positive Läsionen nicht nachweisbar.

(Be-)Handlungsbedarf – Grundlagen für die Therapieentscheidung

- Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsen-Karzinom ist häufig langsam progredient und oft klinisch asymptomatisch. Bei diesen Patienten besteht das Risiko, dass Nebenwirkungen einer eventuellen systemischen Therapie die Lebensqualität deutlich negativ beeinflussen könnten. Diese Tatsache wirft die praktisch relevante Frage auf, welche Befund- und Symptomkonstellation zur Einleitung einer systemischen Therapie führen sollte.
- Breiter Konsens herrscht dabei hinsichtlich des Grundsatzes, dass das **Vorliegen einer Radiojod-Refraktärität alleine nicht ausreicht**, um einen nächsten Therapieschritt einzuleiten, sondern in vielen Fällen auch eine **„Watch and Wait"-Strategie** verfolgt werden kann.
- Die entscheidenden Faktoren, die zur Einleitung einer palliativen systemischen Therapie führen sollten, sind eine
  - **deutliche und rasche Krankheitsprogredienz in den radiologischen Befunden bzw.**
  - **das Vorliegen von relevanten, krankheitsassoziierten Symptomen (z.B. Heiserkeit, Dyspnoe und Knochenschmerzen).**
- **Der Anstieg des Tumormarkers Thyreoglobulin (Tg)** stellt einen laborchemischen Hinweis auf eine Krankheitsprogression dar. Dessen Verdoppelungszeit hat sich als unabhängiger Prädiktor von Überleben, Fernmetastasen und Lokalrezidiv erwiesen (8).

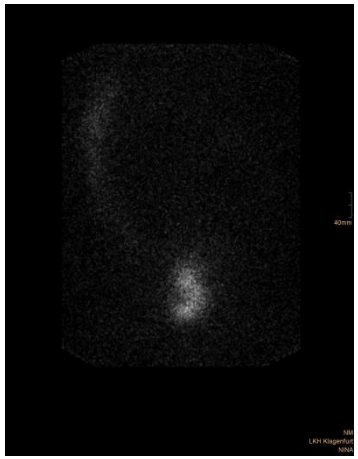
(Be-)Handlungsbedarf – Grundlagen für die Therapieentscheidung

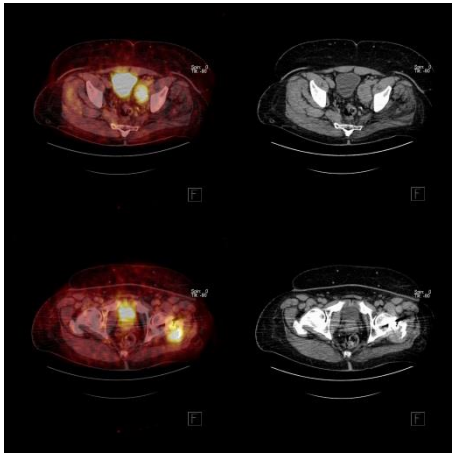
- Bezüglich der Definition einer klinisch relevanten radiologischen Progredienz fehlen klare Richtlinien, sodass in jedem Einzelfall eine individuelle Entscheidung zu treffen ist.
- Generell ist aber ein **deutlich sichtbarer Krankheitsfortschritt innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten** ein akzeptierter Richtwert.
- Ebenfalls ist der metastatische **Befall an einer neuen Lokalisation** als Zeichen eines deutlichen Krankheitsfortschritts zu werten.
- Auch die Ergebnisse der Bildgebung mit der **FDG-PET/CT (Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie) sind eine wichtige zusätzliche Entscheidungsgrundlage** für die weitere Behandlung.
  - Die Durchführung der FDG-PET/CT wird auf Basis eines steigenden basalen Thyreoglobulins, insbesondere im Fall einer raschen Verdoppelung des Thyreoglobulin-Wertes als sinnvoll erachtet (9).
  - Darüberhinaus ist das FDG-PET/CT als diagnostische Methode in dieser Indikation signifikant sensitiver als die Jod131-Szintigraphie (10, 11).
  - Der Nachweis FDG-positiver Läsionen ist unabhängig vom Bestehen Jod-positiver Läsionen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (12, 13).

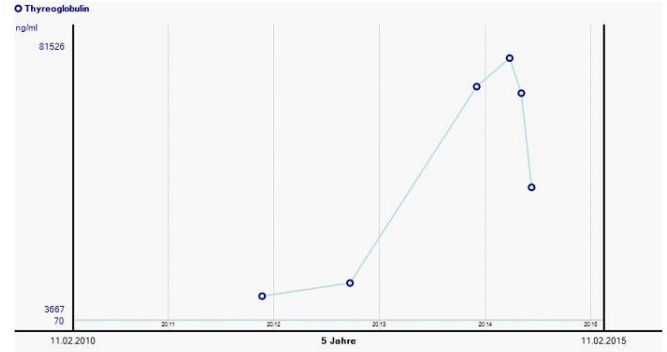
Jod negative und FDG-positive Weichteilmetastasen

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Z.n. TE 11/1997 und achtmalig aktinischer TE (insgesamt 66454 MBq J131, zuletzt am 05.05.2004) bei follik. SD-Ca pT2N1M1. Ossäre Metastase li. Trochanter fem., Radiatio 1999 und 2004, Z.n. pathologischer LWK 1 Fraktur mit Radiatio 2009, Z.n. Osteolystenausräumung und Osteosynthese 2008.







Datum	Auftrag Nr.	Wert	Flag	Einheit	Referenzbereich	Vergleichs-Wert
21.11.2011 09:51	64847760	7206.00	+	ng/ml	<70	
21.09.2012 08:53	64991973	11201.0	+	ng/ml	<70	
03.12.2013 11:17	65203882	69430.0	+	ng/ml	<70	
25.03.2014 13:00	65254738	77987.0	+	ng/ml	<70	
05.05.2014 10:26	65273098	67538.0	+	ng/ml	<70	
10.06.2014 10:18	65289778	39512.0	+	ng/ml	<70	

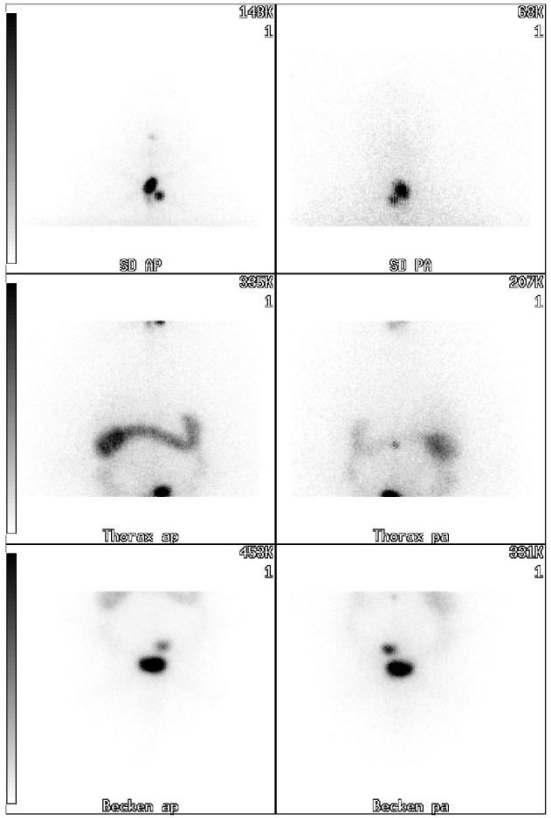
Vorgehen:

