

“İleri evre tiroid kanserinde tedavi arayışları”

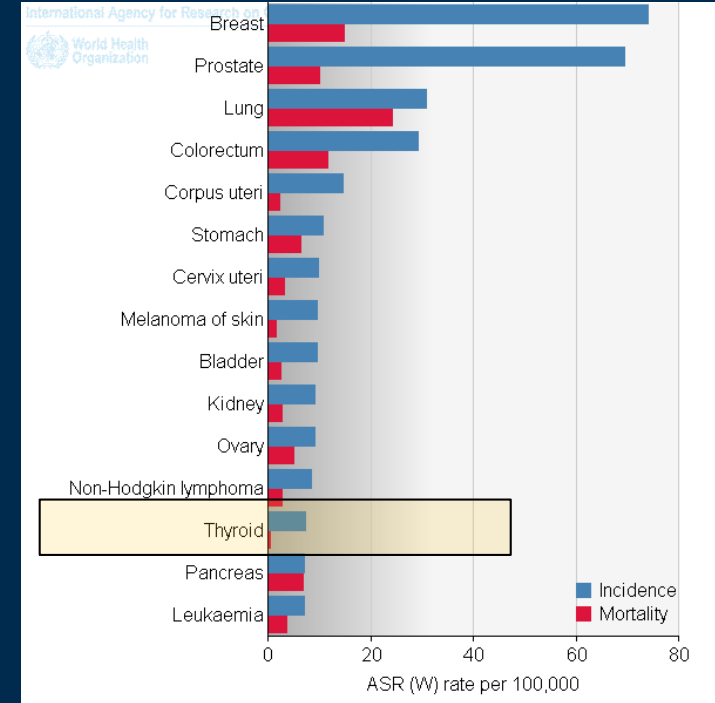
BALKAN ONKOLOJİ HASTANESİ

Dr. İrfan ÇİÇİN
Trakya Ün. Tıp Fak. Tıbbi Onkoloji DB

8. UECK, 29 Nisan 2017

Kanser Tipine Göre Dünya Genelinde İnsidans ve Mortalite

- Tiroid kanseri en sık rastlanan endokrin neoplazidir
- Kadınlarda erkeklere göre daha sık (3:1)
- 5-yıllık genel sağkalım oranı: %97.3
- Yıllık insidansı (2012): 298.102 (%2.1)
- Mortalitesi (2012): 39.771 (%0.5)
- Türkiyedeki insidans ve mortalite oranları: %5.8; %1



Türkiye ve Dünyada Kadınlarda Kansere Sıklığı

Tablo 20. Uluslararası Kansere Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kansere Sıklığı Dağılımı(14)

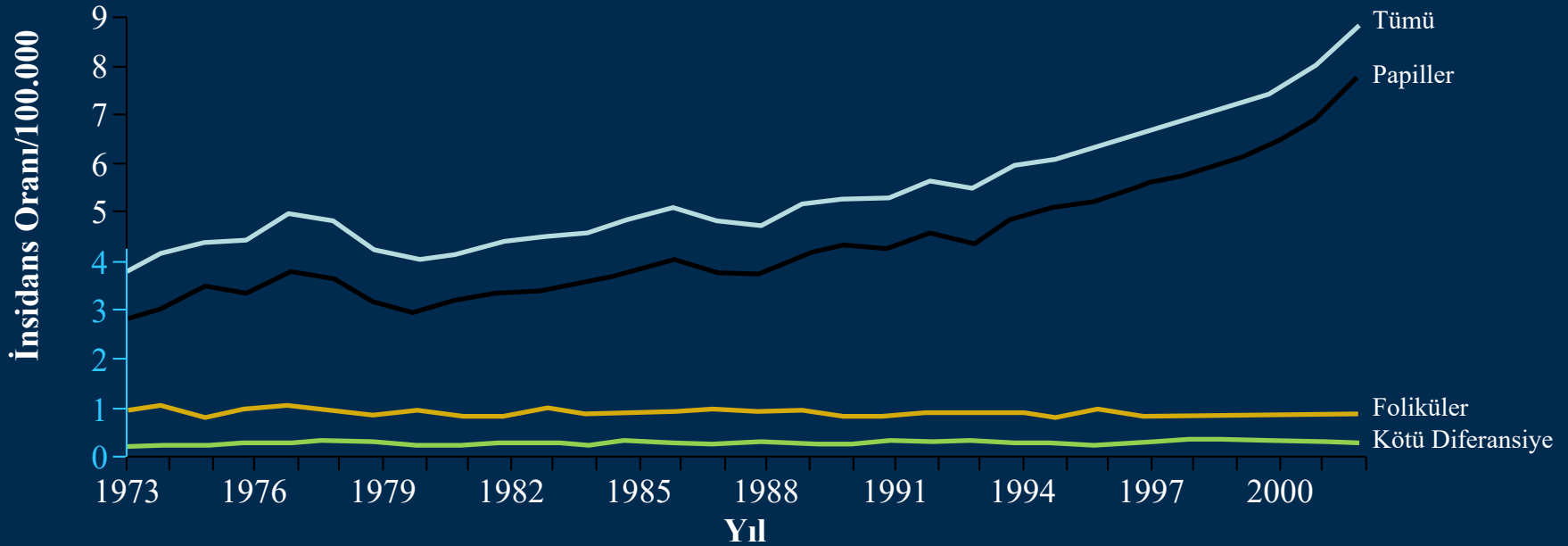
	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009

Erkeklerde sıklığı ilk 10 -15 sıralar arasında yer alıyor.

Tiroid Kanseri İnsidansı Giderek Artmaktadır.

- Tiroid kanseri insidansı 1973 ile 2002 arasında ABD'de 2,4 kat artmıştır.¹



- Türkiye’de kadınlarda yıllık artış % 14 oranındadır.³
- Bu artışlar, malignite görülmesindeki artıştan ziyade tespitteki gelişmeler (çoğunluğu küçük papiller kanserler) ile ilişkilendirilmiştir.¹
- Tiroid kanseri insidansındaki artışlar, Avrupa ve Avustralya dahil diğer coğrafi bölgelerde de dikkati çekmektedir.²

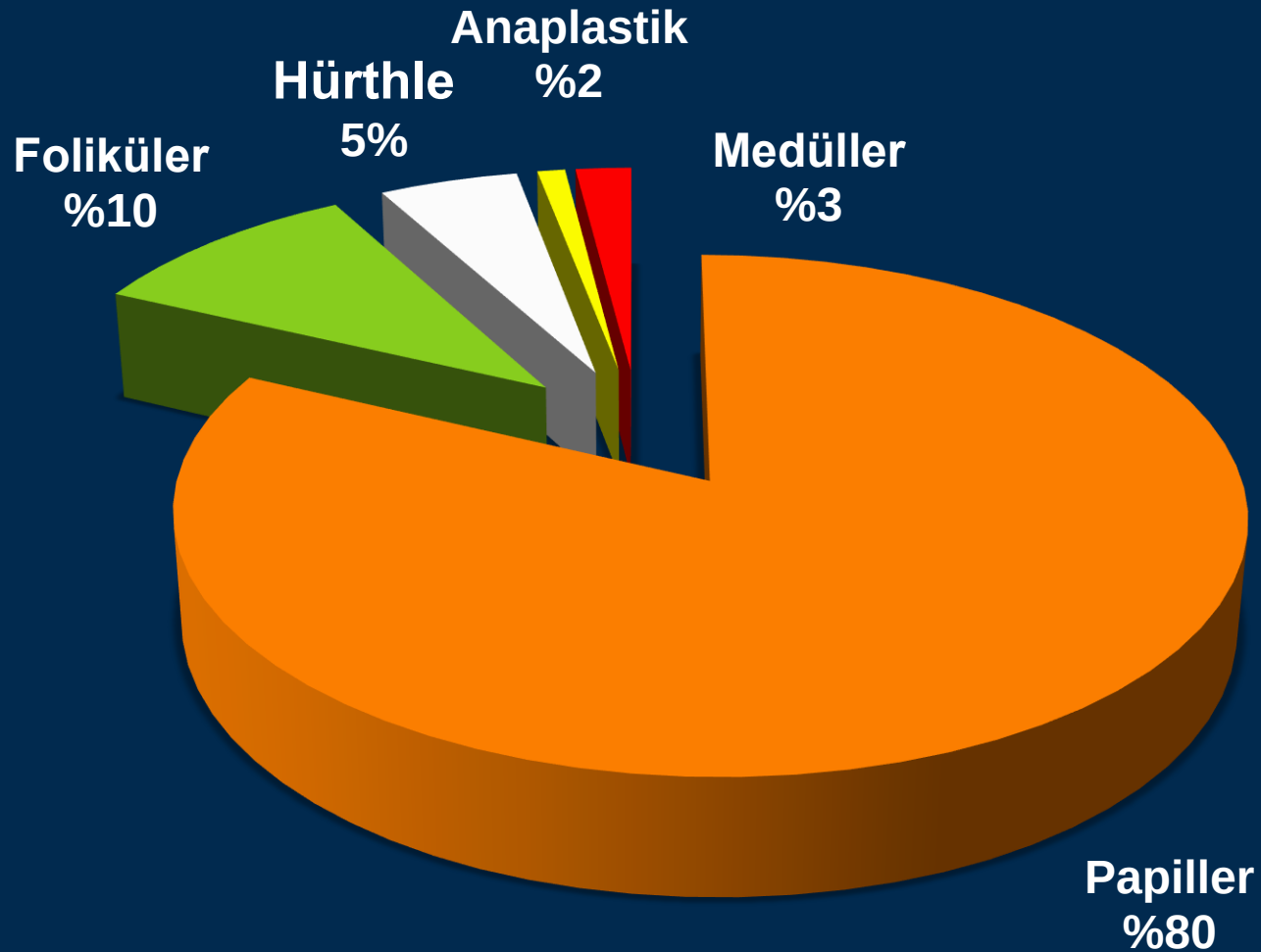
1. Davies L, et al. JAMA. 2006;295:2164-2167.

2. Wartofsky L. Hormones. 2010;9:103-108.

3. Kanser Daire Başkanlığı. Tiroid Kanseri, Rapor No:5, Ankara, 2012

Tiroid Kanser

Yeni Tanı 2015 (n = 62,450)



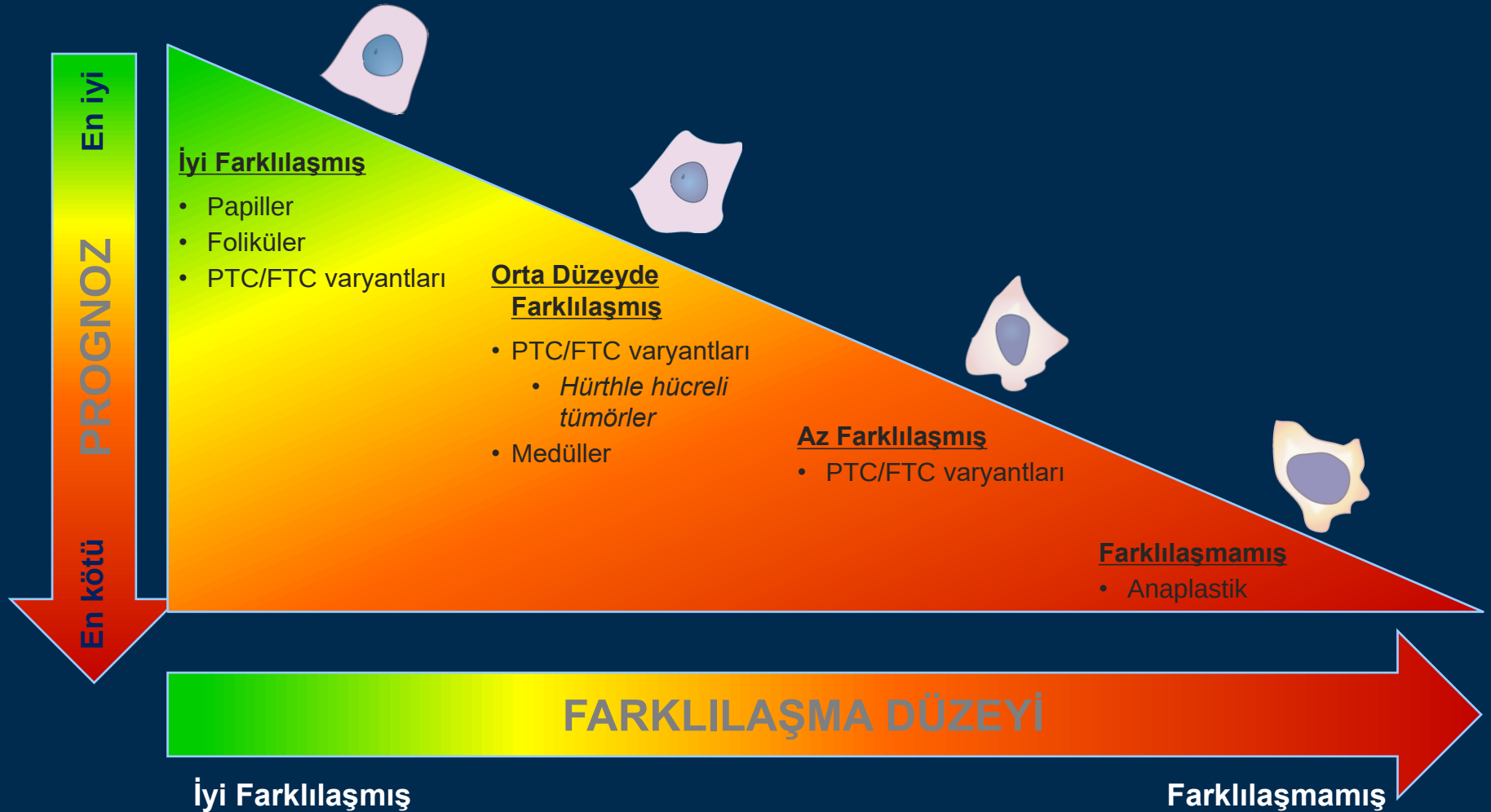
Tiroid Kanseri: Klinik Patoloji

Farklılaşmış
(DTC)

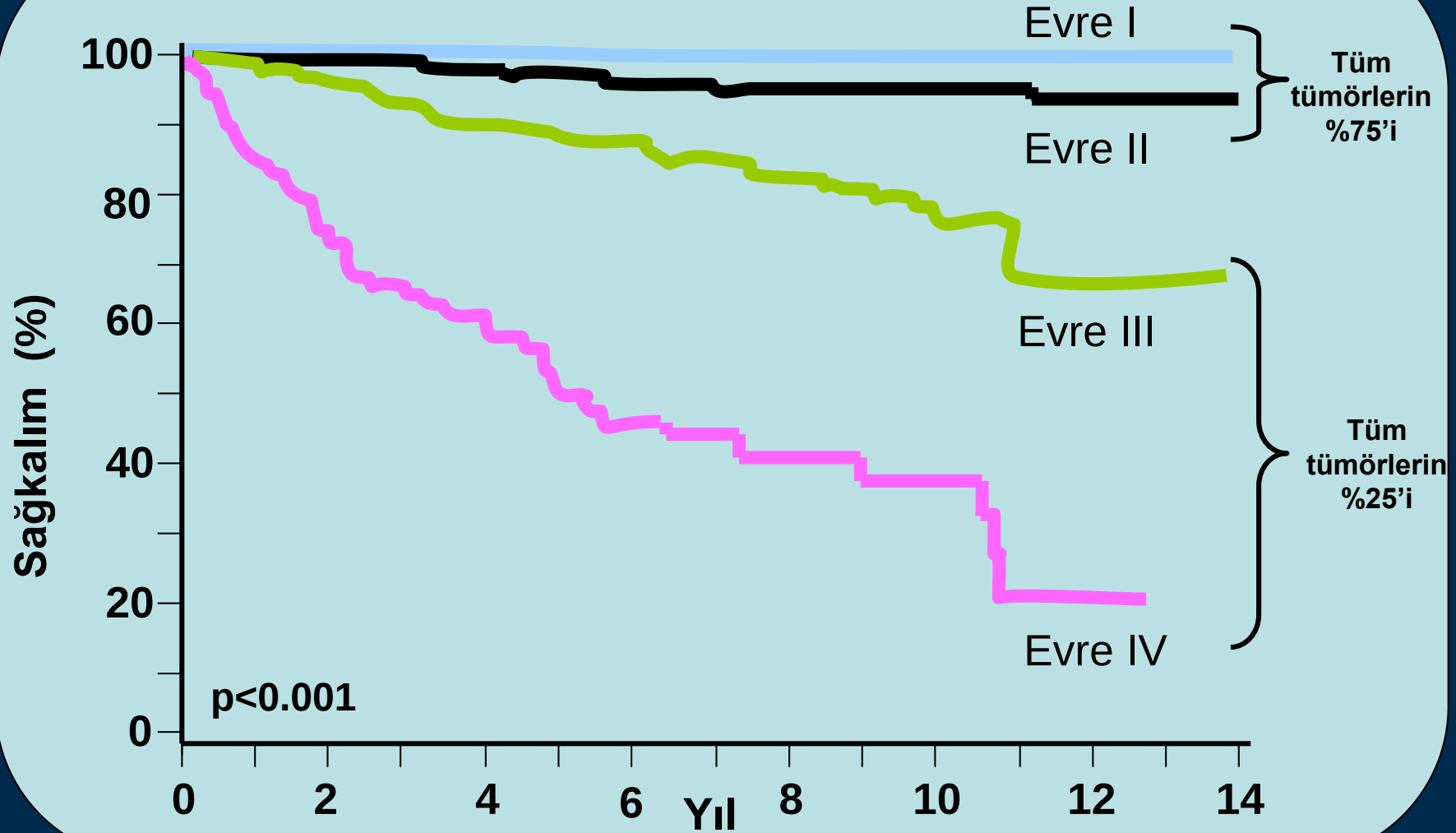
Farklılaşmamış

Kanser Tipi	Klinik Özellikler
Papiller	- Tiroit kanserlerinin ~%80-%85'ini oluşturur - En sık görüldüğü yaş: 30-50; bununla birlikte en çok 45 yaş öncesinde ortaya çıkmaktadır 10 yıllık sağkalım: %74-%93
Foliküler	- Tiroit kanserlerinin ~%5-%10'nunu oluşturur - Papiller karsinomdan daha agresiftir - En sık görüldüğü yaş: 40 – 60 10 yıllık sağkalım: %43-%94
Hürthle Hücreli	- Tiroit kanserlerinin ~%3-%5'ini oluşturur - Ortaya çıktığı ortalama yaş: 55 (FTC'den ~10 yıl daha ileri) 10 yıllık sağkalım: ~%76
Medüller (MTC)	- Tiroit kanserlerinin %3-%12'sini oluşturur - Kalsitonin oluşturan parafoliküler hücrelerden (C-hücreleri) köken alır - Sporadik (~%60) ve 3 ailesel forma (~%40) ayrılır: MEN II-A, MEN II-B ve kalıtsal (ailesel) MTC - En sık ortaya çıktığı yaş: her alt tip için farklıdır 10 yıllık sağkalım (sporadik ve ailesel kombine): %70-%80
Anaplastik (ATC)	- Tiroit kanserlerinin ~%1-%3'ünü oluşturur - Agresiftir, hızla yayılır, tedaviye yetersiz yanıt verir 5 yıllık sağkalım: %5 (ortalama sağkalım: tanı konduktan sonra 4-5 ay)