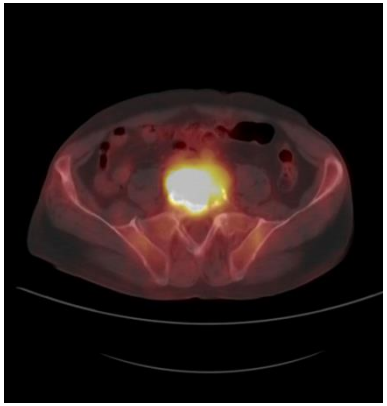
- **Metastasenresektion und Implantation einer zementfreien Revisionsprothese mit Duokopf am 23.05.2014. (Histo: Weichgewebsexzisat mit eingelagertem Knochenteilstück mit einer ossären Metastase des klinisch bekannten follik. SD-Ca). Tg mit 39512 ng/ml R104 weiterhin deutlich erhöht nachweisbar, gegenüber dem VB jedoch etwas rückläufig.**

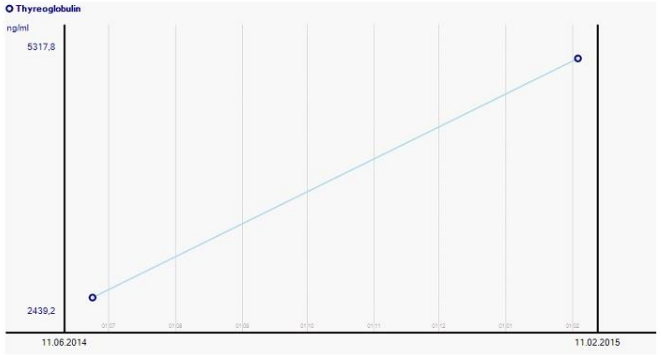
Jod- und FDG-positive Knochenmetastasen

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Z.n. totaler TE, Sternotomie und mediastinaler Lymphadenektomie am 02.05.2014 wegen komb. follik. (75 %) und pap. (25 %) SD-Ca pT3N0M1 (ossäre Metastasen LWK 4 und 5, FDG und Jod positiv, LWK 1 jodpositive Meta).
1. hochdosierte RJ-Restelimination mit 3735 MBq J131 nach vorangegangener Thyrogenstimulation am 25.06.2014
Beginn einer externen Radiatio







Datum	Auftrag Nr.	Wert	Flag	Einheit	Referenzbereich	Vergleichs-Wert
23.06.2014 08:35	65294688	2570.00	+	ng/ml	<70	
03.02.2015 07:42	65397978	5187.00	+	ng/ml	<70	

(Be-)Handlungsbedarf – Grundlagen für die Therapieentscheidung

- Ein weiterer wesentlicher Faktor bei der Therapieentscheidung ist das Vorhandensein oder Fehlen einer **klinischen Symptomatik**.
  - Ist der Allgemeinzustand des Patienten durch Symptome eingeschränkt, so sollte die Einleitung einer systemischen Therapie erwogen werden.
  - Wichtig ist jedoch die Unterscheidung, ob es sich um **Tumor-assoziierte Symptome handelt, oder ob der Allgemeinzustand** bedingt durch Komorbiditäten reduziert ist.
    - Tumor-assoziierte Beschwerden erfordern eine entsprechende Therapie, wohingegen man bei einem Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization-Performance Score >2) genau abwägen muss, ob und mit welcher Therapie man fortfährt, um ihn durch Nebenwirkungen nicht mehr zu beeinträchtigen als ihm zu nützen.

(Be-)Handlungsbedarf – Grundlagen für die Therapieentscheidung

- Neben tumorbedingten Symptomen und dem Allgemeinzustand ist auch das **Alter der Patienten** in die Entscheidung miteinzubeziehen.
  - Die Erfahrung zeigt, dass es auch junge Schilddrüsenkarzinompatienten (unter 20 Jahre) gibt, die trotz einer disseminierten Metastasierung eine gute Prognose haben, solange die Tumormanifestationen jodspeichernd sind. Also ist in diesen Fällen in der Regel keine systemische Therapie indiziert.
  - Bei Patienten über 60 Jahre hingegen sind ungünstigere Krankheitsverläufe häufiger (7, 14). Diese Patienten bedürfen einer Behandlung und sind daher potentielle Kandidaten für eine systemische Therapie.

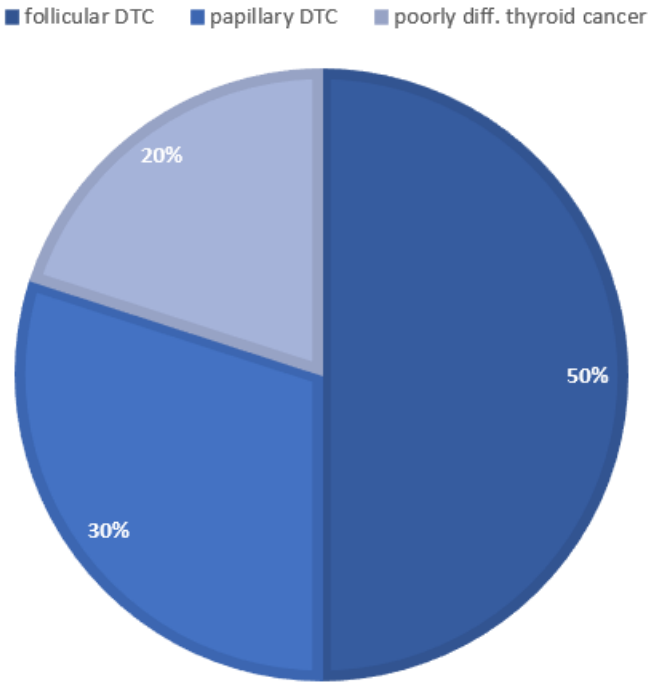
- **Expertenempfehlung:** Die Zusammenschau von Progression der Tumorerkrankung (laborchemisch und Bildgebung), FDG-Positivität, Symptomatik, Alter des Patienten und Metastasenlokalisation ist Grundlage für die Entscheidung zu einer systemischen Therapie.

Expertenempfehlungen

- **Definition des Radiojod-refraktären Patienten**: Entscheidend ist das dokumentierbare klinische Ansprechen auf die Therapie mit Jod 131, nicht das Speicherverhalten oder die kumulative Gesamtaktivität.
- **Grundlagen für die Therapieentscheidung**: Eine Kombination aus Progression, Symptomatik, Alter des Patienten (und FDG-Positivität) ist Grundlage für die Therapieentscheidung.
- **Therapieoptionen:** Wenn eine systemische Behandlung indiziert ist, muss die Entscheidung zwischen zielgerichteter Therapie und Chemotherapie für jeden Patienten individuell getroffen werden. Während die solidere Datenlage Lenvatinib und Sorafenib wohl als Standard für die Mehrzahl der Patienten definiert, kann im begründeten Einzelfall (junge Patienten mit gutem Performance-Status und hoher Tumorlast) eine primäre (Kombinations-) Chemotherapie mit dem Ziel der möglichst raschen und effektiven Tumorreduktion jedoch vorgezogen werden.
- **Nebenwirkungen:** Wichtig für die frühzeitige Erkennung von Risiken sind die ärztliche Expertise in der systemischen Therapie von Tumorerkrankungen, im Therapiekonzept geschultes Pflegepersonal und ein sorgfältig über Warnsymptome aufgeklärter Patient.
- **Zukünftige Entwicklungen:** Regelmäßige Untersuchungen des Tumorgewebes sollten angestrebt werden, um die Therapie zu optimieren und den Tumor auf Re-Differenzierung zu evaluieren.