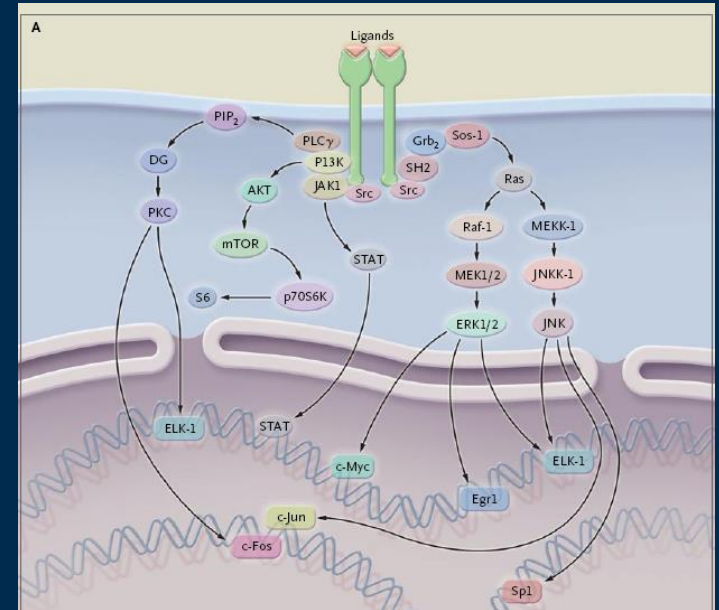
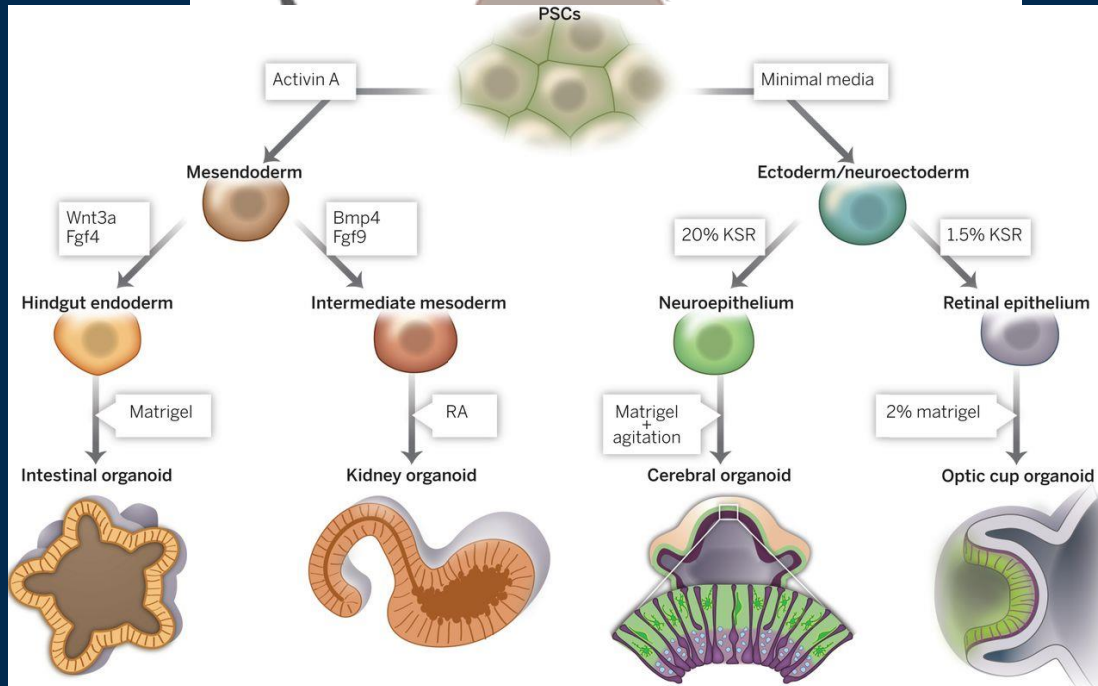
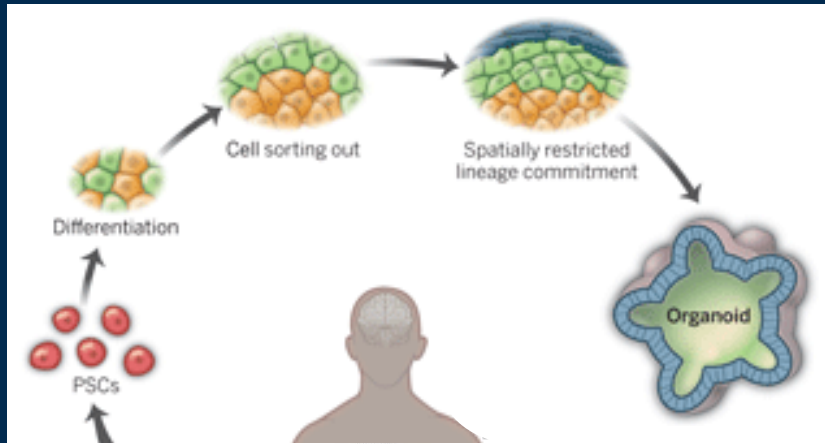
Farklı Hücre Tiplerinden Köken Alan Kanserler Farklılaşma Açısından Değişkenlik Sergileyebilir



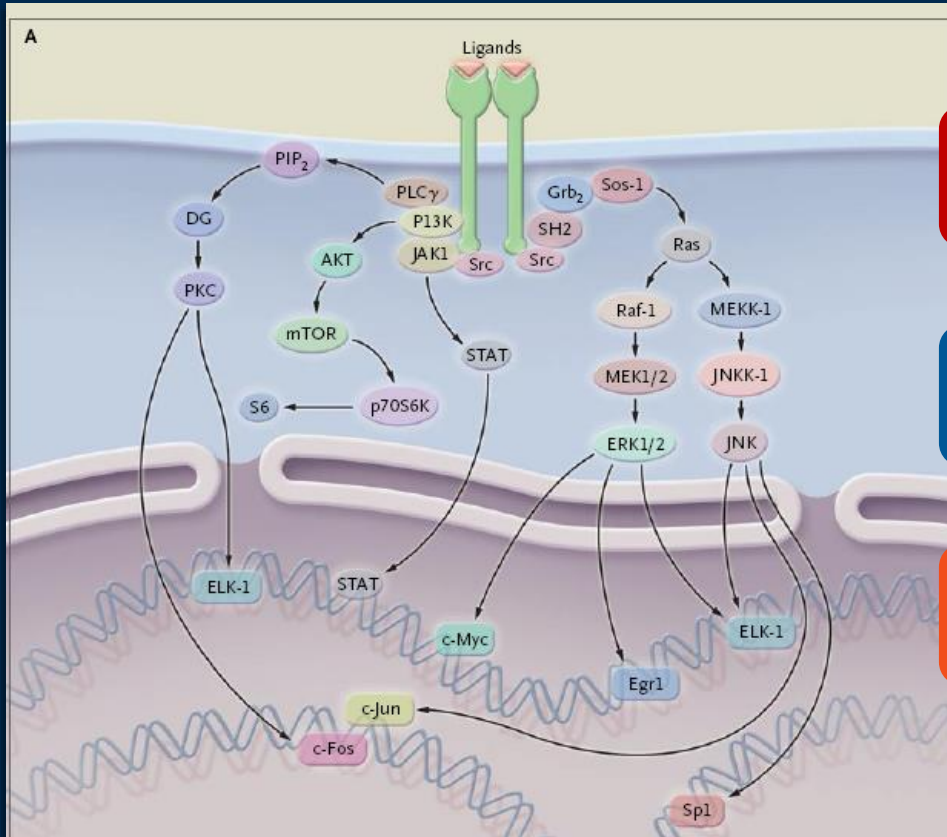
Başlangıçtaki Hastalık Evresi DTC'de Genel Sağkalımı Öngörür



Organogenez ve homeostaz



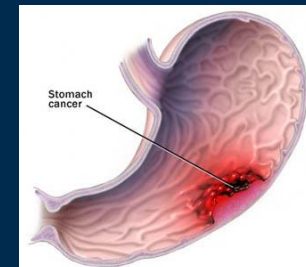
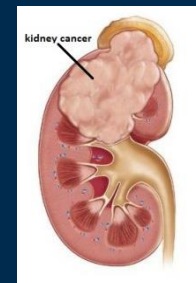
Karsinogenez