Eigene Erfahrungen mit Lenvima®

- Beginn mit Lenvima® im August 2015
- Bis März 2017 10 Patienten (5 ♀ and 5 ♂)
- 2 wd , 3 papillär, 5 follikulär
- Mittleres Alter 67,6 Jahre

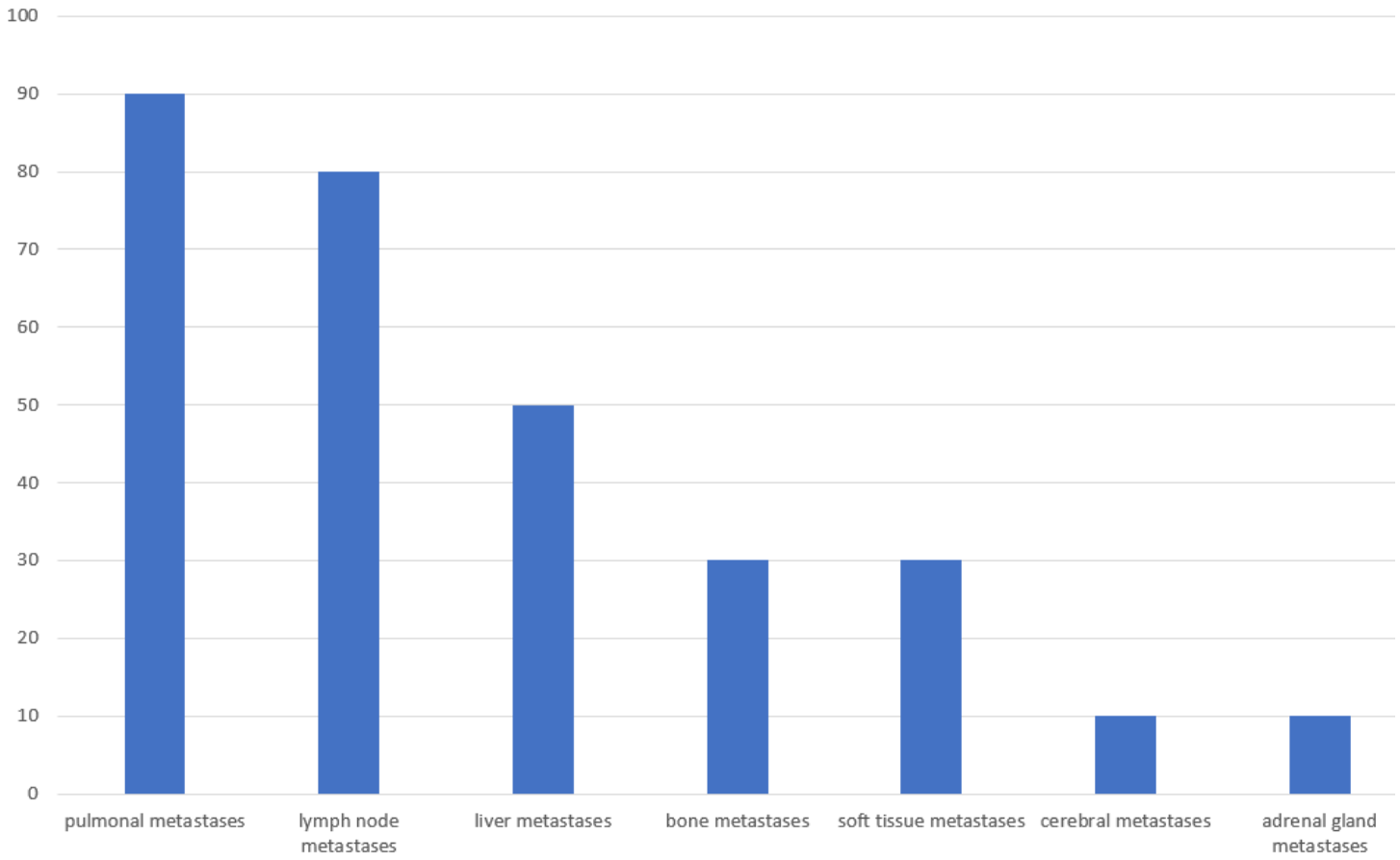


- **Therapieerfolg ?**

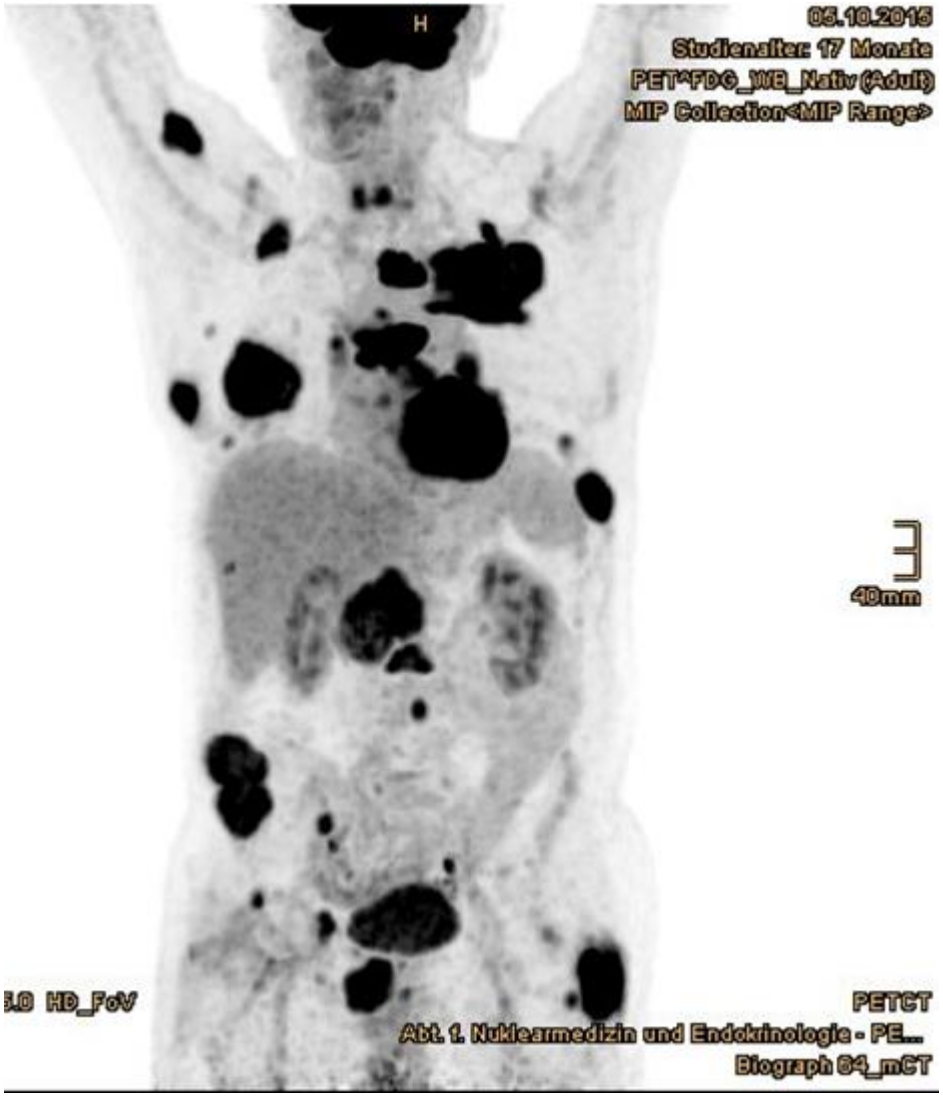
  - 7 Patienten mit Therapieresponse
  - 3 Patienten mit Progress