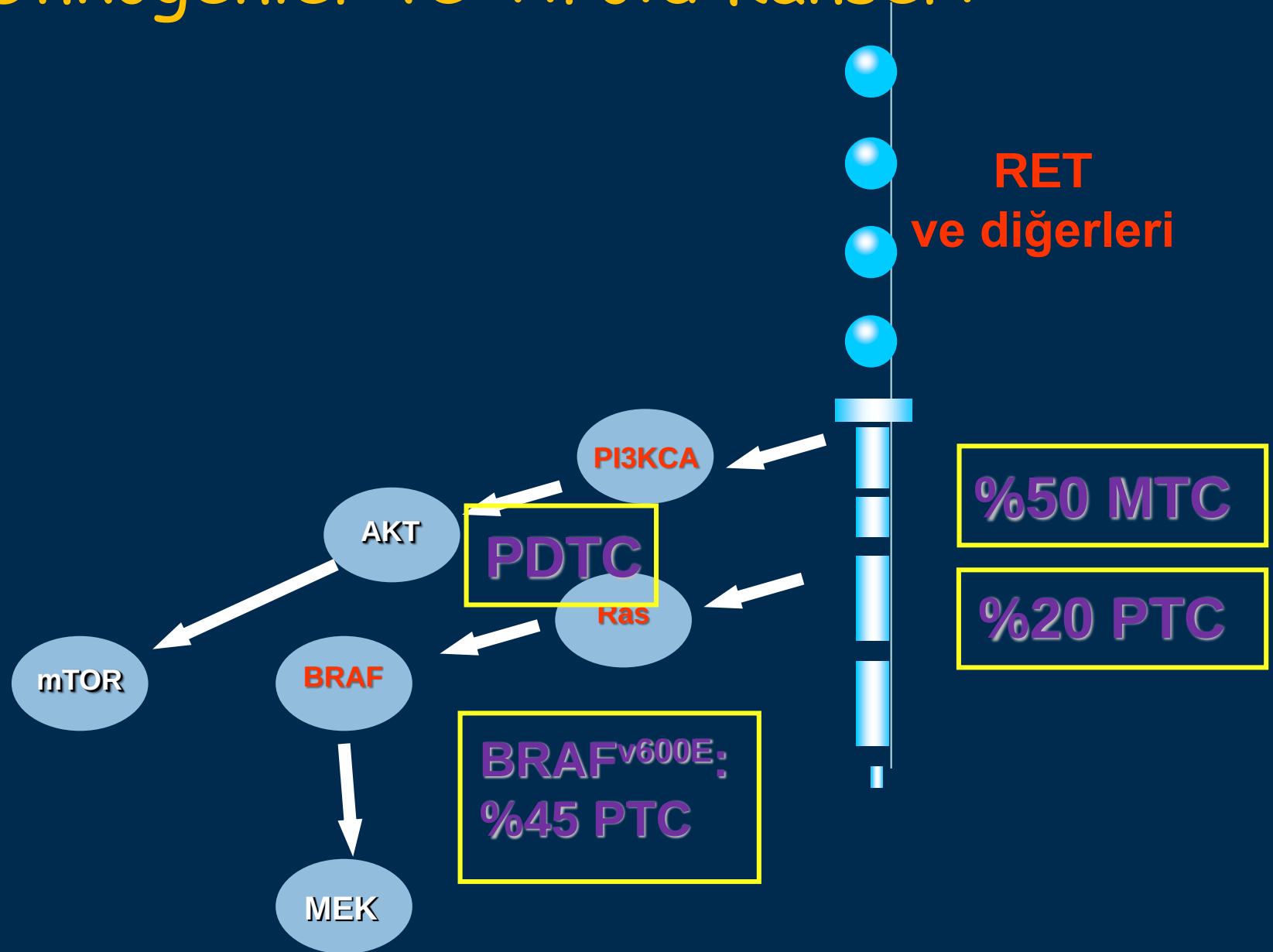
Onkogenler

Tümör supressor genler

DNA onarımı



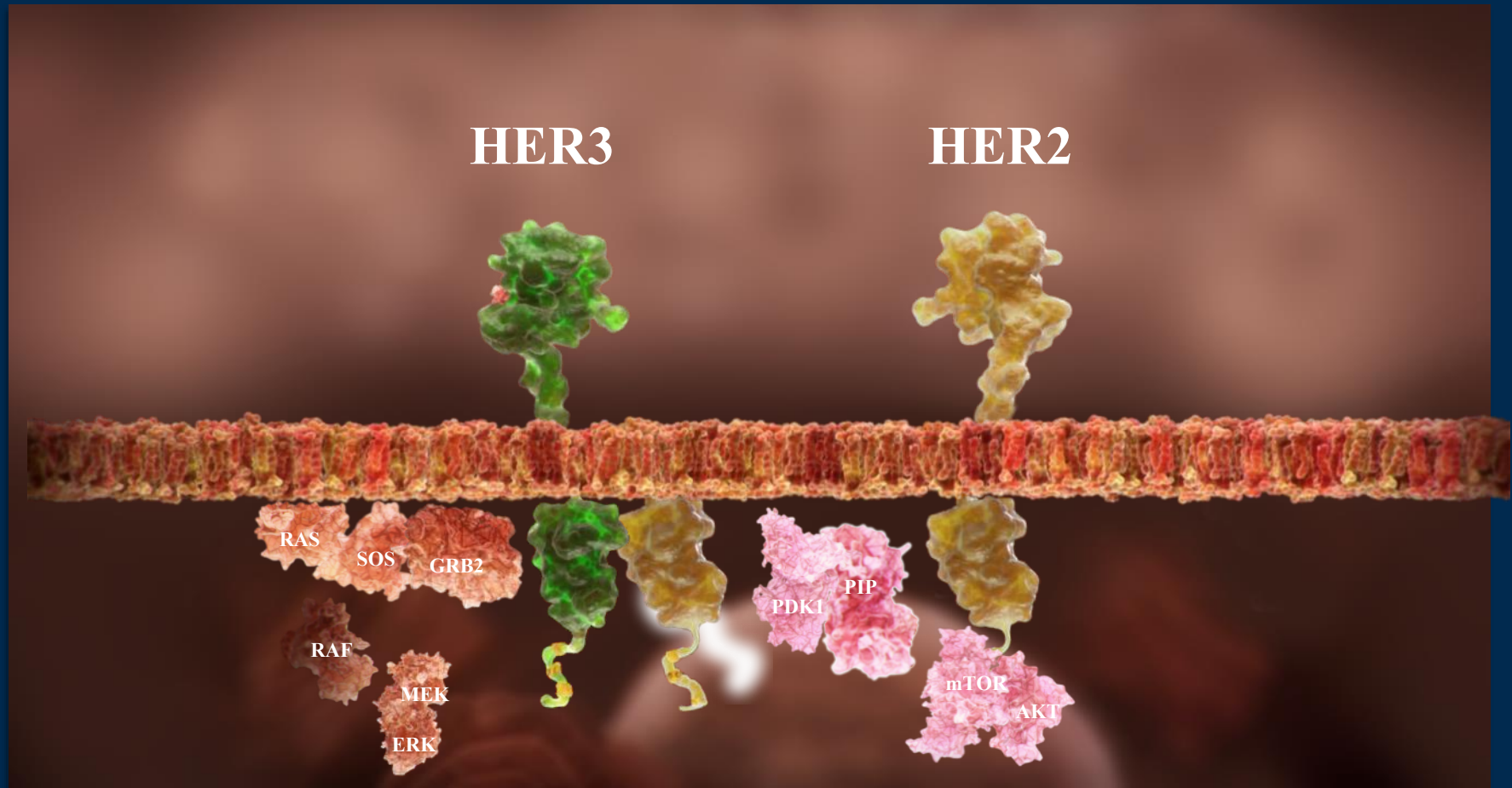
Onkogenler ve Tiroid Kanseri

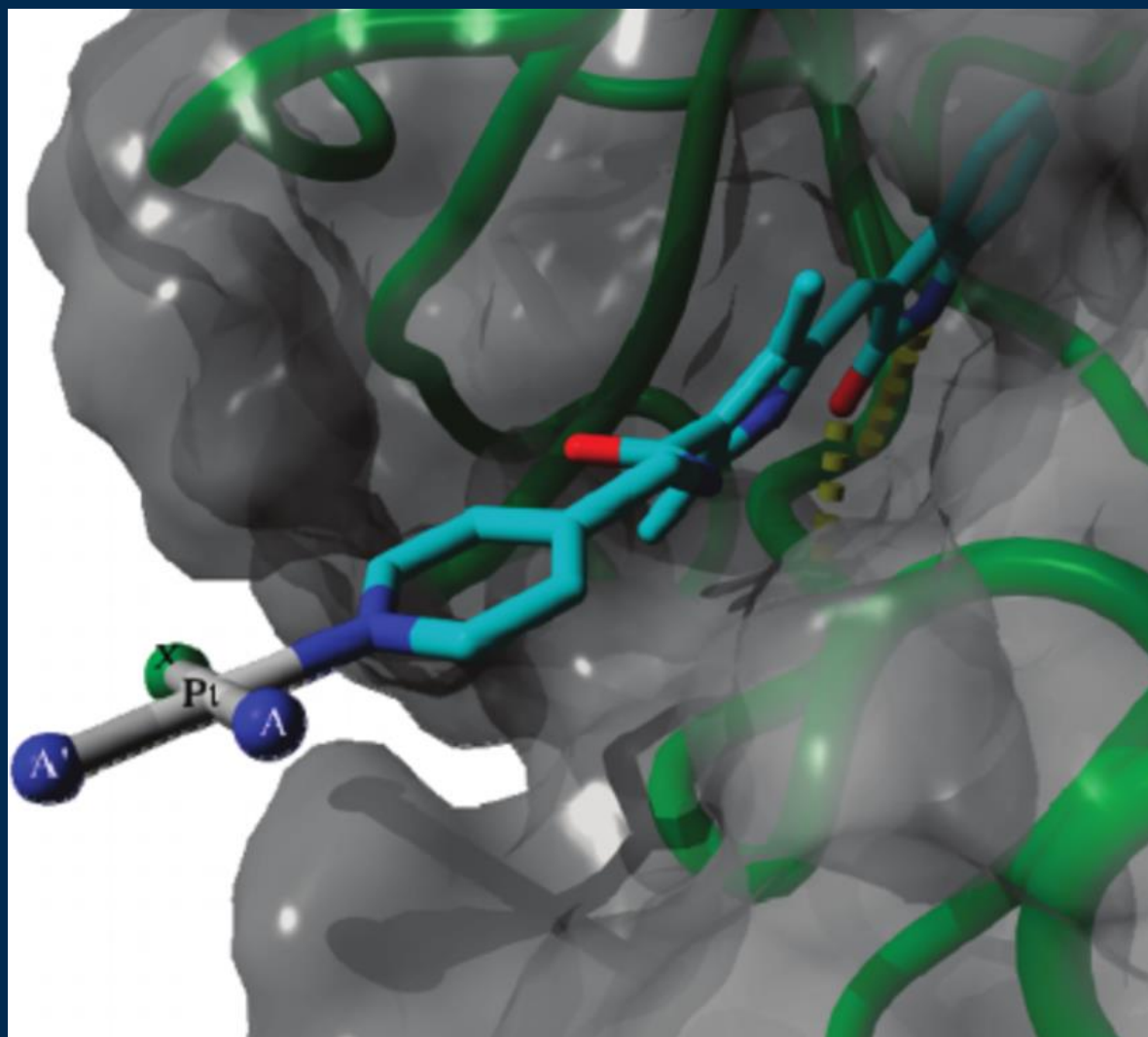


Aktive Yolaklar

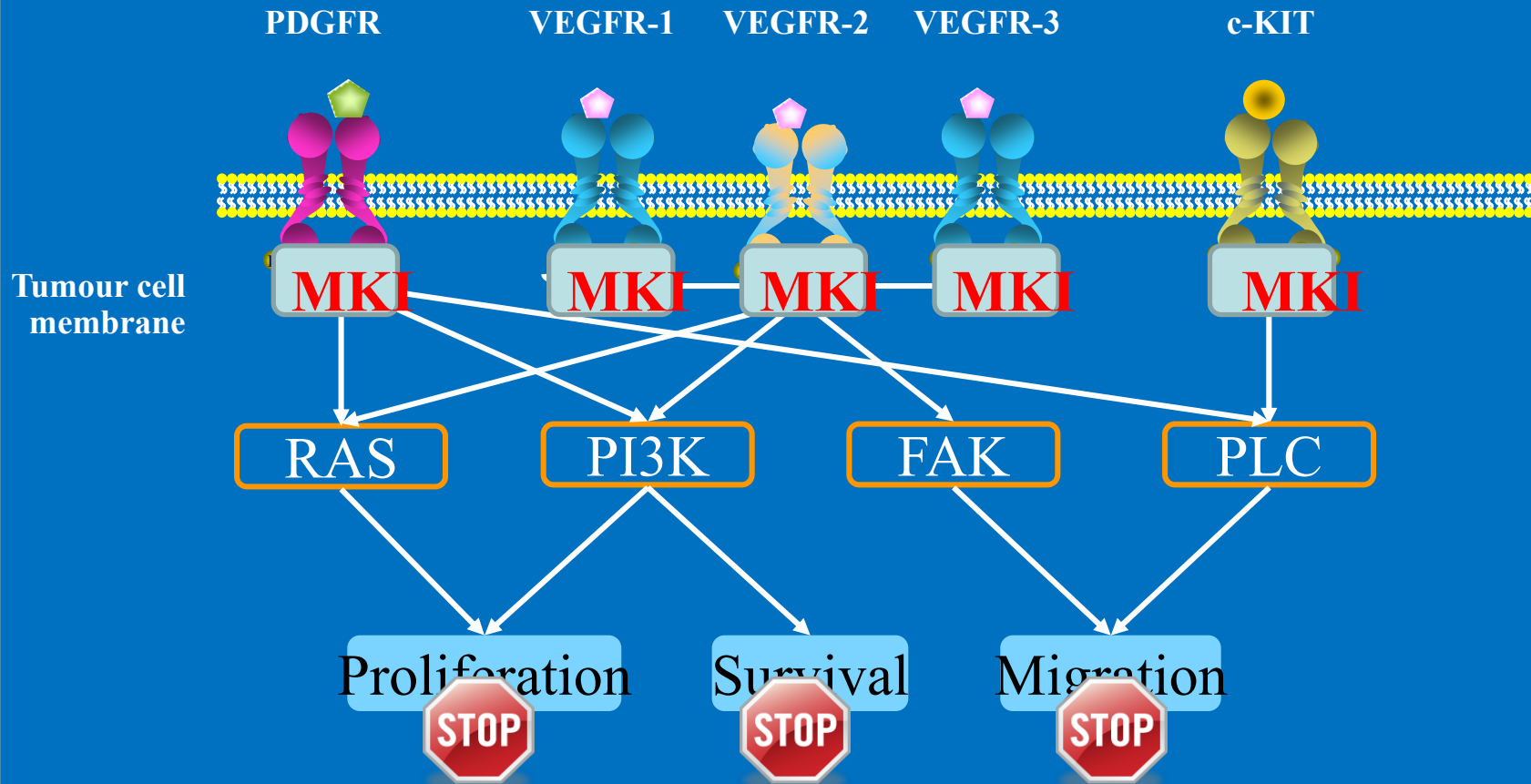
Genetic Alteration		Papiller TC	Foliküler TC
MAP Kinase PI3K/AKT	BRAF V600E	44%	0%
	BRAF copy gain	3%	35%
	RET/PTC (1 and 3)	20%	0%
	RAS	8-10%	17-45%
	PI3KCA mutations	3%	6%
	PI3KCA copy gain	12%	28%
	PTEN	2%	7%
	Pax8/PPAR γ	0%	35%
Total		>70%	>65%

Reseptör aktivasyonu





Multikinaz inhibitörler

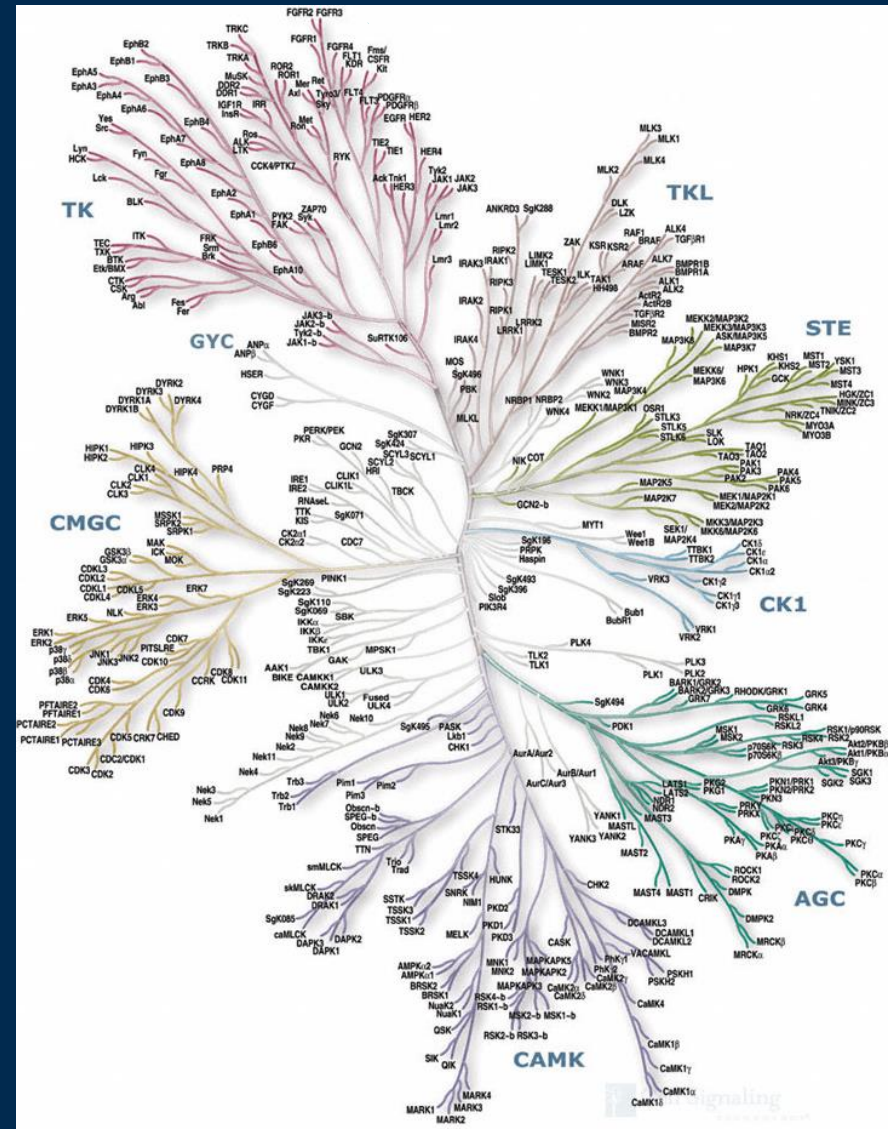


1. Sonpavde *et al.* *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:253–61.

Tirozin kinazlar

- 518 protein kinaz

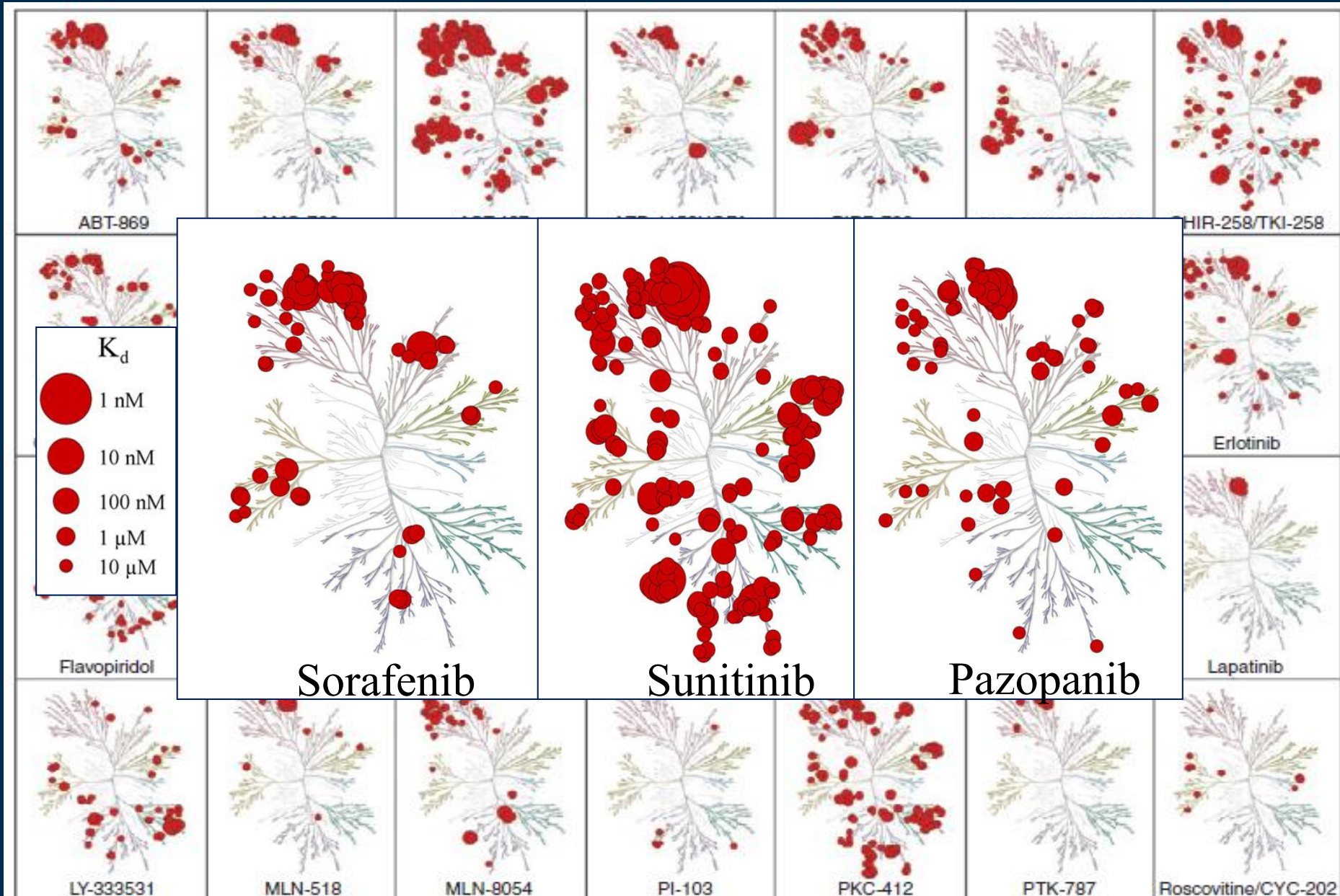
-Tirozin kinaz grubu
30 kinaz ailesi



[illegible]

[illegible]

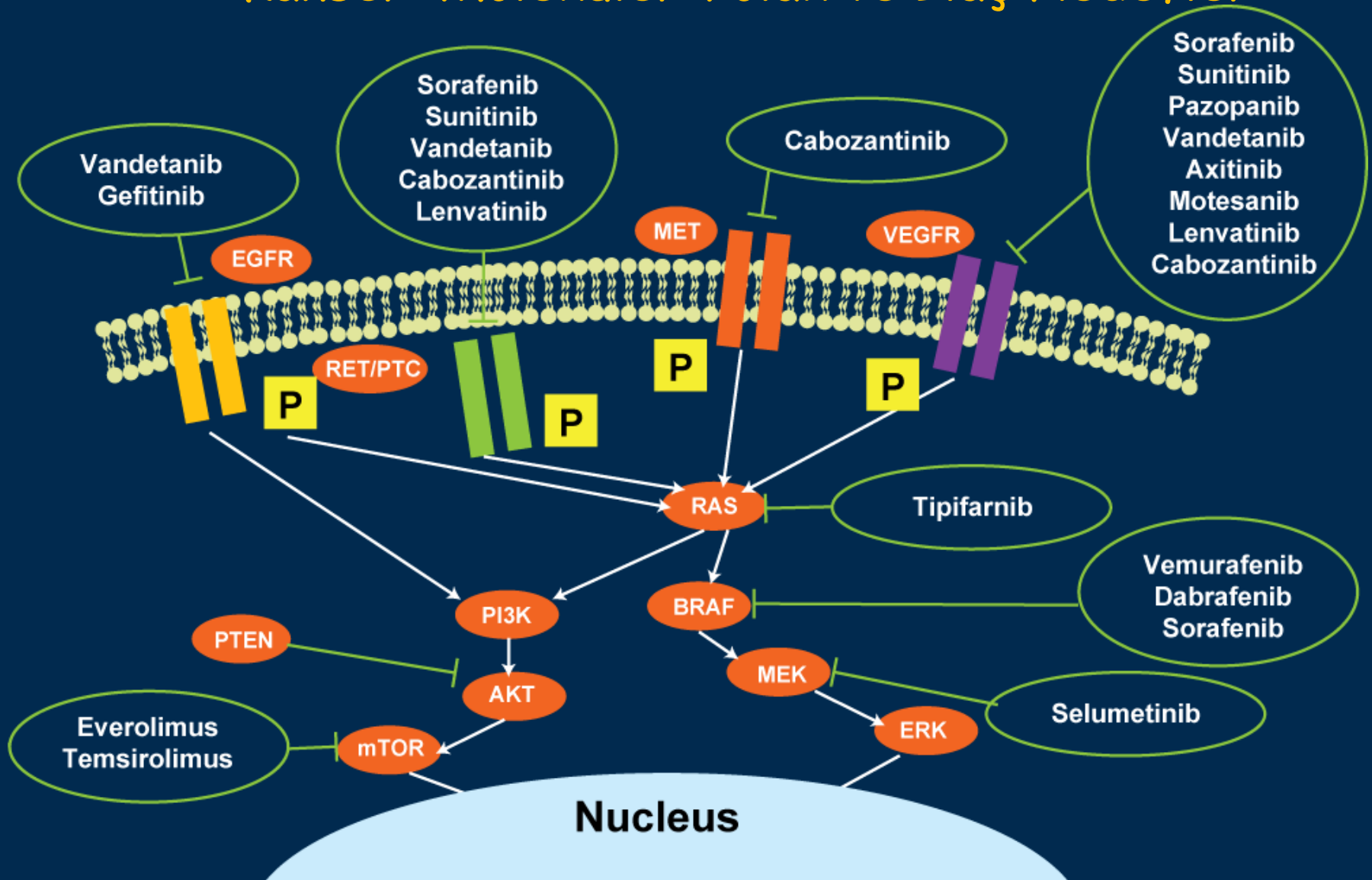
Multikinaz inhibitörler



Tirod kanserinde seçilmiş ilaçlar ve Kinaz hedeflerin bazıları — Bunlar "Kullanılabilir" mi?

Ajan	FGFR	VEGFR	PDGFR	BRAF	CKIT	FLT3	CMET	TIE2	EGFR	RET
Sorafenib		X	X	X	X					X
Sunitinib		X	X		X	X				X
Cabozantinib		X			X	X	X	X		X
Vandetanib		X							X	X
Lenvatinib	X	X	X		X					X
Lenalidomide		X								
Axitinib		X	X							
Motesanib		X	X		X					X
Pazopanib		X	X		X					
Vemurafenib				X						

Radioaktif Iodine-Refrakter Diferansiye Tiroid Kanser: Moleküler Yolak ve İlaç Hedefleri



Tiroid kanserinde VEGFRi— Faz II Çalışma

Ajan	ORR (RECIST)	mPFS
Axitinib ^{1,2}	30%-35%	16.1-18.1 ay
Lenvatinib ³	50%	12.6 ay
Motesanib ⁴	14%	40 hafta
Pazopanib ⁵	49%	11.7 ay
Sorafenib ^{6,7,8}	15%-23%	16 ay – erişilemedi
Sunitinib ^{9,10}	18%-31%	12.8 ay – erişilemedi

¹ Cohen EE et al. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4708-13; ² Locati LD et al. *Cancer* 2014;120(17):2694-703; ³ Sherman SI et al. ASCO 2011;Abstract 5503; ⁴ Sherman SI et al. *N Engl J Med* 2008;359(1):31-42; ⁵ Bible KC et al. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962-72; ⁶ Gupta-Abramson V et al. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4714-9; ⁷ Kloos RT et al. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1675-84; ⁸ Ahmed M et al. *Eur J Endocrinol* 2011;165(2):315-22; ⁹ Carr LL et al. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5260-8; ¹⁰ Cohen EE et al. WCTC 2011.

Lokal İleri veya Metastatik Diferansiye Tiroid Kanserinde Vandetanib: Randomize, Çift Kör, Faz II Çalışmada Progresyonsuz Yaşam Süresi

	Vandetanib (n = 72)	Plasebo (n = 73)	Hazard ratio (95% GA)	p-Değeri
Ortanca PFS	11.1 ay	5.9 ay	0.63 (0.54-0.74)	0.008

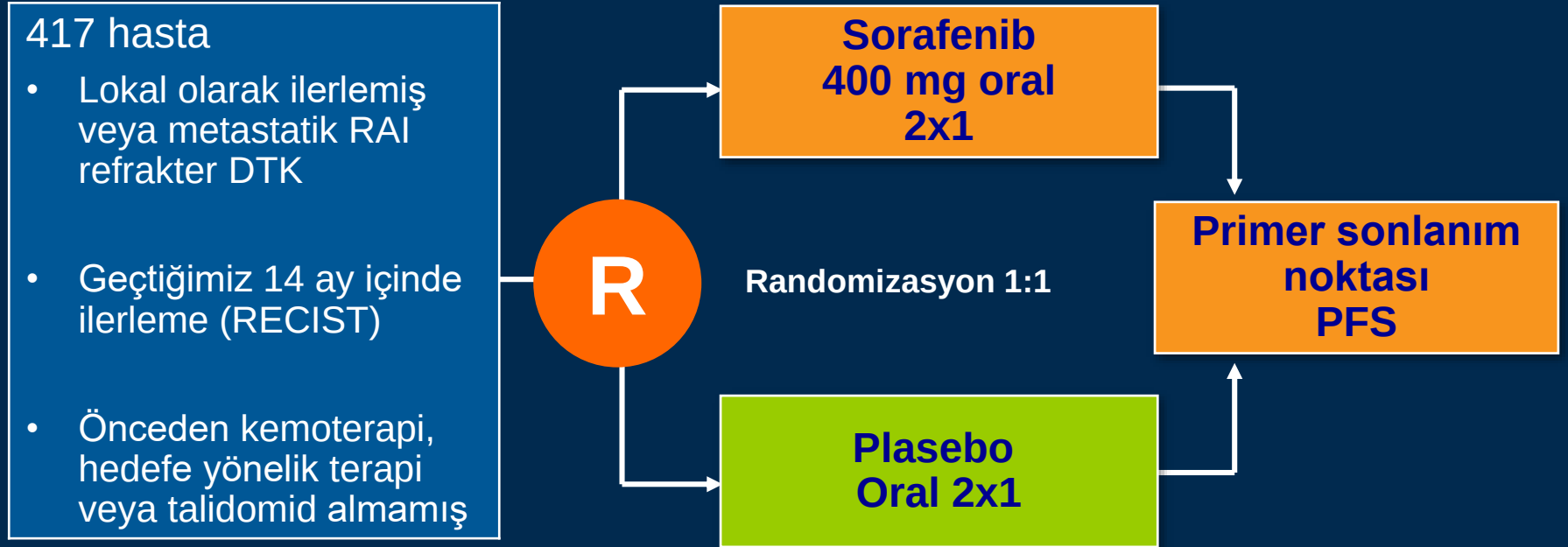
GA=Güven aralığı

Radyoiodin-Refrakter Diferansiye Tiroid Kanserinde Lenvatinib ve Sorafenib'in **Faz III** Çalışmaları

	SELECT ¹		DECISION ²	
Sonlanım	Lenvatinib (n = 261)	Plasebo (n = 131)	Sorafenib (n = 207)	Plasebo (n = 210)
Yanıt oranı	64.8%	1.5%	12.2%	0.5%
Ortanca PFS	18.3 ay	3.6 ay	10.8 ay	5.8 ay

¹ Schlumberger M et al. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30; ² Brose MS et al. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.

Faz III DECISION Çalışma Dizaynı



- **Tabakalandırılma;**
 - Coğrafi bölge (Kuzey Amerika veya Avrupa veya Asya)
 - Yaş (<60 veya ≥60 yaş)
- Progresyon her 8 haftada bir değerlendirildi (bağımsız merkezi değerlendirme)
- Progresyon sonrasında hastalara açık etiketli sorafenib verilmesine izin verildi

İkincil sonlanım noktaları:
Genel sağ kalım (OS)
Yanıt oranı
Emniyet
İlerleme zamanı
Hastalık kontrol oranı
Yanıt süresi
Sorafenib maruziyeti (AUC 0-12 saat)

Temel Dahil Etme Kriterleri

- Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik DTK (Hürtle hücreli veya kötü diferansiye dahil foliküler, papiller)
- RAİ'ye Refrakter DTK
 - İyot alımı olmadan en az 1 hedef lezyon veya
 - RAİ tedavi dozundan sonra progresyon veya
 - Kümülatif RAİ tedavisi ≥ 600 mCi
- Son 14 ay içerisinde progresif hastalık (RECIST)
- Yeterli TSH supresyonu ($<0,5$ mU/l)
- Küratif amaçla ameliyata veya radyasyon tedavisine aday olmama
- Yeterli kemik iliği, karaciğer ve böbrek fonksiyonu ECOG PS 0-2

Hastaların Demografik Özellikleri

		Sorafenib (n=207)	Plasebo (n=210)
Cinsiyet (%)	Erkek	50,2	45,2
	Kadın	49,8	54,8
Yaş	Medyan (aralık)	63 (24-82)	63 (30-87)
	Yaş ≥ 60 (%)	61,4	61,4
Etnik köken, %	Beyaz	59,4	61,0
	Asya	22,7	24,8
	Siyah	2,9	2,4
	Hispanik	1,0	1,0
	Bildirilmedi	14,0	11,0
Bölge (%)	Avrupa	59,9	59,5
	Kuzey Amerika	17,4	17,1
	Asya	22,7	23,3
ECOG PS (%)	0	62,8	61,4
	1	33,3	35,2
	2	3,4	2,9

Başlangıçtaki Hastalık Özellikleri

		Sorafenib (n=207)	Plasebo (n=210)
Tanıdan itibaren süre, ay	Medyan (aralık)	66.2 (3.9–362.4)	66.9 (6.6–401.8)
Histoloji (merkezi değerlendirme ile) (%)	Papiller	57.0	56.7
	Foliküler onkositik (Hürthle hücreli)	17.9	17.6
	Foliküler , Hürthle hücreli olmayan	6.6	9.0
	Diğer	11.6	7.6
	Eksik ya da tanı konulamamış	2.0	2.9
		6.3	6.7
Metastazlar	Lokal olarak ilerlemiş	3,4	3,8
	Uzak	96,6	96,2
En yaygın hedef/hedef dışı lezyon bölgeleri (%)	Akciğer	86,0	86,2
	Lenf nodları (herhangi)	54,6	48,1
	Kemik	27,5	26,7
	Plevra	19,3	11,4
	Baş-boyun	15,9	16,2
	Karaciğer	13,5	14,3
Başlangıç FDG uptake	Pozitif	77.8	75.7
	Negatif	15.5	17.1
Lokobölgesel tedavi veya EBRT (%)		40,1	43,3
Önceki tedaviler	Medyan kümülatif RAI aktivitesi, mCi		
	Öncesinde herhangi sistemik	400	376
	antikanser tedavi , %	3.4	2.9
	Öncesinde radyoterapi, %	40.1	43.3

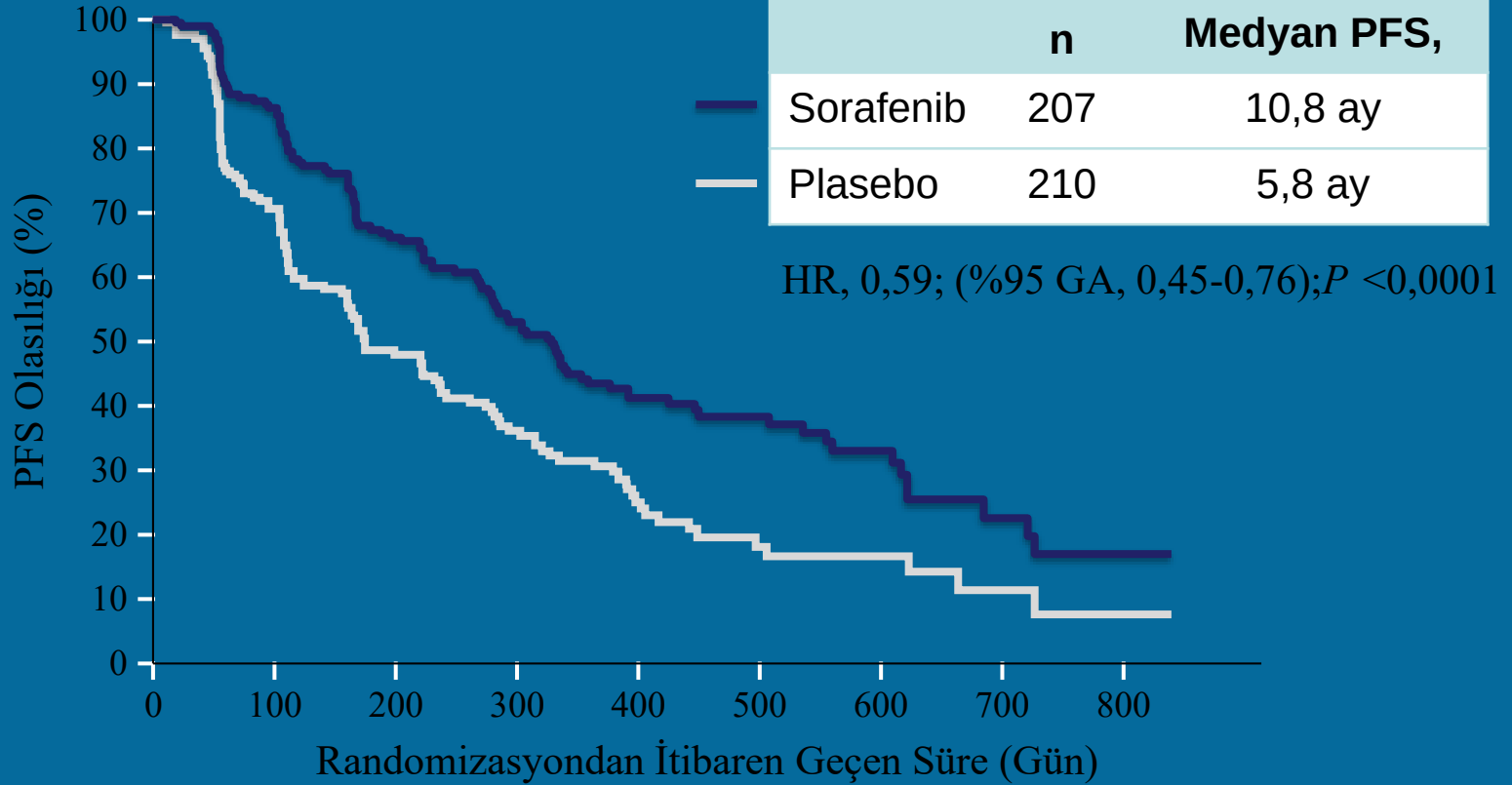
EBRT, eksternal ışınli radyasyon tedavisi.

Diğer histoloji kategorileri iyi differansiye, non-tiroid, meduller, onkositik karsinom, karsinom, başka türlü tanımlanamayan

Brose M et al Lancet. 2014 ;384(9940):319-28

Progresyonsuz Sağkalım

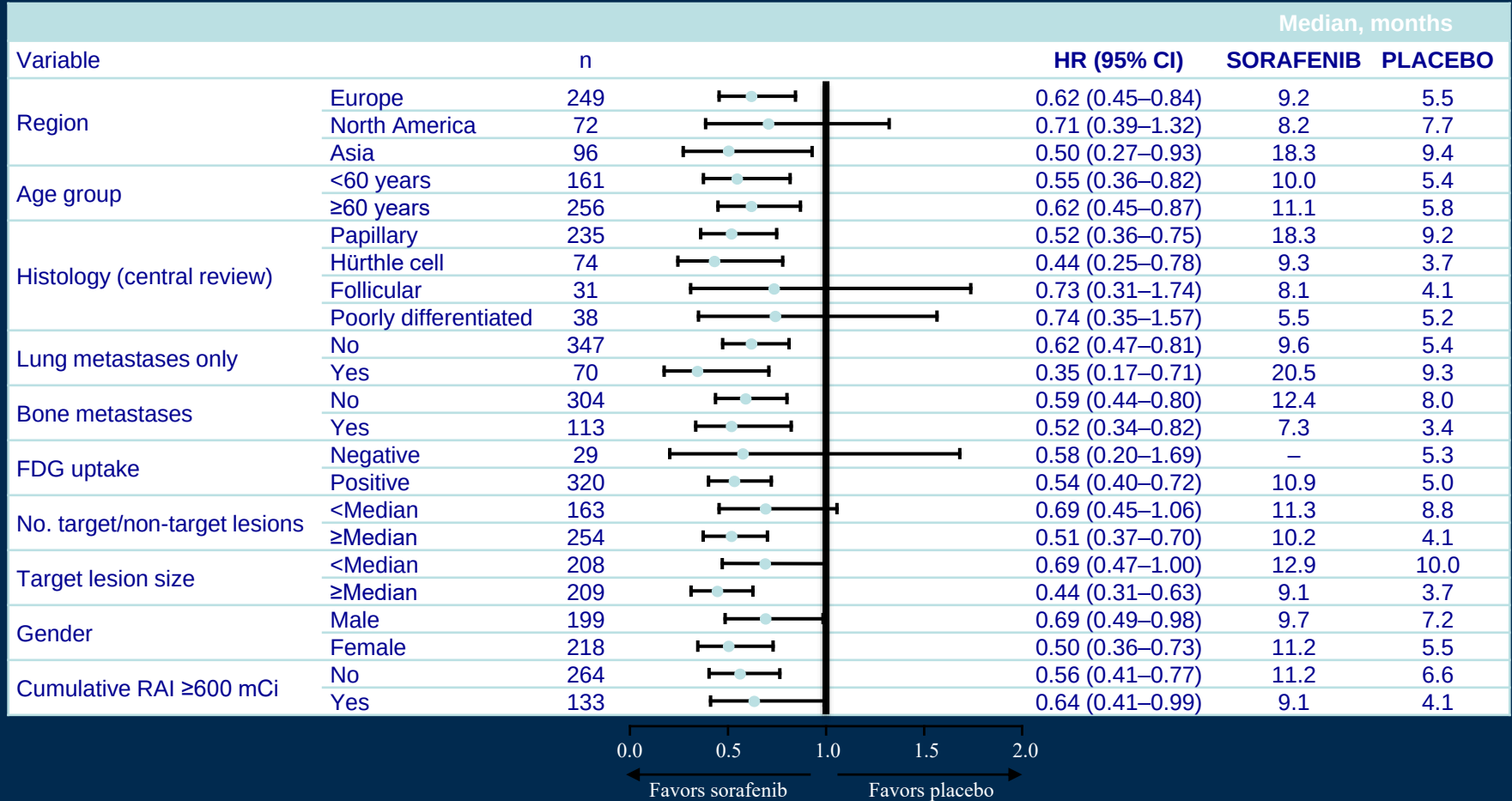
"Bağımsız Merkezi İnceleme"



GA, güven aralığı; HR, tehlike oranı; PFS, progresyonsuz sağkalım.

Brose M, et al. J Clin Oncol. 2013;31(suppl). Abstract 4. ASCO 2013'de sunulmuştur.