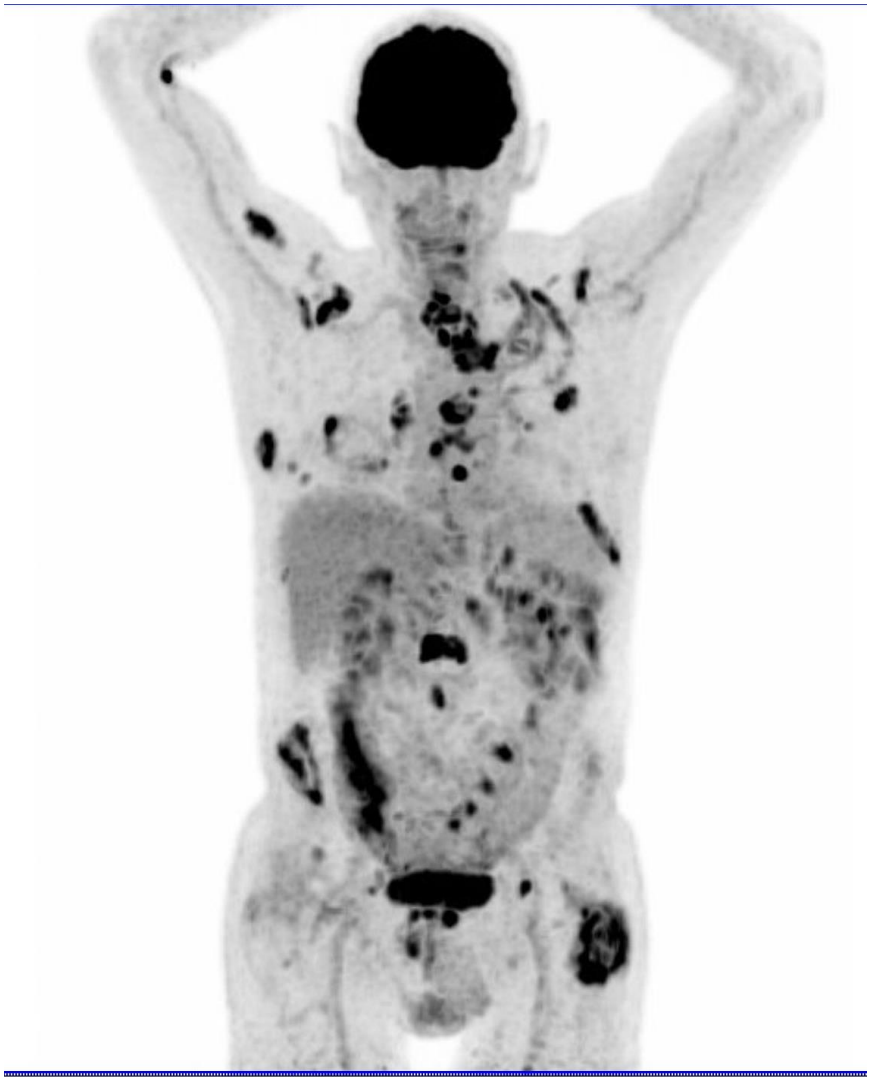
- **Optimale Dosierung von Lenvima®?**
  - Startdosis 24mg einmal täglich
  - Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen in allen Fällen
  - Erste Dosisreduktion nach ~ 38 Tagen
  - „Verträgliche“ Dosis in den meisten Fällen: 10mg oder 14mg

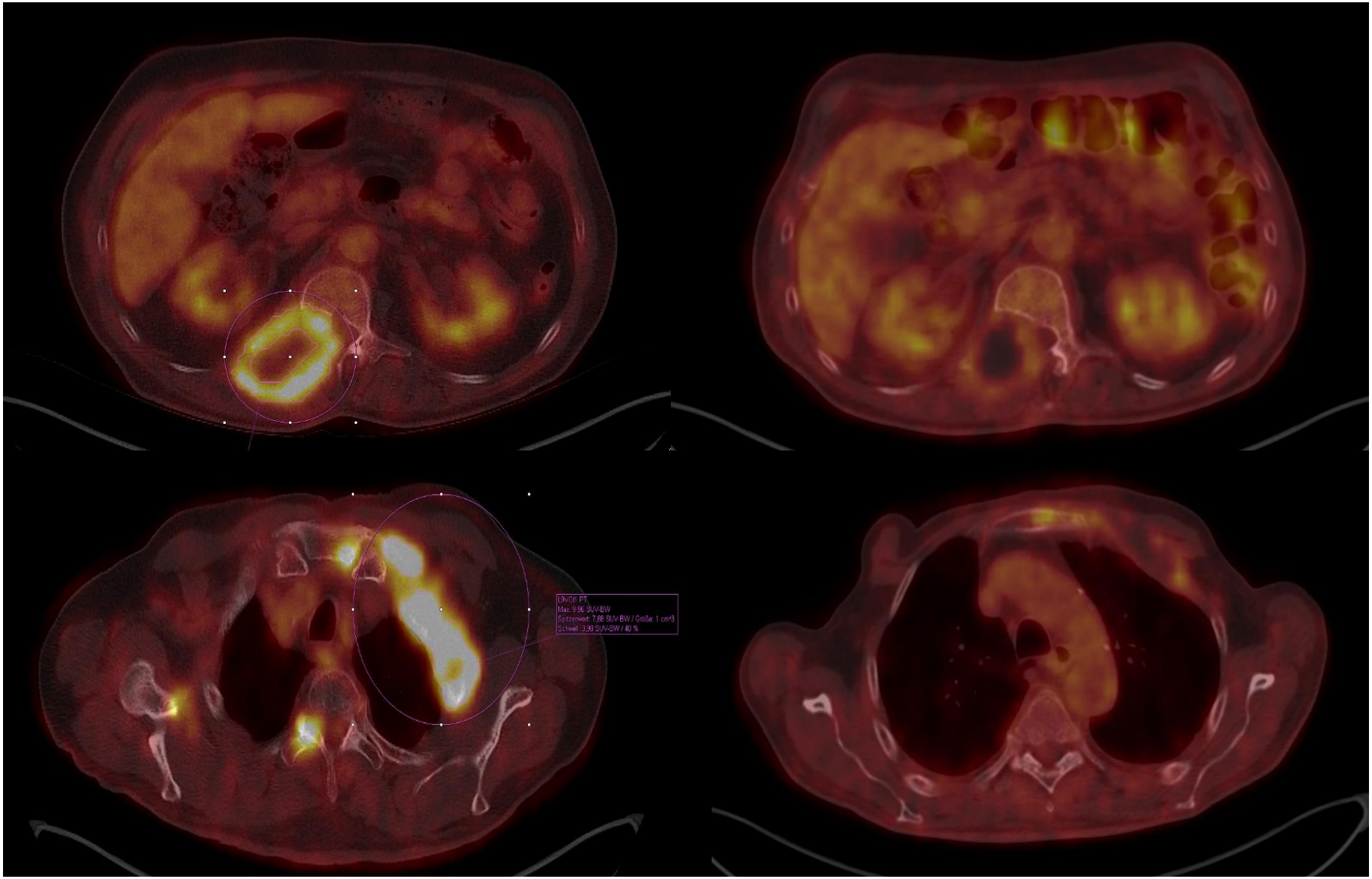
- Prozentuale Verteilung der Metastasenlokalisation