Önceden Tanımlı Alt Gruplarda PFS



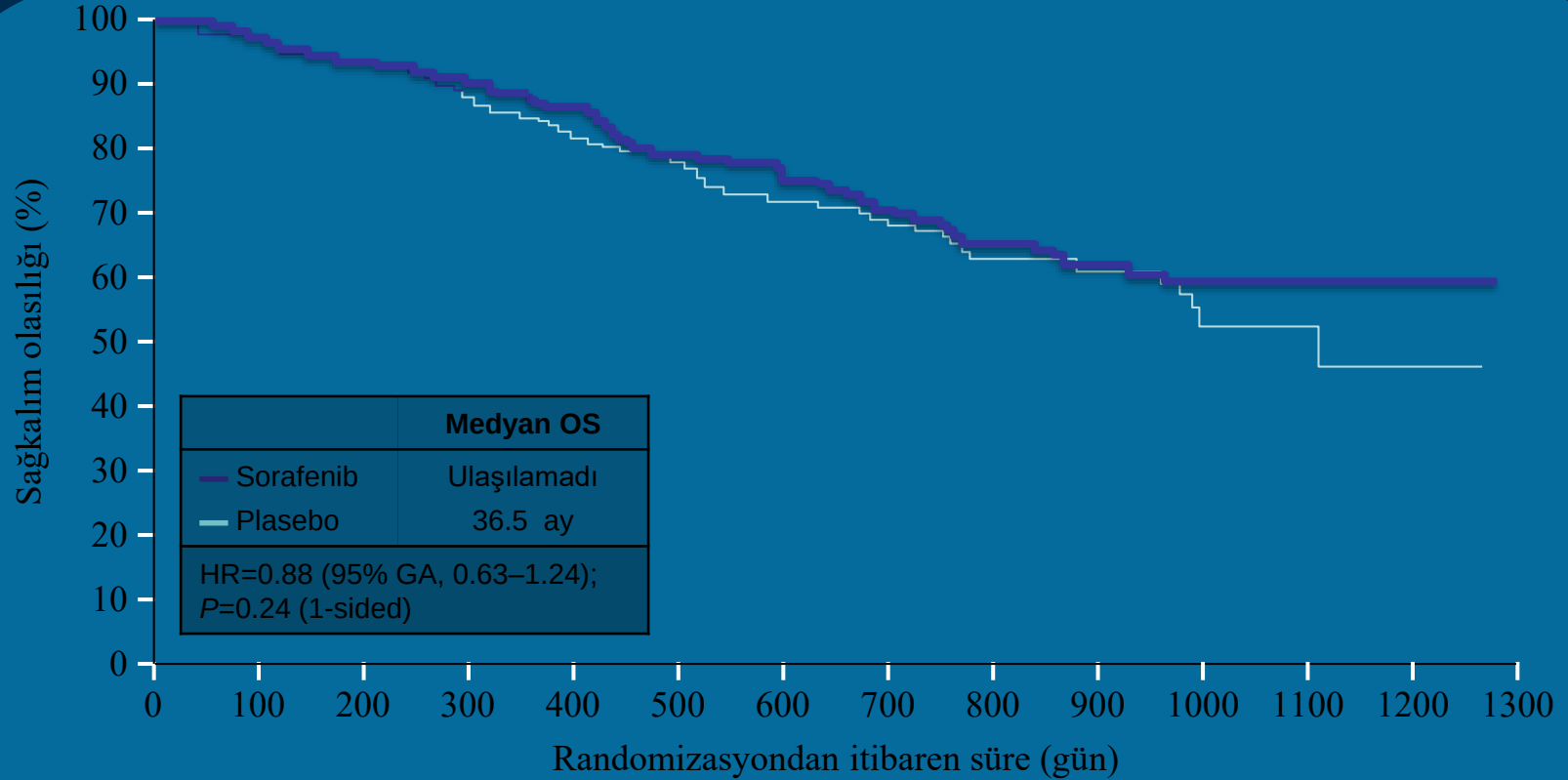
CI, confidence interval. FDG, fluorodeoxyglucose. HR, hazard ratio. PFS, progression-free survival. RAI, radioactive iodine.

Kaynaklar: Brose M et al Lancet. 2014 ;384(9940):319-28 ;

Nexavar EPAR (CHMP extension of indication variation assessment report); EMA/CHMP/220738/2014.

Genel Sağkalım

“Primer Analizden 9 Ay Sonra Güncellenmiş Analiz”



NOT: Progresyon sonrası, plasebo almış olan 150 hasta (%71) açık-etiketli olarak sorafenib tedavisi aldı.¹

1. Brose M et al Lancet. 2014 ;384(9940):319-28
2. Brose MS, et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6060^).

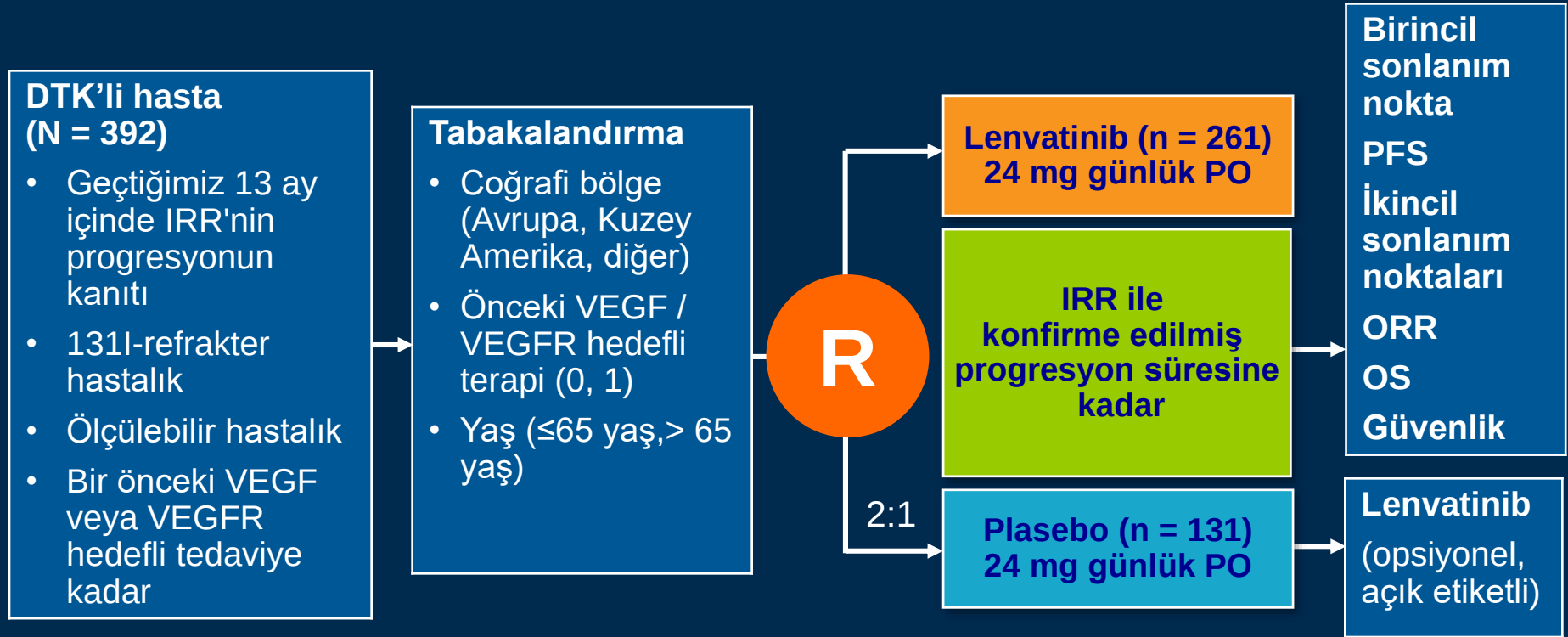
DECISION Çalışması: Yanıt, Sağkalım ve Yan etkiler

Sonlanım	Sorafenib (n = 207)	Placebo (n = 210)	Hazard ratio	P- değeri
Ortanca PFS	10.8 ay	5.8 ay	0.59	<0.0001
Ortanca TTP	11.1 ay	5.7 ay	0.56	<0.0001
Ortanca OS*	NR	NR	0.80	0.14
Düzeltilmiş Ortanca OS †	—	—	0.69	—
ORR	12.2%	0.5%	—	<0.0001
Hastalık kontrol oranı	54.1%	33.8%	—	<0.0001

* Plasebo alan hastaların% 71.4'ü progrese oldu

- En çok yan etkiler Grad 1 veya 2 düzeyinde
- Sıklıkla sorafenib-ilişkili yan etkiler;
 - El-ayak deri reaksiyonları: 76.3%
 - Diare: 68.6%
 - Alopesi: 67.1%
 - Döküntü ve deskuamasyon: 50.2%

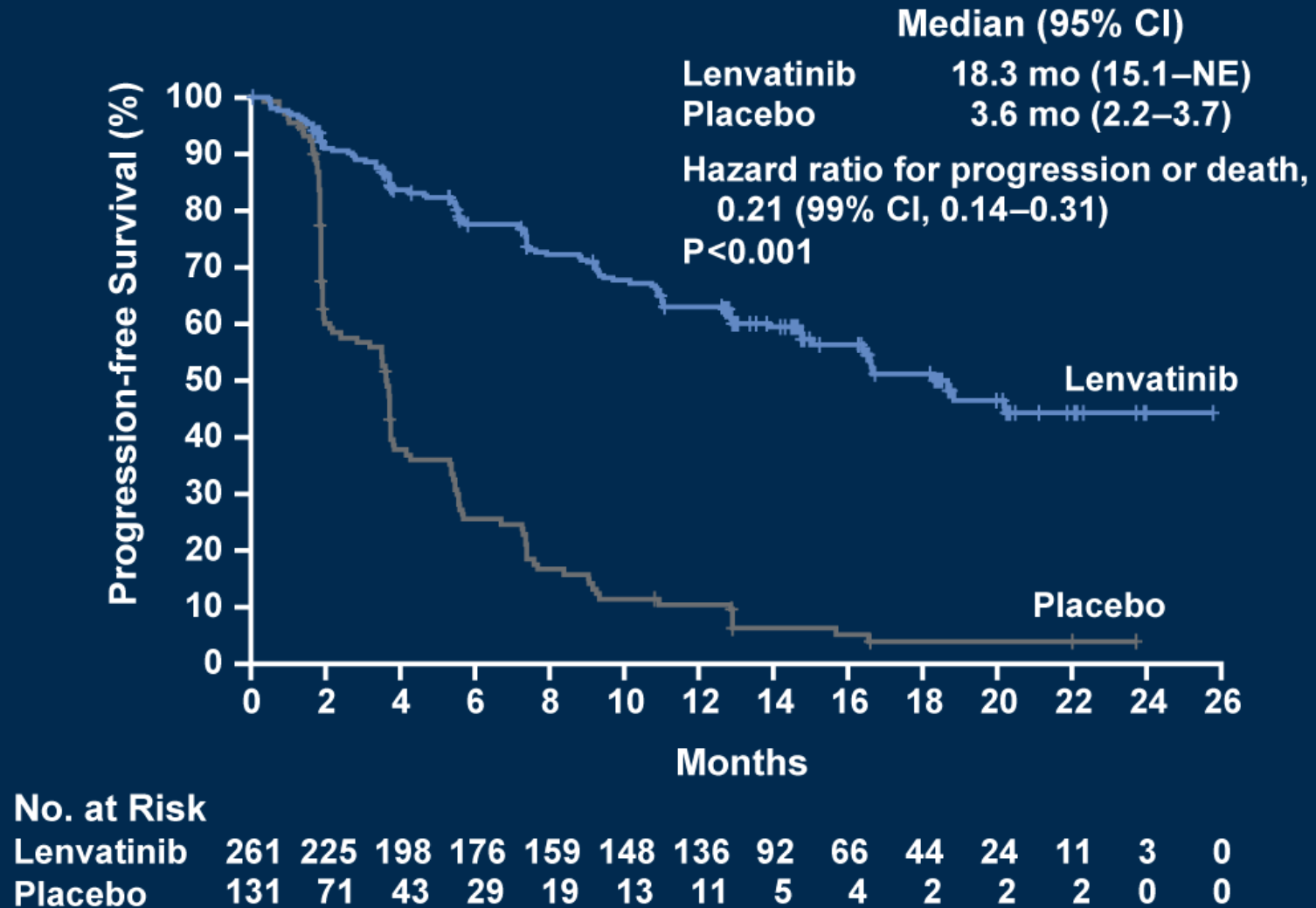
SELECT: Radyoiodin-Refrakter Tiroid Kanserinde Lenvatinibin Plaseboya Karşı Faz III Çalışması



SELECT: Hasta karakteristikleri

Değişkenler	Lenvatinib (N = 261)	Placebo (N = 131)
Ortanca yaş— y	64	61
Erkek cinsiyet— n (%)	125 (47.9)	75 (57.3)
Bölge — n (%)		
Avrupa	131 (50.2)	64 (48.9)
Kuzey Amerika	77 (29.5)	39 (29.8)
Diğer	53 (20.3)	28 (21.4)
ECOG performans durumu — n (%)		
0 veya 1	248 (95.0)	129 (98.5)
2 veya 3	13 (5.0)	2 (1.5)
Bir tirozin kinaz inhibitörü ile önceki bir tedavi rejimi— n (%)	66 (25.3)	27 (20.6)
Diferansiye tiroid kanserinin histolojik alt tipi— n (%)		
Papiller	132 (50.6)	68 (51.9)
Kötü Diferansiye	28 (10.7)	19 (14.5)
Foliküler, Hürthle hücre dışı	53 (20.3)	22 (16.8)
Hürthle hücre	48 (18.4)	22 (16.8)
Metastatik lezyonlar — n (%)		
Kemik metastazlı	104 (39.8)	48 (36.6)
Pulmoner metastazlı	226 (86.6)	124 (94.7)

SELECT: Kaplan-Meier Estimate PFS grafisi



From *The New England Journal of Medicine*, Martin Schlumberger, Makoto Tahara, Lori J Wirth, et al, Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, 372, 621-30. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

SELECT: Önceki VEGF Hedefli Terapiyle PFS

Ortanca PFS	Lenvatinib	Plasebo	Hazard ratio (95% GA)	<i>P- değeri</i>
TKI naïve (n = 299)	18.7 ay	3.6 ay	0.20 (0.14-0.27)	<0.0001
Bir önceki TKI rejimi (n = 93)	15.1 ay	3.6 ay	0.22 (0.12-0.41)	<0.0001

GA= Güven aralığı

SELECT: PFS

Alt grup analizi

	Olay/N		HR (95% GA)	Ortanca (ay)	
	Lenvatinib	Plasebo		Lenvatinib	Plasebo
Bazalde tümör boyutu (mm)					
≤35	14/65	21/28	0.14 (0.06, 0.33)	NE	5.6
35-60	31/72	31/32	0.19 (0.10, 0.36)	16.4	3.7
61-92	31/63	31/34	0.24 (0.13, 0.43)	14.8	3.6
>92	31/61	30/37	0.21 (0.11, 0.42)	13.9	2.4
Histoloji					
Papiller	58/132	58/68	0.30 (0.20, 0.44)	16.4	3.5
Kötü diferansiye	14/28	18/19	0.21 (0.08, 0.56)	14.8	2.1
Foliküler	20/53	20/22	0.07 (0.03, 0.21)	18.8	2.4
Hürthle hücre	15/48	17/22	0.22 (0.10, 0.51)	NE	5.3
Kemik metastazı					
Yok	60/157	74/83	0.18 (0.12, 0.27)	20.2	3.7
Var	47/104	39/48	0.26 (0.16, 0.42)	14.8	2.1
Akciğer metastazı					
Yok	17/35	7/7	0.24 (0.08, 0.77)	14.8	2.4
Var	90/226	106/124	0.21 (0.15, 0.29)	18.7	3.6

NE = not evaluable/estimable (not reached)

Schlumberger M et al. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.

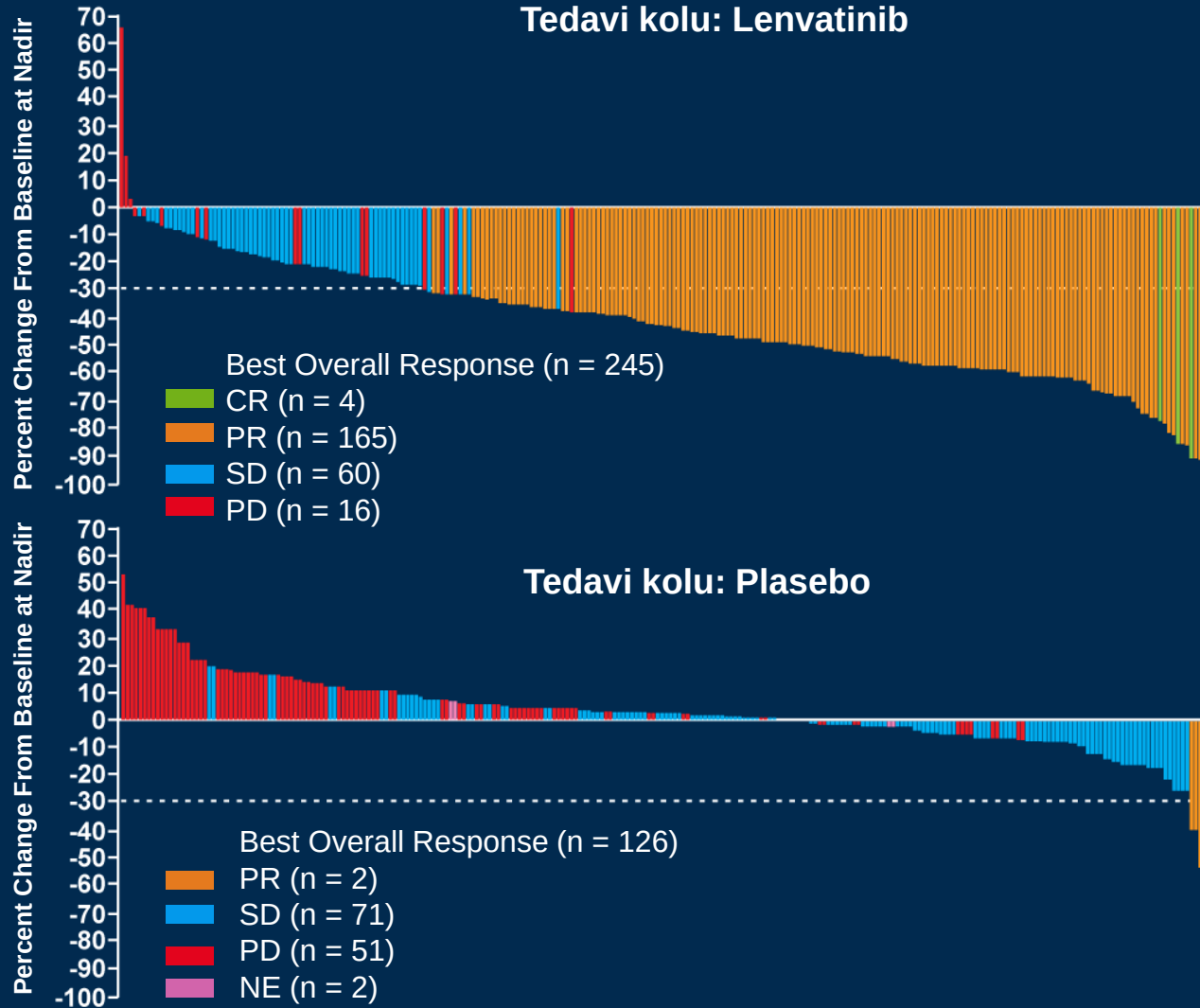
SELECT: Yanıt oranları

	Lenvatinib (N = 261)	Placebo (N = 131)	Odds ratio (95% GA)
Yanıt oranları— n (%) [*]	169 (64.8)	2 (1.5)	28.87 (12.46–66.86) [†]
Tam yanıt	4 (1.5)	0	
Parsiyel yanıt	165 (63.2)	2 (1.5)	
Stabil hastalık	60 (23.0)	71 (54.2)	
Stabil yanıtın devamlılığı ≥23 hafta	40 (15.3)	39 (29.8)	
Progresif hastalık	18 (6.9)	52 (39.7)	
Değerlendirilemeyenler	14 (5.4)	6 (4.6)	
Birinci objektif yanıt için ortalama zaman— ay (95% GA)	2.0 (1.9–3.5)	5.6 (1.8–9.4)	

* Tümör progresyonu RECIST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

† $p < 0.001$,anlamlılık düzeyi

SELECT: En iyi tümör yanıtı



CR = complete response; NE = not evaluable/estimable (ie, not reached); PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease

The New England Journal of Medicine, Martin Schlumberger, Makoto Tahara, Lori J Wirth, et al, Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, 372, 621-30. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

SELECT: OS, ITT Populasyonu

	Lenvatinib (n = 261)	Placebo (n = 131)	Hazard ratio (95% GA)	<i>p</i>-değeri
Ortanca OS	NR	NR	0.73 (0.50-1.07)	0.1032

Plasebo kolunda olası bir çaprazlama etkisini düzeltmek için kullanılan RPSFT ile düzeltilmiş genel sağkalımda ($p = 0.051$) anlamlı bir fark gözlenmedi.

SELECT: Yaş ve Lenvatinib Tedavisinin OS Üzerine Etkileri

- Hastalar şu özelliklere göre tabakalandırıldı:
 - Yaş: Genç (≤ 65 yas) vs Yaşlı (> 65 yas)
 - Bölge
 - Önceki VEGF hedefli terapiMedian OS was not reached in any subgroup except for older patients in placebo group.
- Plasebo grubundaki yaşlı hastalar, daha genç yaştaki hastalardan daha kötü OS' ye sahipti
- Yaş etkisi, lenavatinib tedavisi ile hafifletildi
 - Lenvatinib grubunda daha yaşlı ve genç hastalar arasında OS'de fark yoktu

SELECT: Tedaviyle İlgili Özellikli İstenmeyen Olaylar

Etki (%)	Lenvatinib (N = 261)		Plasebo (N = 131)	
	Tüm gradlar	Grad ≥ 3	Tüm gradlar	Grad ≥ 3
Hipertansiyon	67.8	41.8	9.2	2.3
Diare	59.4	8.0	8.4	0
Yorgunluk veya asteni	59.0	9.2	27.5	2.3
İştah kaybı	50.2	5.4	11.5	0
Kilo kaybı	46.4	9.6	9.2	0
Bulantı	41.0	2.3	13.7	0.8
Stomatit	35.6	4.2	3.8	0
Palmar–plantar eritrodizestezi sendromu	31.8	3.4	0.8	0
Proteinuri	31.0	10.0	1.5	0

Refrakter Tiroid Kanserinde Sorafenib ile Kombine Everolimus Faz II çalışmaları

Sonlanım	NCT01263951 ¹ (n = 33)	NCT01141309 ² (n = 38)
Tam yanıt (CR)	0%	NR
Parsiyel yanıt (PR)	3%	55%
Stabil hastalık (SD)	55%	37%
Klinik yarar (CR + PR + SD $\geq$ 6 mo)	58%	NR
Hastalık progresyonu	NR	8%
Ortanca PFS	13.7 ay	NR

NR = belirtilmedi

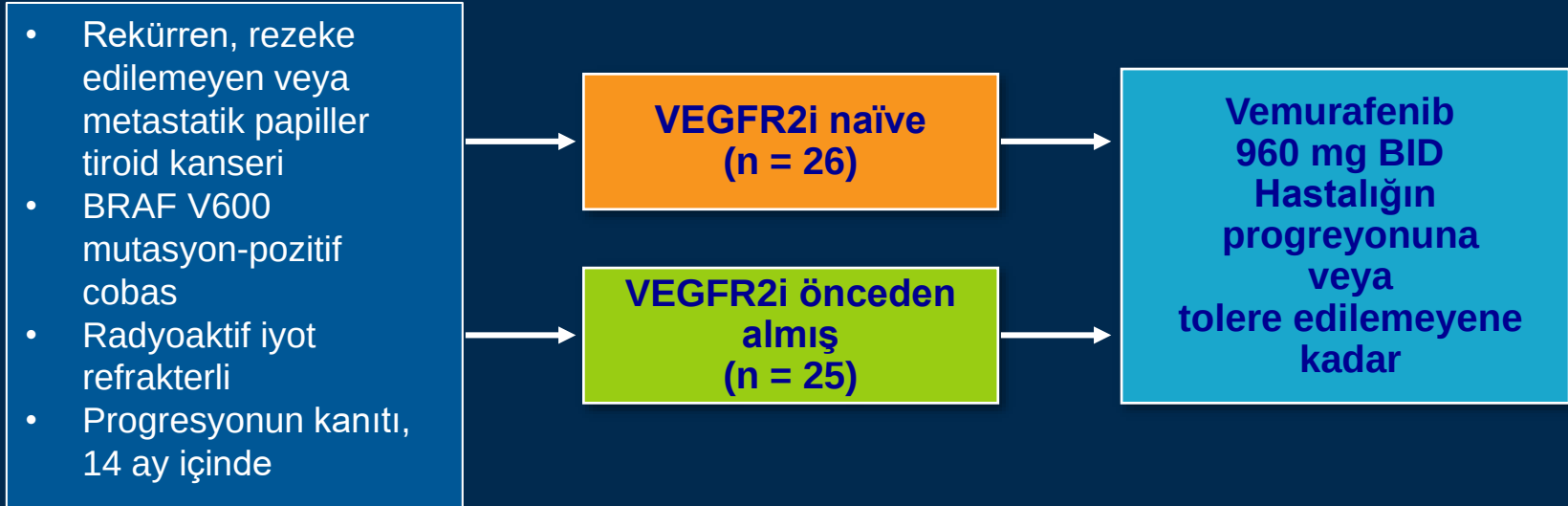
¹ Brose MS et al. *Proc ASCO* 2015;Abstract 6072; ² Sherman EJ et al. *Proc ASCO* 2015;Abstract 6069.

BRAF V600E Mutant Metastatik Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Vemurafenib'e Klinik Yanıtlar

- Tedavi edilen 3 kişi
- 1 PR (pulmoner hedef lezyonda% 31 azalma)
- 2 SD
- TTP = 11.4 ila 13.2 ay

Vemurafenib

- Faz I çalışma
- Yanıtlı 1/3 tiroid kanseri; Diğer 2/3 stabil hastalığı olan
- Faz II çalışması tamamlandı



Vemurafenib Yanıt oranı

	VEGFR2i naïve	VEGFR2i önceden tedavili
Tam yanıt	0	0
Parsiyel yanıt	35%	26%
Stabil hastalık	23%	10%
Klinik yarar	58%	36%
Ortanca PFS	15.6 ay	6.8 ay

BRAF-Mutant, Radyoiyodin-Refrakter PTC'de Radyoaktif İyot Alımını İndirecek BRAF İnhibitörü Dabrafenib'in Potansiyelini Araştıran Tek-Kurum, Tek-Kol Pilot Çalışma

- Primer sonlanım noktası: 4mCi 131-I tüm vücut taramasının radyo iyot alımını arttırdı.
- Çalışmaya katılan 7 hastanın tamamı kayıttan sonraki 14 ay içinde 131-I taramaları negatifti.
- Değerlendirilebilir 6/10 hasta, dabrafenib tedavisinden sonra tüm vücut taramasında yeni radyoiyotik alımını gösterdi.
 - 2 hastada kısmi yanıt, 4 hastada, standart radyografik yeni evrelemede 3 ayda, stabil hastalık mevcuttu.
 - Tedavi gören 6 hastanın 4'ünde tiroglobulin azaldı.

Selumetinib Yanıt oranı

	Tümü (%)	Değerlendirilen (%)	BRAF V600E (%)
Tüm sayı	39	32	12
Tam yanıt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Parsiyel yanıt	1 (3%)	1 (3%)	1 (8%)
Stabil hastalık	21 (54%)	21 (66%)	9 (75%)
Progresyon	11 (28%)	10 (31%)	2 (17%)
Yanıt verisi olmayan	6 (15%)		

Selumetinib' in ^{124}I 'e etkisi

	N = 20
Selumetinib'den sonra yeni / artmış ^{124}I 'li hastalar	12/20
Terapötik RAI almaya devam eden hastalar	8/20

Tumor genotipi	Selumetinib'den sonra artmış lezyonel iyot birleşimi olan hastalar (toplamin fraksiyonu)	RAI alan hastalar (toplamin fraksiyonu)
BRAF	4/9	1/9
NRAS	5/5	5/5
RET/PTC	2/3	1/3
Wild type	1/3	1/3
Total	12/20	8/20

Selumetinib'in İyot-131 Tedavisine Yanıt

n	Genotip	Yanıt	Serum thyroglobulin değerleri (ng/mL)				
			Selumetinib öncesi (1 hafta)	Selumetinib öncesi (5 hafta)	Radioiodine 1 ay sonrası	Radioiodine 2 ay sonrası	Radioiodine 6 ay sonrası
1	RET/PTC	SD	650	780	240	200	740
2	WT	SD	360	880	270	210	194
3	NRAS	PR	2,700	3,200	3,700	740	480
4	NRAS	PR	510	1,300	NA	31	22
5	NRAS	PR	220	530	11.3	0.4	<0.2
6	NRAS	SD	840	570	46	31	100
7	NRAS	PR	6,500	1,070	170	66	57
8	BRAF	PR	82	650	NA	23	14

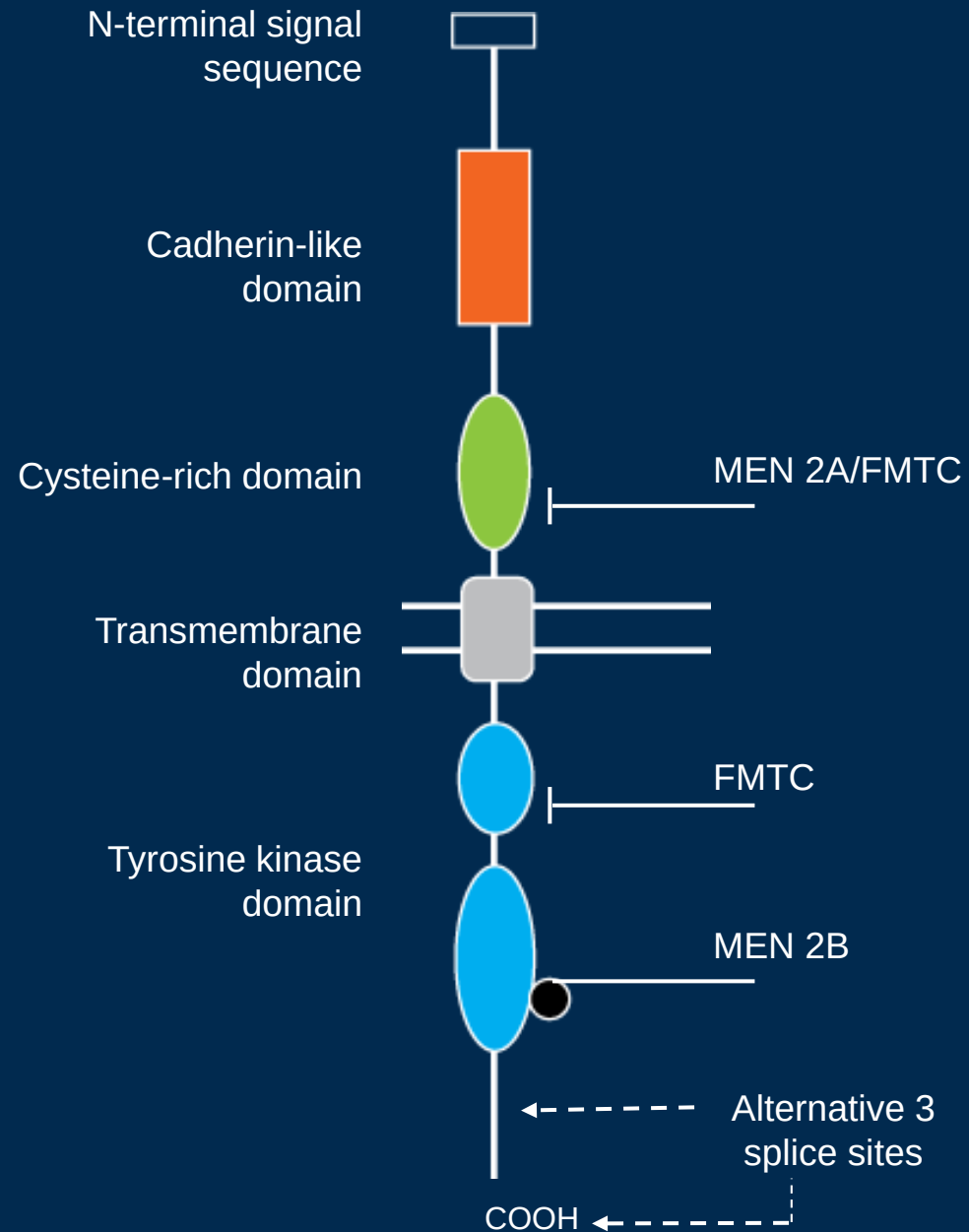
SD = stabil hastalık; WT = wild tip; PR = parsiyel yanıt; NA = mevcut değil

Tiroit medüller CA

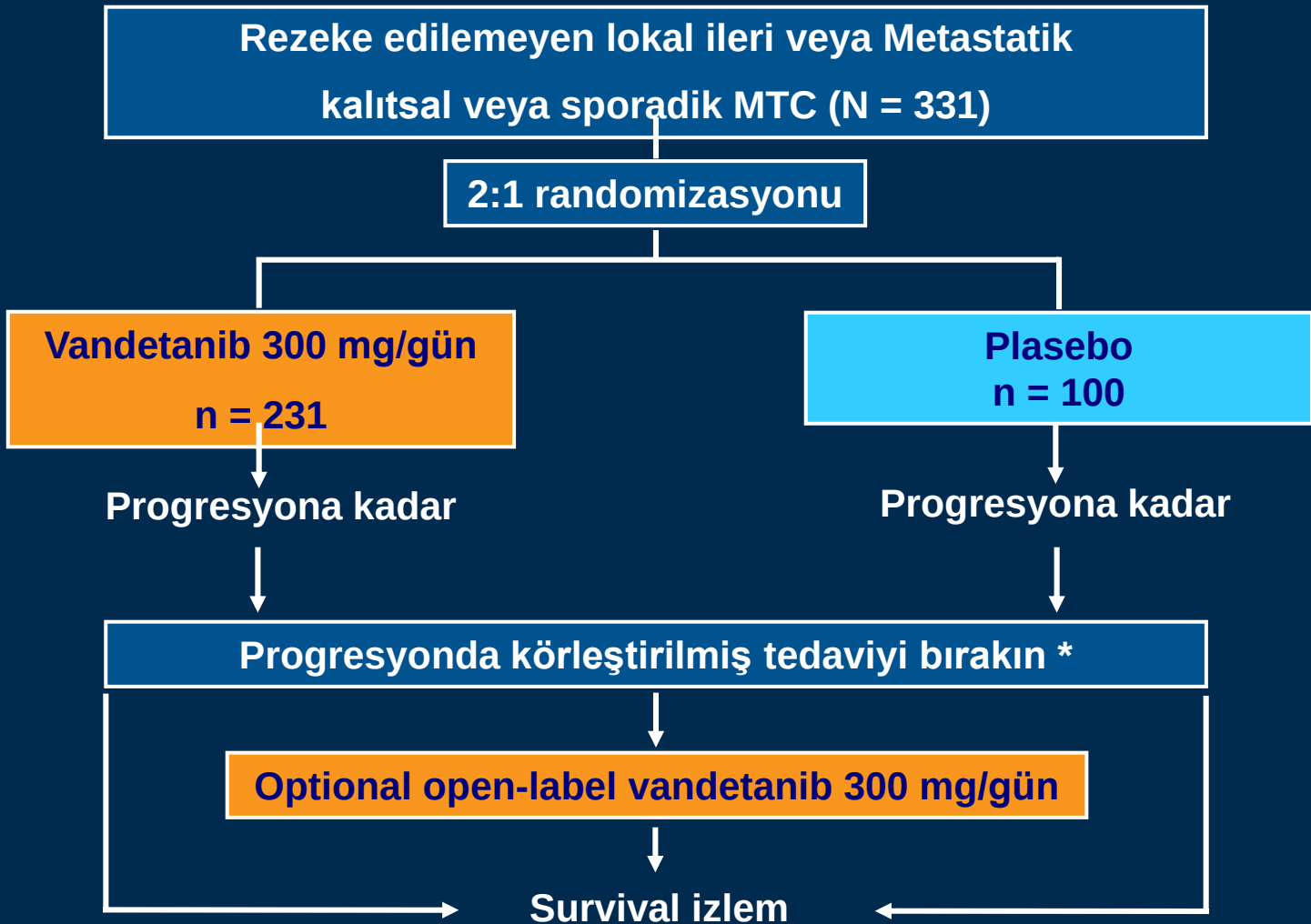
- Tiroit kanserlerinin %3-%12'sini oluşturur
- Kalsitonin oluşturan parafoliküler hücrelerden (C-hücreleri) köken alır
- Sporadik (~%60) ve 3 ailesel forma (~%40) ayrılır: MEN II-A, MEN II-B ve kalıtsal (ailesel) MTC
- En sık ortaya çıktığı yaş: her alt tip için farklıdır
- 10 yıllık sağkalım (sporadik ve ailesel kombine): %70-%80