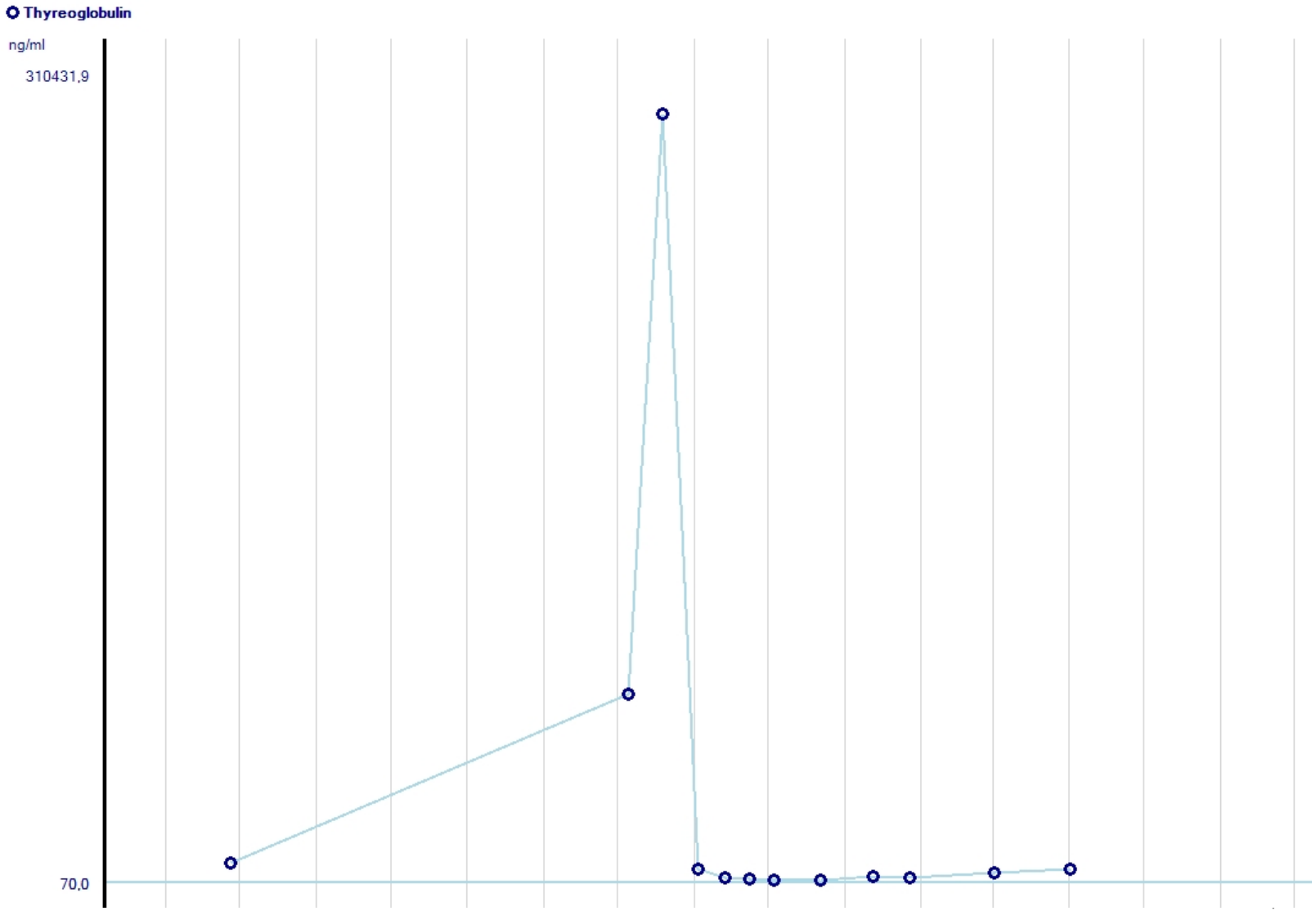


First case


H
05.10.2013
Studienalter: 17 Monate
PET^FDG_WB_Nativ (Adult)
MIP Collection<MIP Range>
40mm
HD_FoV
PETCT
Abt. f. Nuklearmedizin und Endokrinologie - PE...
Biograph 64_mCT

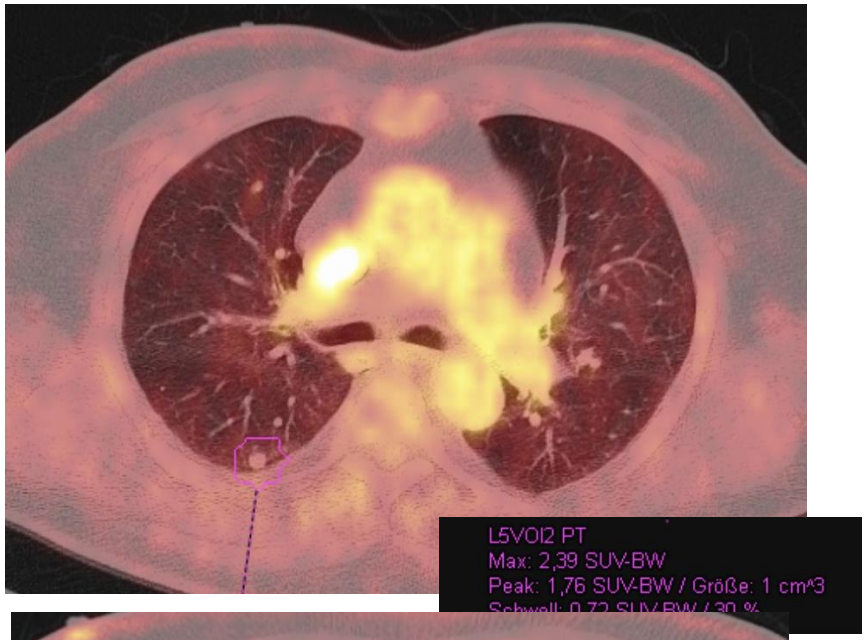


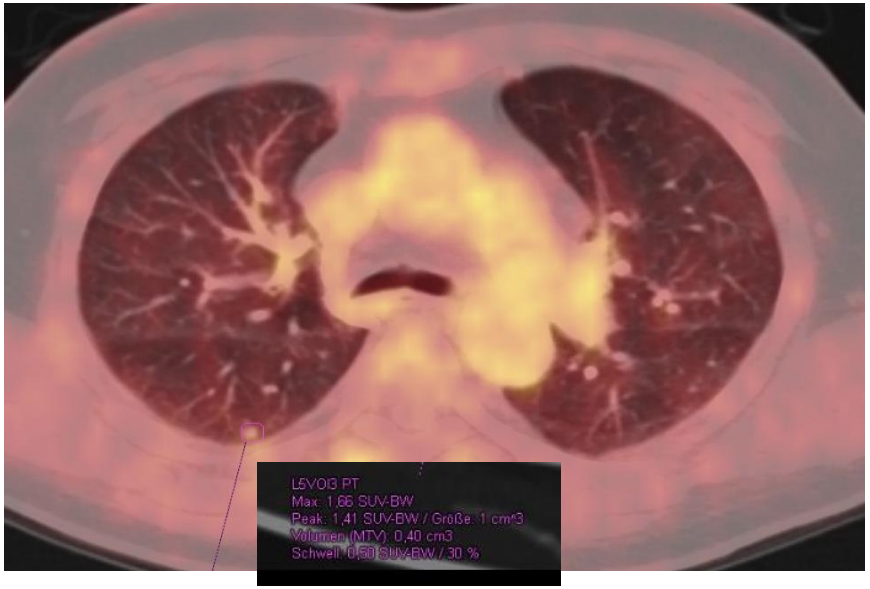

L9VOI PT
Max: 9,98 SUV-BW
Spitzenwert: 7,88 SUV-BW / Größe: 1 cm3
Schwell: 3,99 SUV-BW / 40 %