RET

- 10q11.2
- 3 fonksiyonel alan
- Genotip-fenotip korelasyonu
- Düzenleyecek birden fazla yolda sinyaller
- Survival, hücre büyümesi, farklılaşma

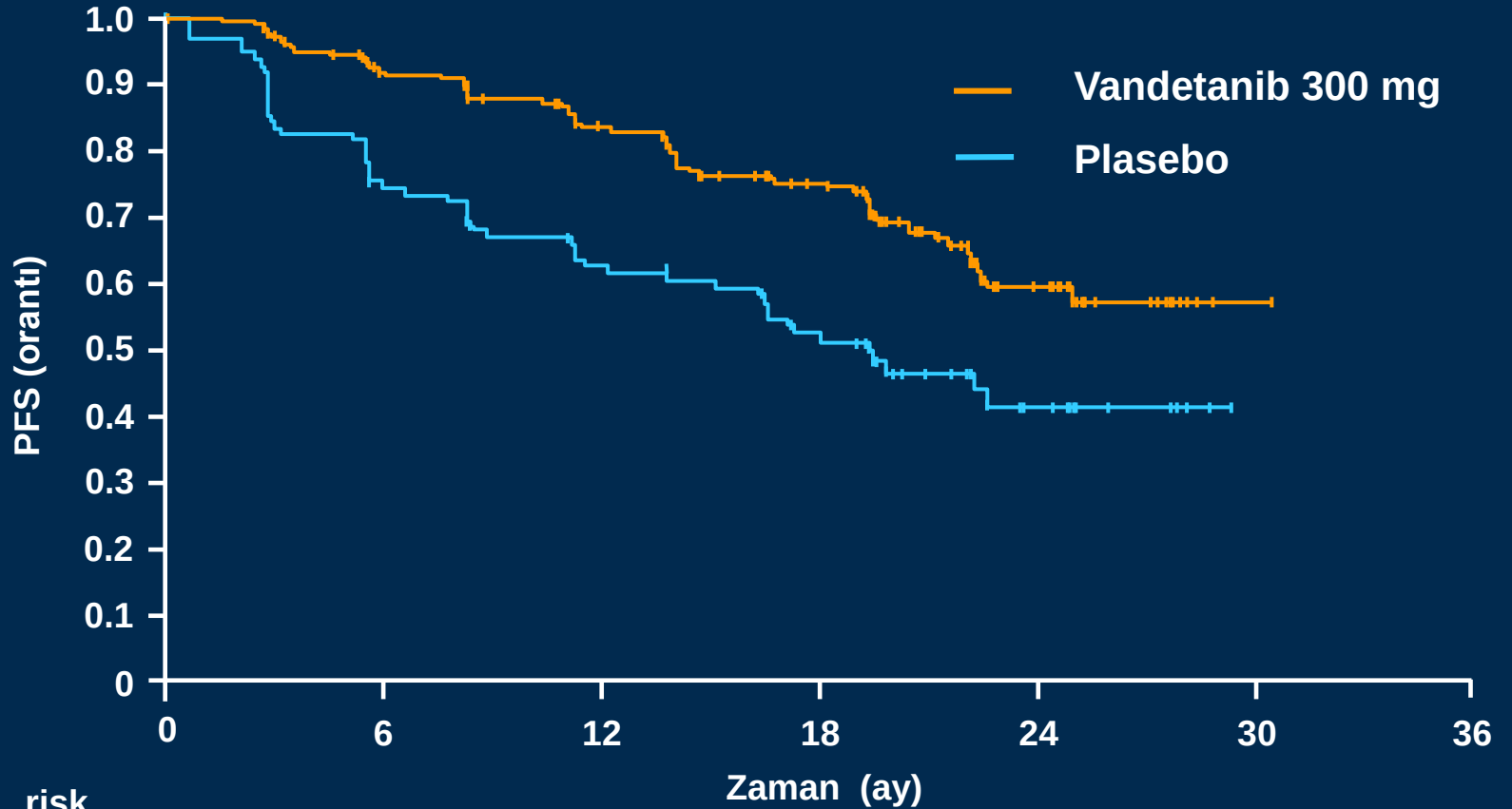


Faz III ZETA Çalışma dizaynı



*Alan araştırmacı tarafından progresyonun değerlendirilmesi

Faz III ZETA Çalışması: Merkezi Bağımsız Değerlendirme ile PFS



N. risk

Vandetanib 300 mg	231	196	169	140	40	1	0
Placebo	100	71	57	45	13	0	0

Wells, SA Jr et al: *J Clin Oncol* 30 (2), 2012: 134-41. Reprinted with permission. © 2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

ZETA Çalışması: Diğer Öne Çıkan Özellikler

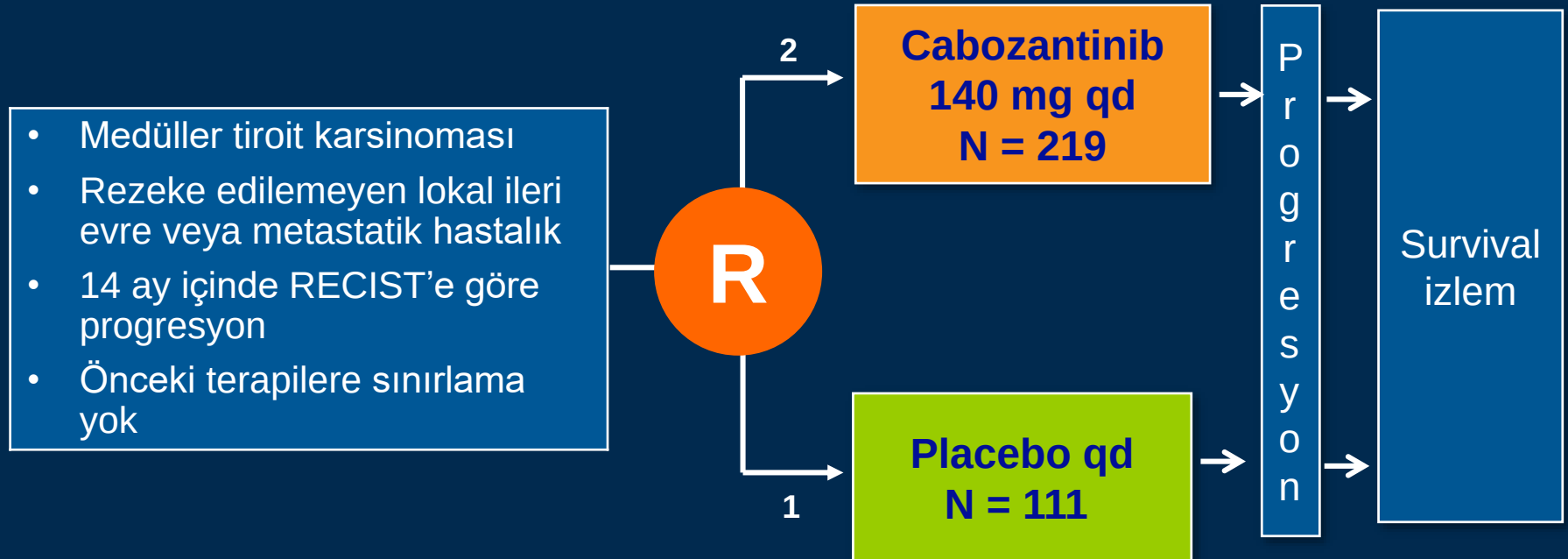
- Belirgin derecede daha yüksek objektif cevap oranı
 - 45% vs 13%; odds ratio = 5.48, 95% CI: 2.99-10.79, $p < 0.001$
 - Açık etiketli vandetanib ile plasebo kolundaki 13 yanıtın 12'si görüldü
 - Objektif yanıtlar devam edilebilir düzeyde
- Biyokimyasal yanıt oranı
 - Kalsitonin (69% vs 3%; odds ratio = 72.9, 95% GA: 26.2-303.2, $p < 0.001$)
 - CEA (52% vs 2%; odds ratio = 52.0, 95% GA: 16.0-320.3, $p < 0.001$)
- Vandetanib ile ağrıy palyasyonu (hazard ratio = 0.61; $p = 0.006$)
- Genel sağ kalım medyan: henüz ulaşılmadı

Cabozantinib

- MET, VEGFR2 ve RET1'i inhibe eden güçlü bir oral hedefli terapi
- Faz-I çalışmasında MTC hastalarında klinik aktivite gözlemlendi
 - RECIST başına % 29 objektif cevap oranı
 - % 68 hastalık kontrol oranı
 - > 6 ay boyunca stabil hastalık veya kısmen cevap oranı

EXAM: Bazalde RECIST göre Progresyonu Olan Medüller Tiroid Karsinomunda Cabozantinib'in Faz III Çalışması

Çalışma dizaynı	Sonlanım	Çalışma bölgesi
Faz III, randomize, plasebo kontrollü	Primer: PFS Sekonder: OS, ORR per RECIST	Global



EXAM Study: Sağ kalım, yanıt ve yan etki

Sonlanım	Cabozantinib	Plasebo	Hazard ratio	<i>p</i> -değeri
Ortanca PFS	11.2 mo	4.0 mo	0.28	<0.001
ORR (tüm parsiyel yanıtlarda)*	28%	0%	—	<0.001

- Cabozantinib alan RET mutasyon-pozitif ve negatif alt grupları için ORR sırasıyla sırasıyla% 32 ve% 25 idi.
- Başlangıçta ölçülebilir hastalık olan hastaların% 97'si (180'i) ve en az bir kez postoperiyondan sonra cabozantinib alan hastalar, plasebo grubundaki hastaların% 27'sinde (89 hastanın 24'ünde) hedef lezyon boyutunda saptanabilir bir düşüşe sahipti.

Grad ≥3 cabozantinib-ilişkili yan etki

Diare	15.9%
Palmar-plantar eritrodizestezi	12.6%
Kilo kaybı	4.7%
İştah kaybı	4.7%
Bulantı	1.4%
Yorgunluk	9.3%

Cabozantinib'in% 16'sında ve plasebo alan % 8 hastada tedavi kesildi

EXAM: RET M918T statüsüne göre yanıt ve survi

Sonlanım	RET M918T Pozitif		RET M918T Negatif	
	Cabozantinib (n = 81)	Plasebo (n = 45)	Cabozantinib (n = 75)	Plasebo (n = 32)
ORR	34%	0%	20%	0%
Ortanca OS (ay)	44.3	18.9	20.2 ay	21.5 ay
OS HR (95% GA)	0.60 (0.38-0.95)		1.12 (0.70-1.82)	
<i>p</i> -değeri	0.0260		0.6308	
Ortanca PFS (ay)	13.9	4.0	5.7	5.4
PFS HR (95% GA)	0.15 (0.08-0.28)		0.67 (0.37-1.23)	
<i>p</i> -değeri	<0.0001		0.1875	

Anaplastik tiroit kanseri

- Tiroit kanserlerinin ~%1-%3'ünü oluşturur
- Agresiftir, hızla yayılır, tedaviye yetersiz yanıt verir
- 5 yıllık sağkalım: %5 (ortanca sağkalım: tanı konduktan sonra 4-5 ay)

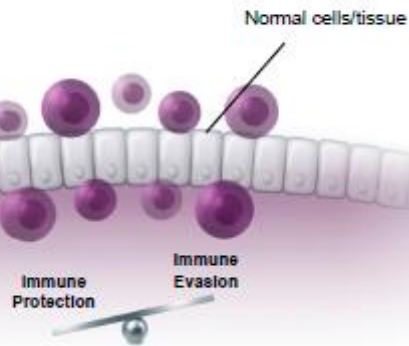
Anaplastik Tiroid Kanseri (ATC) Genomik Özelliği

- Aynı hastada papiller tiroid kanseri (PTC) ve ATC olgusunu içeren 13 ATC vakası üzerinde Exome-seq,
 - ATC ile ilgili mutasyonlar arasında
 - TP53 (% 30); SWI / SNF (% 15),
 - CDK (% 15) ve hedgehog (% 15),
 - RAS (% 29), PIK3CA (% 23), STAT (% 23) ve BRAF (% 15)
 - PTC ve ATC arasında birkaç ortak kök mutasyonu bulunan önemli derecede farklı genomik arka plan.
 - Driver mutasyonlar TP53, PI3KCA, STAT ve PDGFR sadece ATC'de tespit edildi.

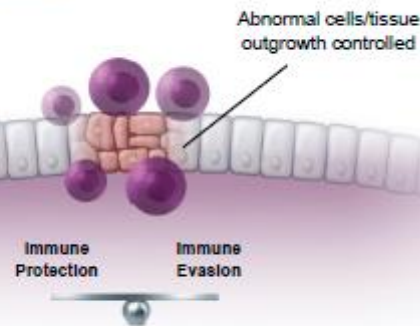
Immunoterapi

İmmunomodülasyon

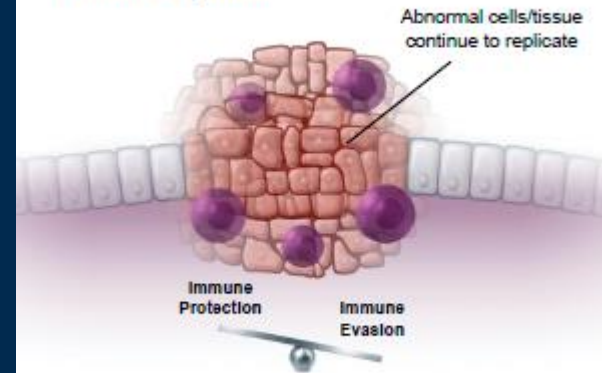
A) Elimination: Immune System Eradicates Cancer Cells