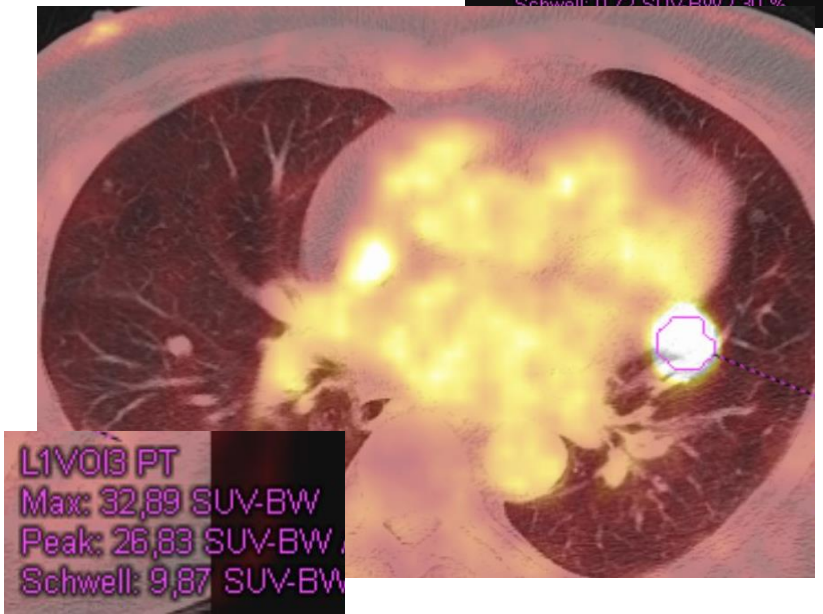

Thyreoglobulin
ng/ml
310431,9
70,0

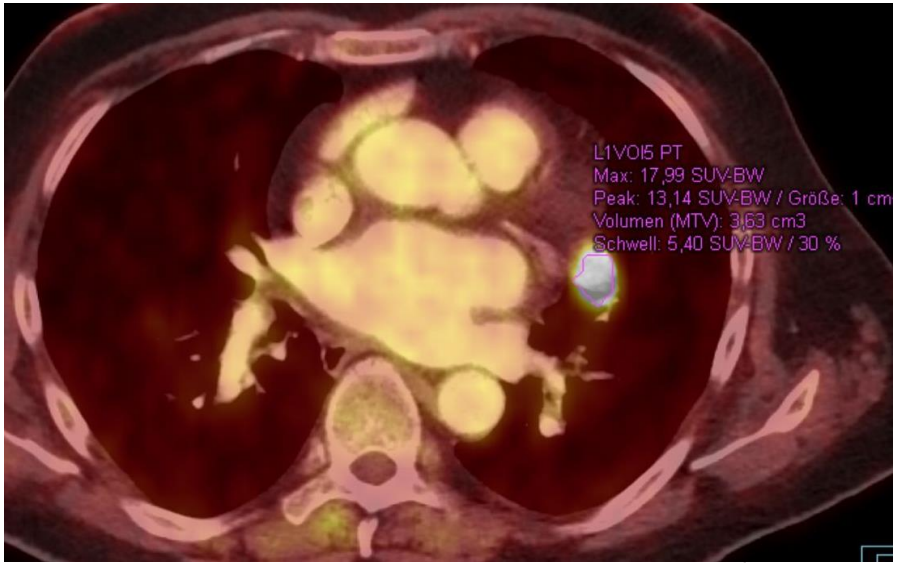
Case 2

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

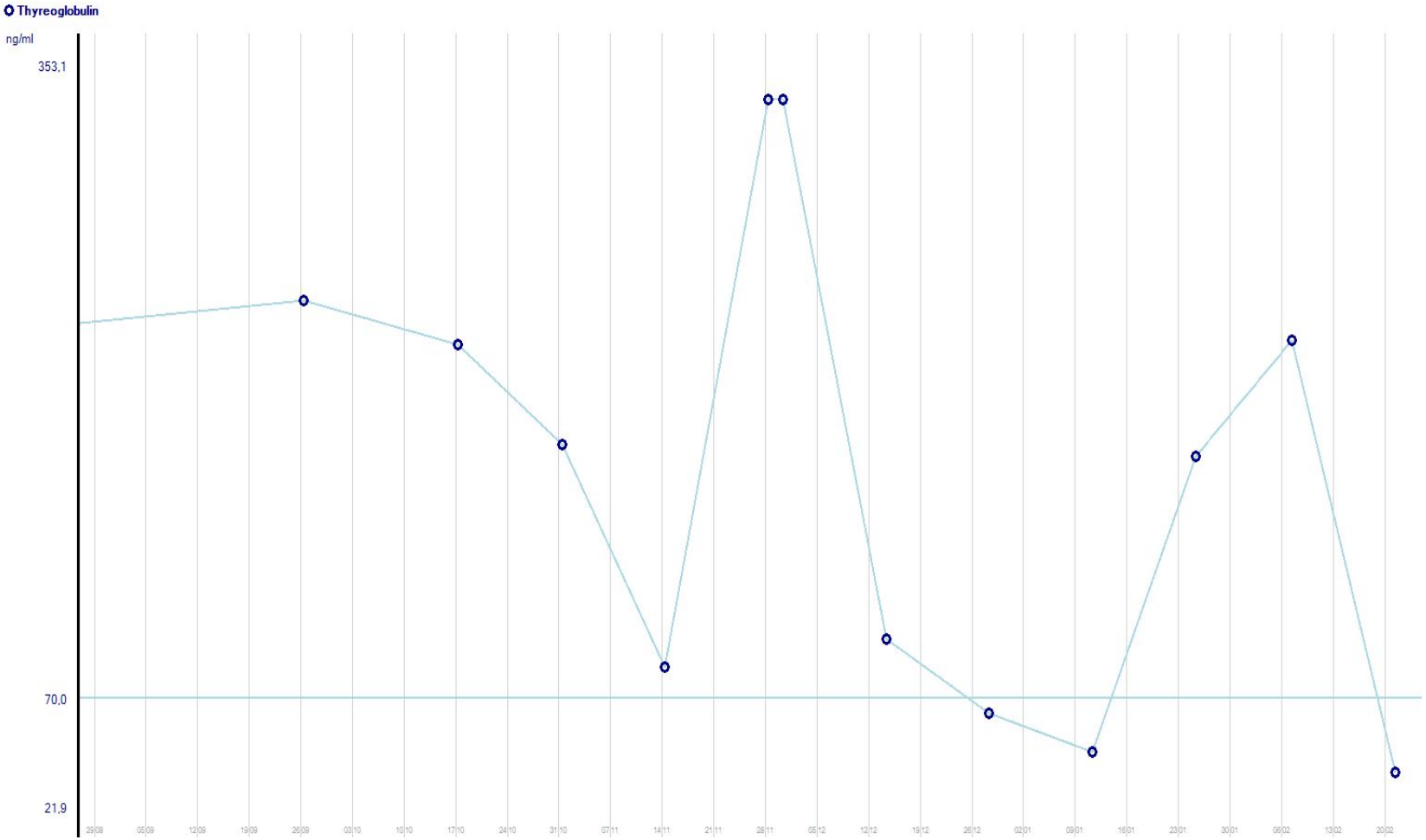






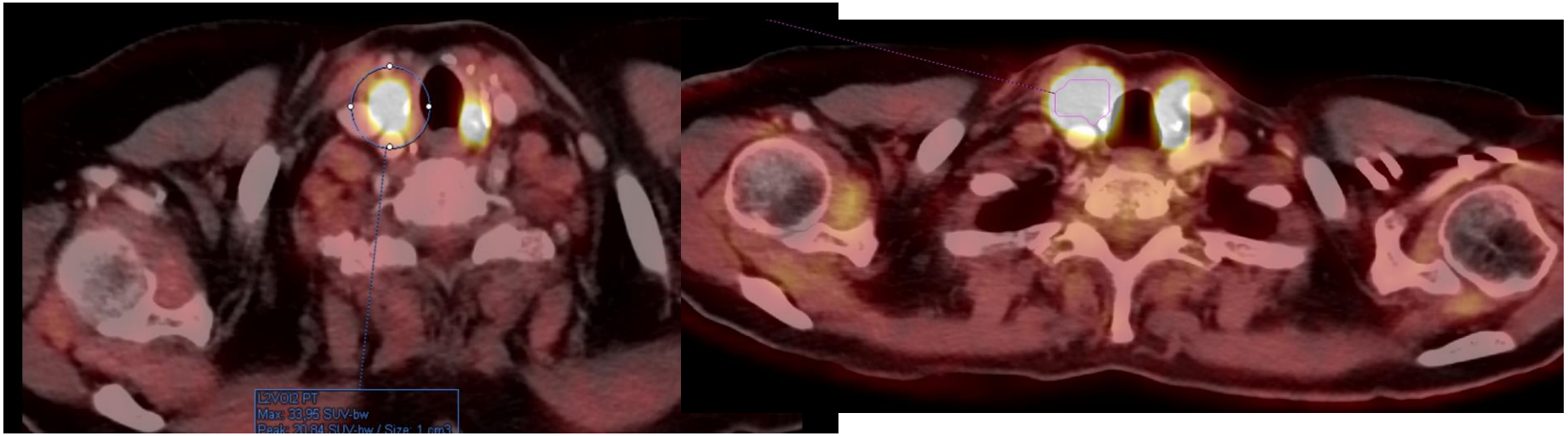


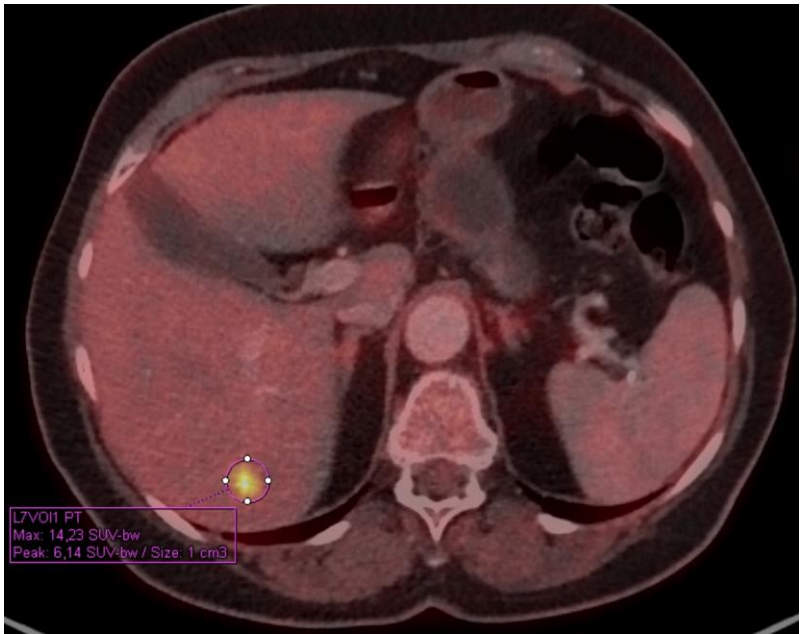
KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

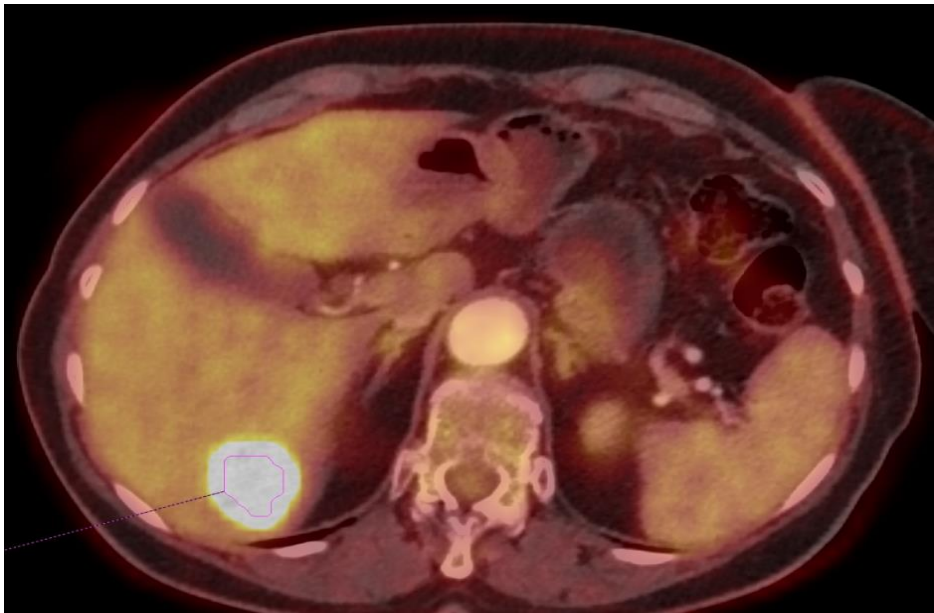


Case 3

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

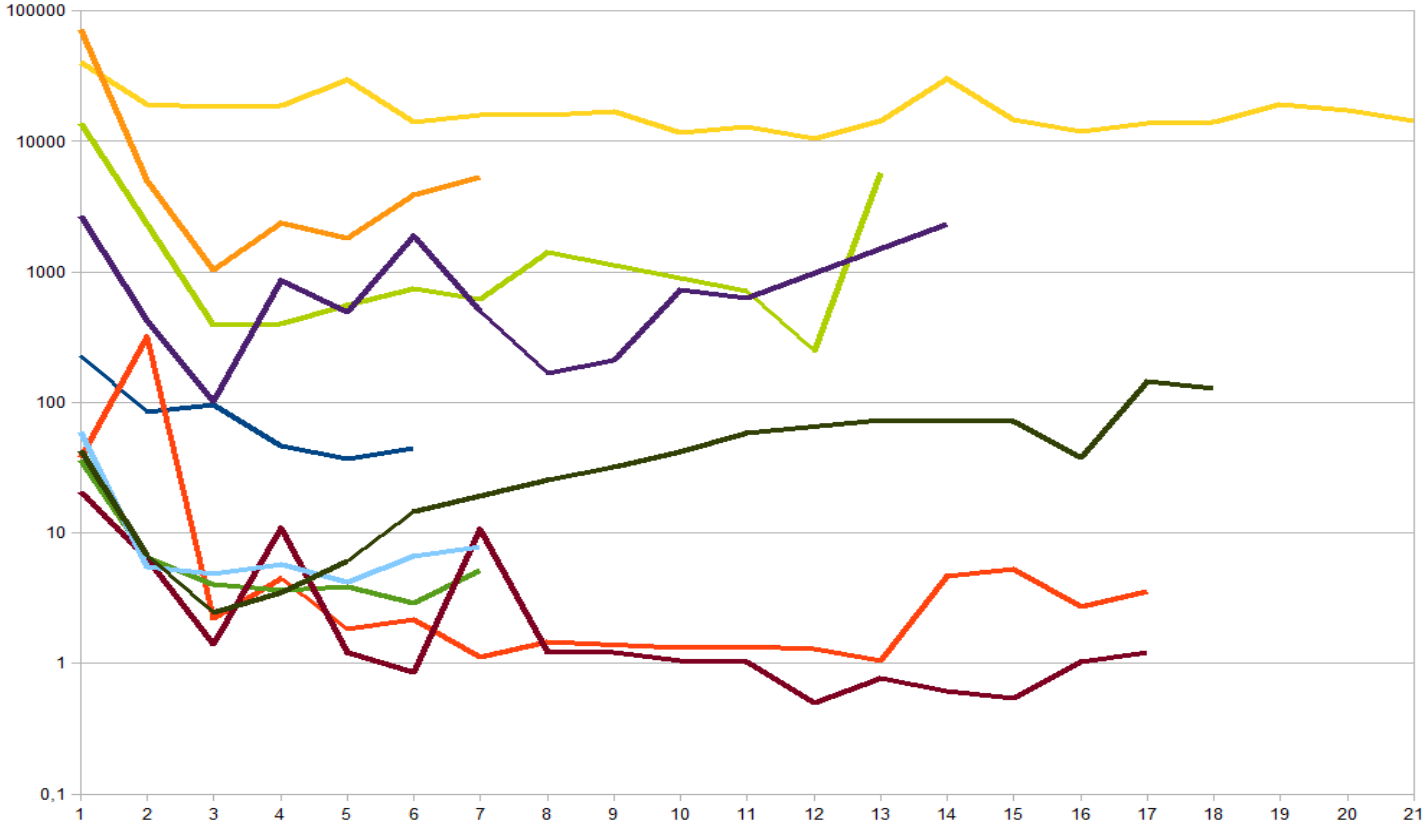






KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Trend des TG-Wertes nach Start mit Lenvima



After one month, the TG-value has dropped on average ~ 71% [+38,23 - -97%]

After three month, the TG-value has dropped on average ~ 85% [-54 - -96,8%]

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Nebenwirkungen bei unserem Patientengut

	Klagenfurt			SELECT-Study (1)	
	all grades	grade ≥ 3		all grades	grade ≥ 3
Fatigue	80%	20%		59%	9,20%
Decreased appetite	80%	20%		50,20%	5,40%
Decreased weight	60%	20%		46,40%	9,60%
Hypertension	70%	50%		67,80%	41,80%
Protenuria	50%	20%		31%	10%
Diarrhea	50%	10%		59,40%	8%
Headache	20%	0%		27,60%	2,70%
ECG QT-prolonging	10%	0%			
Cough	10%	0%			
"oral sympthoms"	80%	10%			
TSH-alteration	20%				
Hand-food-syndrom	no cases			31,80%	3,40%

1) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621–30

Nebenwirkungen

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

- Die meisten Patienten klagten über mangelnden Antrieb
- Appetitverlust
  - signifikanten Gewichtsverlust bei 80 % der Patienten (Grad ≥ 3 - 20%)
- Hypertonie
  - Grad 3 bei 50% unserer Patienten
- Proteinurie
  - Grad 1-2 bei 50%, Grad 3 in 20%
  - Albumin/Kreatinin Ratio (UACR) > 2g/24h – Therapieunterbrechung, bei Normalisierung Wiedereinstieg mit reduzierter Dosis
- Alteration von Laborwerten
  - TSH – Dosisanpasung erforderlich
  - PZ,INR bei antikoagulierten Patienten – Dosisanpassung !

Nebenwirkungen – QT-Verlängerung

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

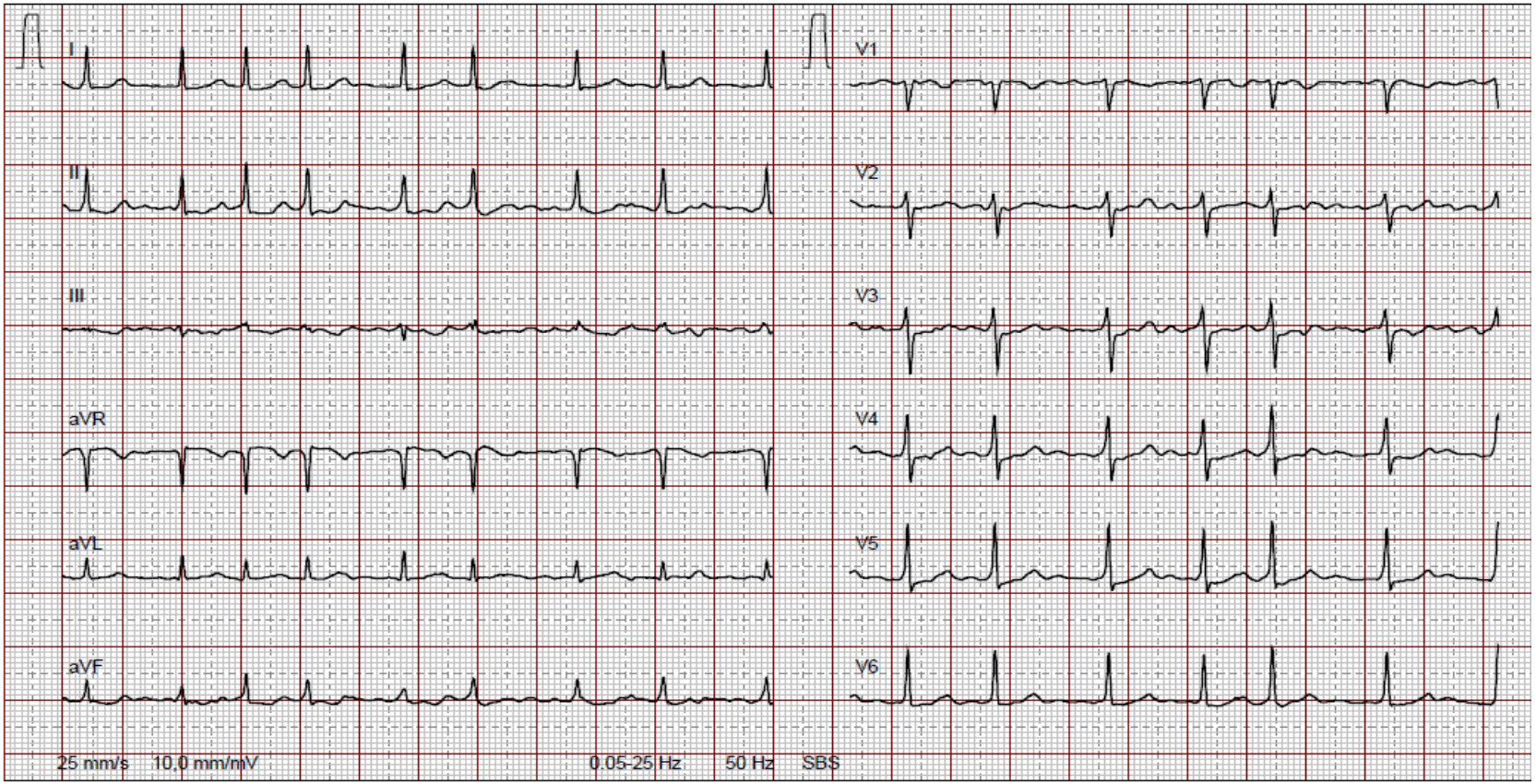
Geb:	[redacted]
Alter:	73 Jahre
Geschl:	M
Grösse:	-.- cm
Gewicht:	-.- kg
BD:	130 / 80 mmHg
Med:	
Bem:	

HF	98 /min
Achsen	
P	–
QRS	23 °
T	16 °

Intervalle	
RR	612 ms
P	–
PQ	–
QRS	76 ms
QT	376 ms
QTc	481 ms

Interpretation
VORHOFFLIMMERN
LAGETYP NORMAL
UNSPEZIFISCHE ABNORME ST-SENKUNG
UNSPEZIFISCHES ABNORMES T
QT-VERLÄNGERUNG

Validiert von



SEMA-200 2.60.15 /611.04693 (AT-104 PC 1.86 5.78 2.60.8) Seite 1
LKH Klagenfurt 0043 (0) 463 538 0

Zusammenfassung

- Lenvima ® ist eine effiziente Therapieoption bei Patienten mit Jod-refraktärem metastasierten DTC
- Die Entscheidung zur Therapie mit TKI's sollte von einem interdisziplinären Tumorboard getragen werden.
- Bei den meisten Patienten unter Lenvima ® musste wegen ausgeprägten Nebenwirkungen eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung durchgeführt werden.
- Gewichtsverlust häufigstes Symptom in unserem Patientengut
- Einige offene Fragen – weitere Erfahrungen und Studien notwendig

Offene Fragen ?

- Optimale Startdosis
  - Abwärts-Titrierung: 24 – 18 – 14 – 10 mg
  - Aufwärts-Titrierung: 10 – 14 – 18 – 24 mg
- Dose-Splitting: z.B.14 – 10 mg vs. Einmaleinnahme (Hypertonus !)
- Intervalltherapie: Therapiepausen von 4-6 Wochen (Gewicht, Durchfälle)
- Gesamte Therapiedauer ?
- TKI-Switch
- Redifferenzierung ?

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Gert Steinthaler ©