B) Equilibrium: Immune System Controls Cancer Cells

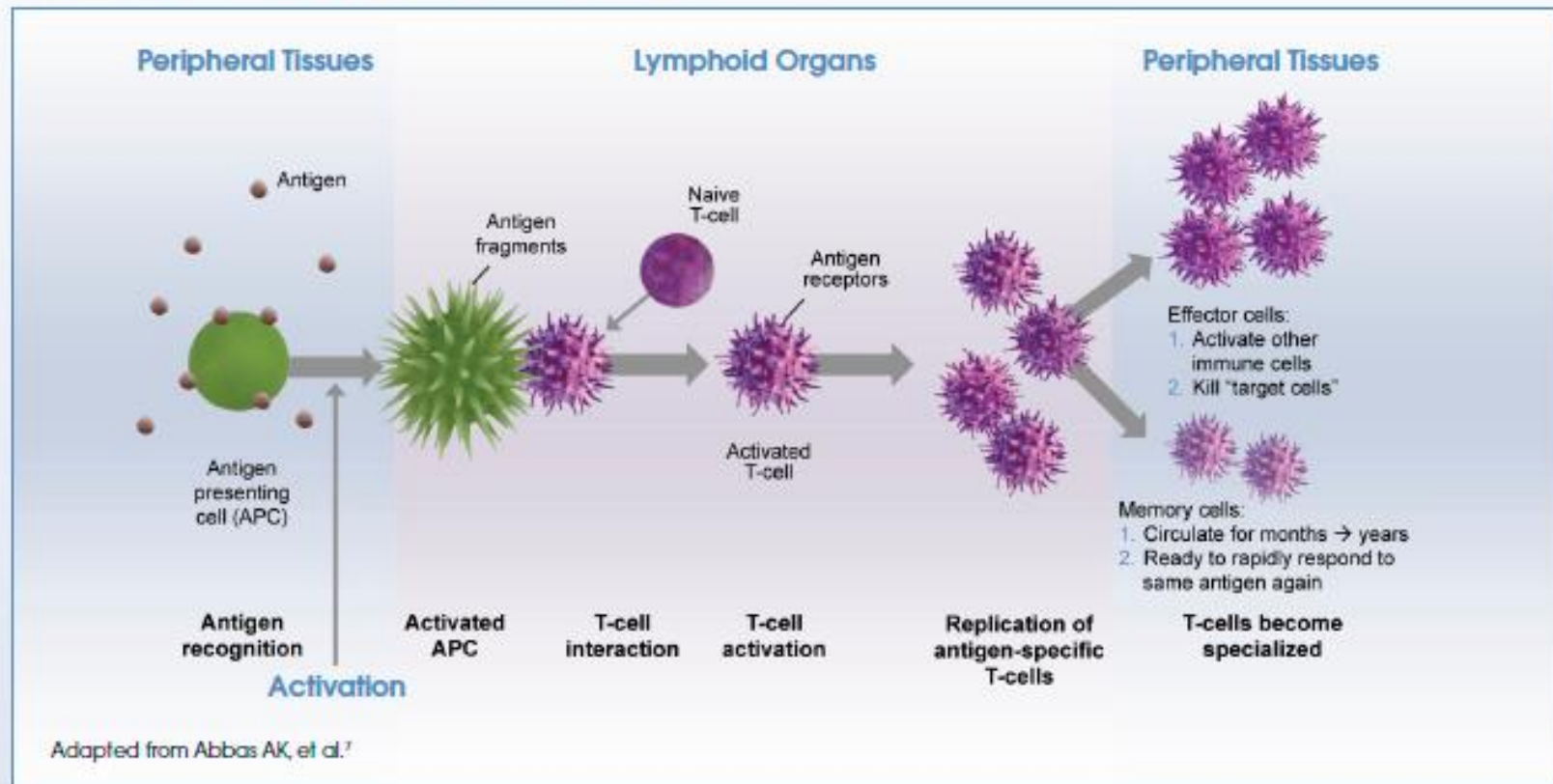


C) Escape: Cancer Cells Evade Immune System

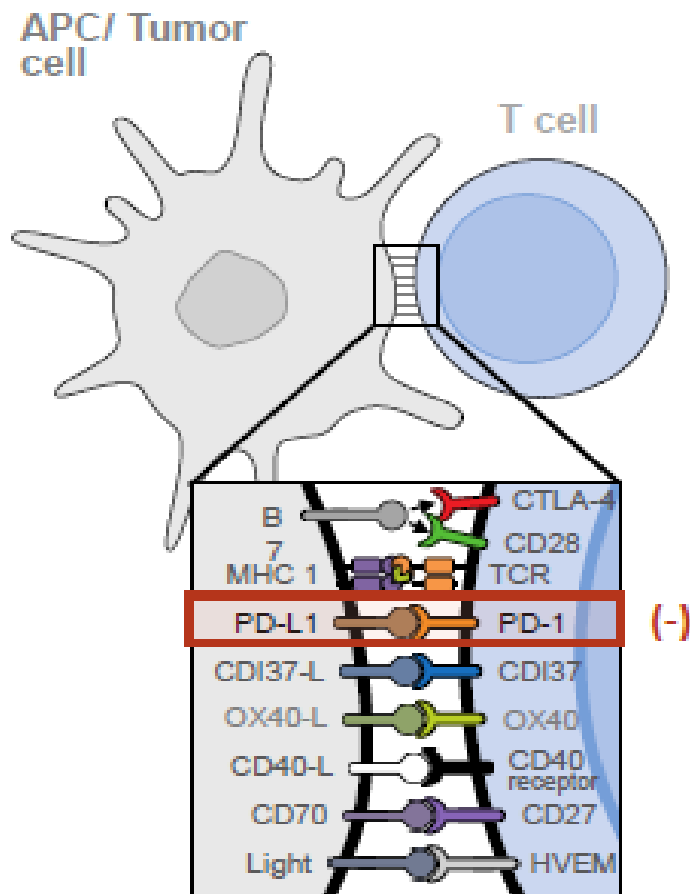


Adapted from Dunn GP et al.¹⁶

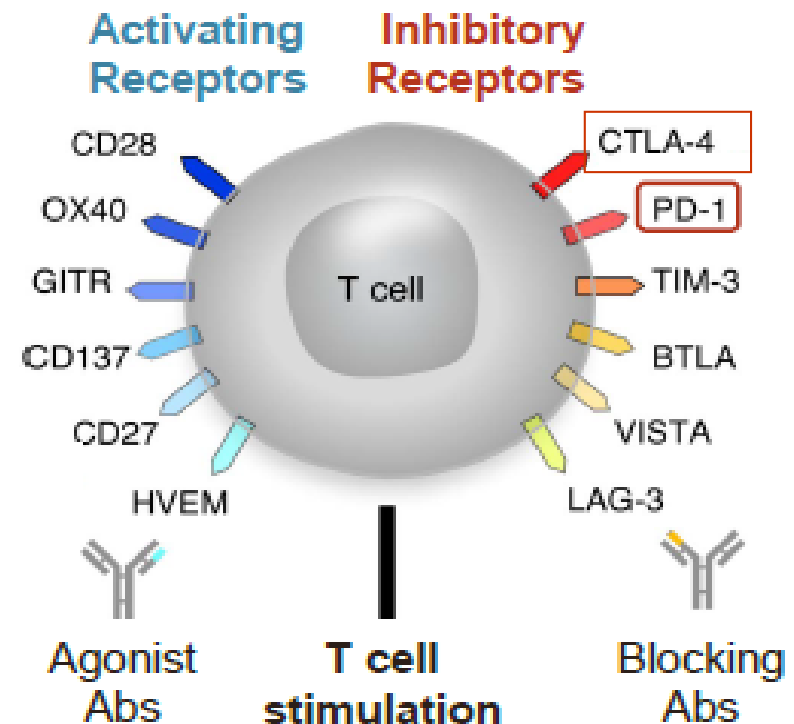
Figure 4. Initiation of Immune Response: Key Components⁷



İmmunomodülasyon



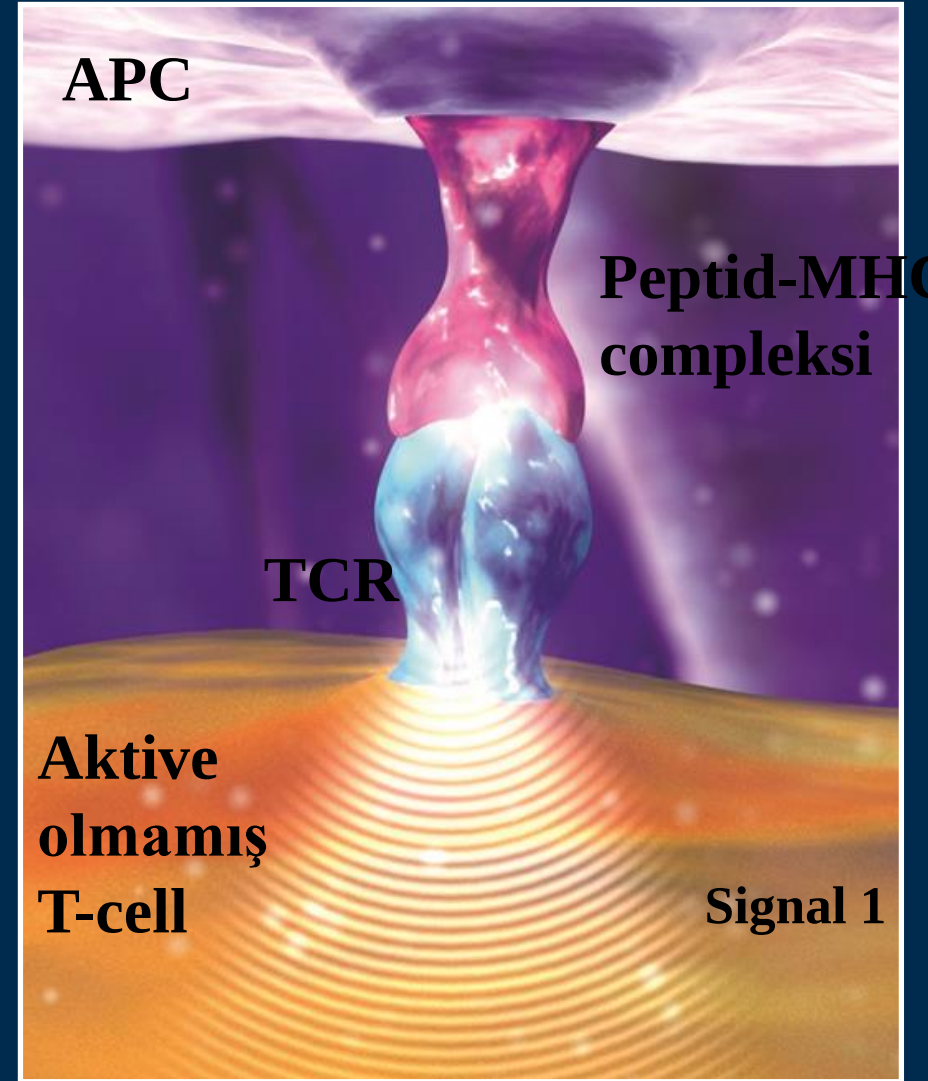
T CELL TARGETS FOR MODULATING ACTIVITY



T-Cell Aktivasyonu 2 Sinyal Gerektirir

Sinyal 1: Antijen Tanıma¹

- ✧ TCR, APC üzerinde olan antijen peptid-MHC'yi tanır ve bağlanır
- ✧ Bu sinyal tam T-Cell aktivasyonu için yeterli değildir.

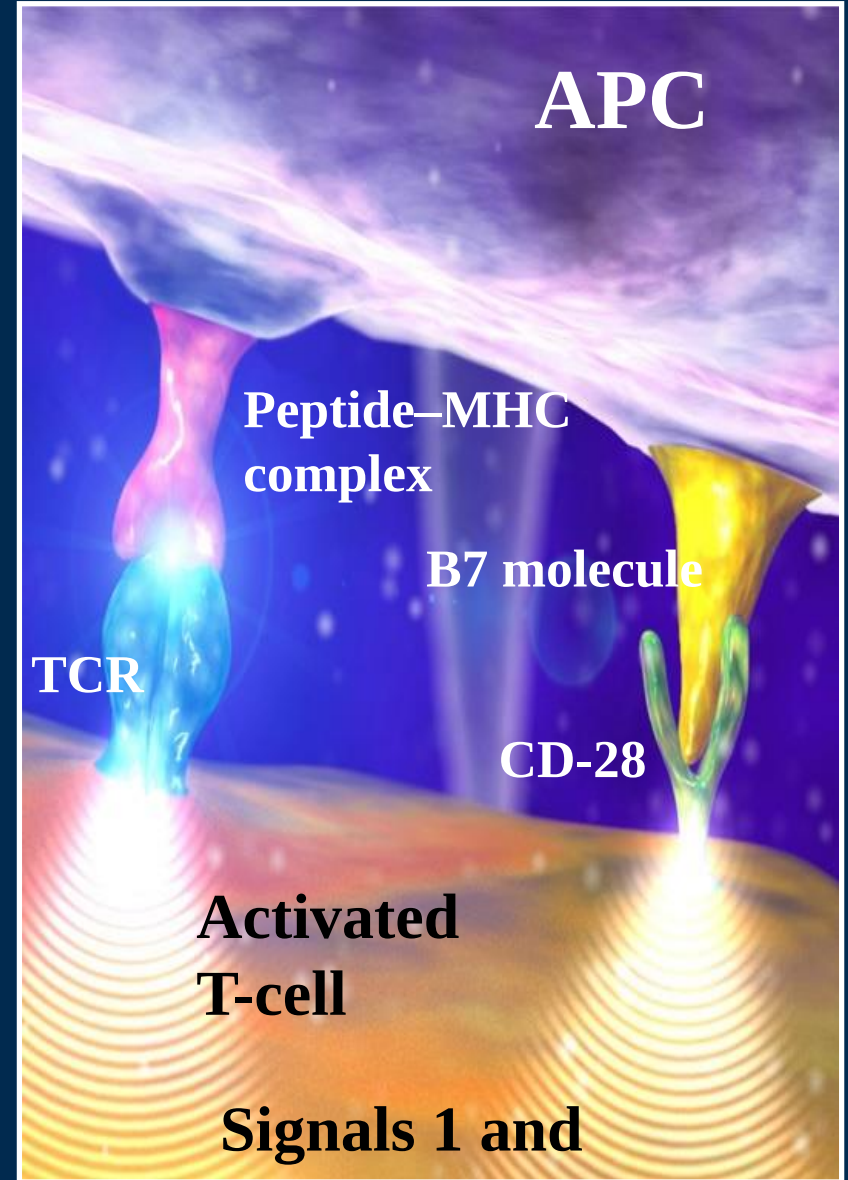


¹Sharpe AH & Abbas AK. N Engl J Med 2006; 355(10): 973-975.

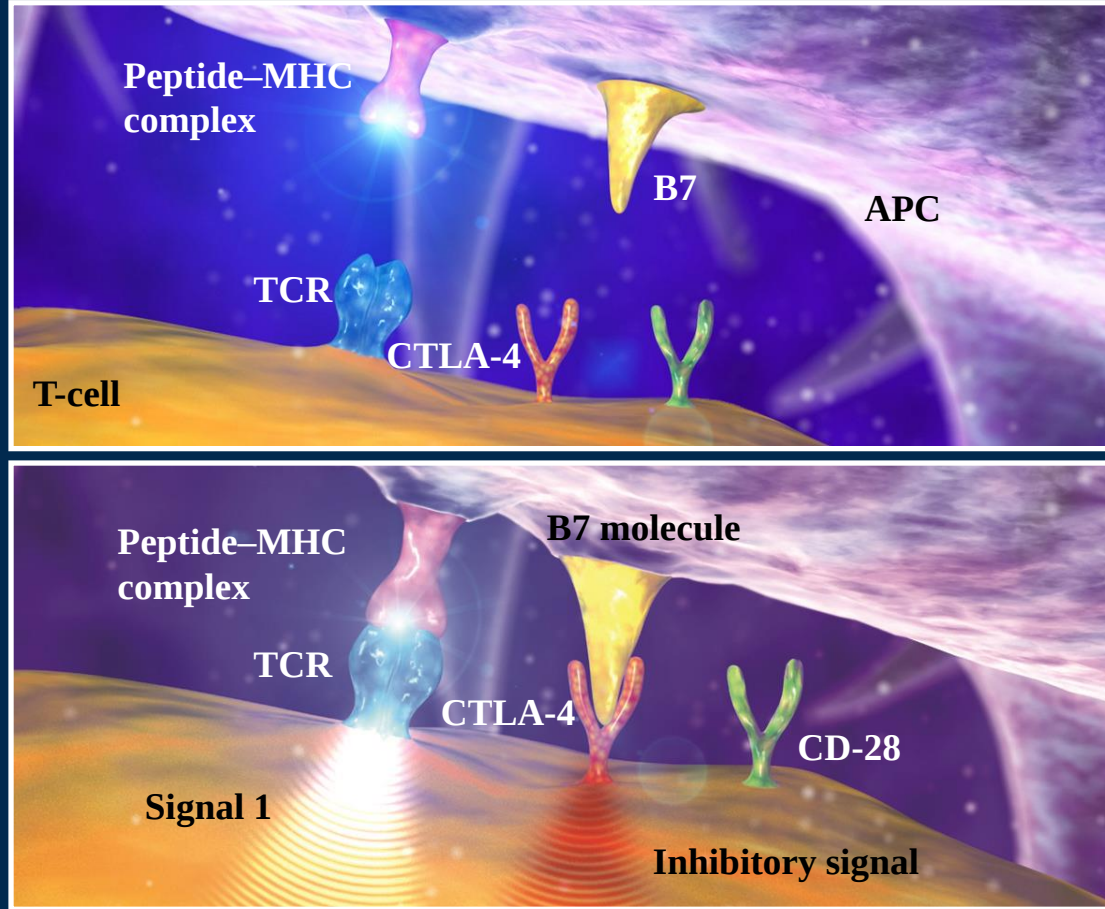
T-Cell Aktivasyonu 2 Sinyal Gerektirir

Sinyal 2: Kostimülasyon¹

- ✧ T Hücresinin yüzeyinde kostimülatör reseptör CD-28, APC yüzeyinde olan B7 molekülü ile etkileşime girer
- ✧ Bu kostimülasyon T-Cell aktivasyonu ile sonuçlanır.



Tümör immunolojisi ve immunoterapi

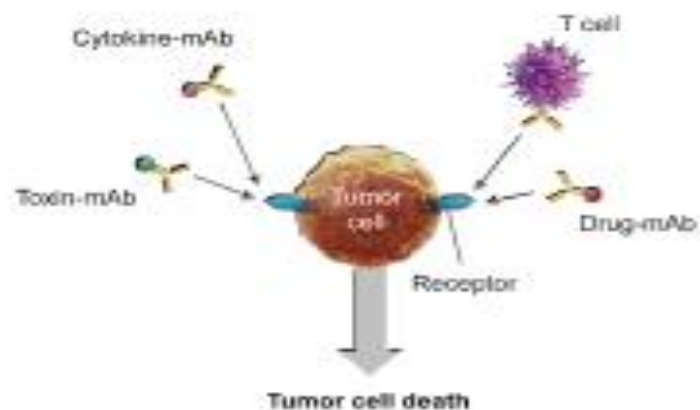


B7'nin CD-28 yerine CTLA-4'e bağlanması kostimülatör sinyalizasyonu önler ve T-Cell'in aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder.¹

¹Gabriel EM & Lattime EC. Clin Cancer Res 2007; 13 (3): 785-788.

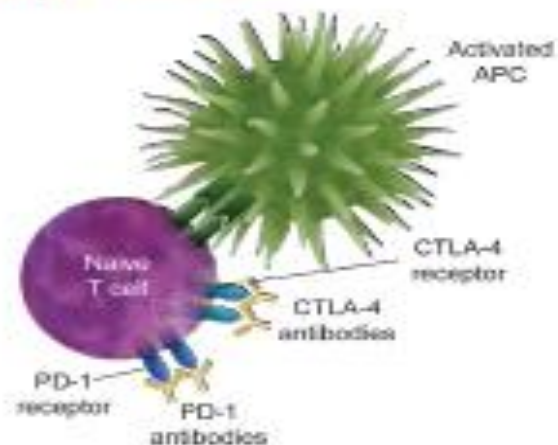
Figure 7. Mechanism of Action of Immunotherapies

A) Monoclonal Antibodies



Adapted from Kirkwood JM, et al.²⁶

B) Checkpoint Inhibitors



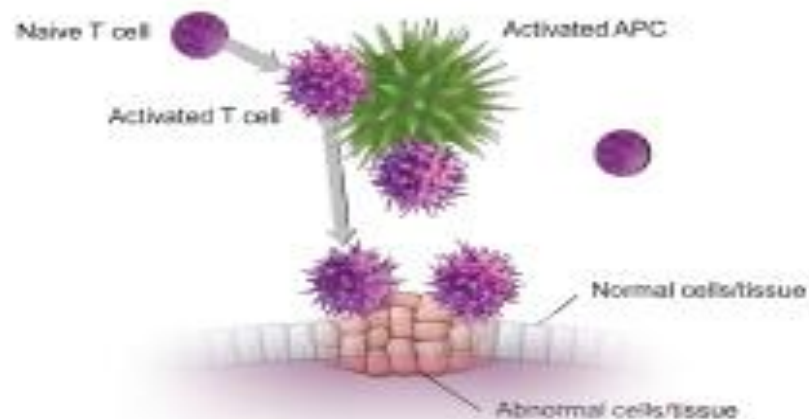
Adapted with permission from Sharma D et al.²⁷

C) Cytokines

IL-2 Stimulation of T-cell Proliferation



D) Therapeutic Cancer Vaccines



Clinical Development of Inhibitors of PD-1 Immune Checkpoint

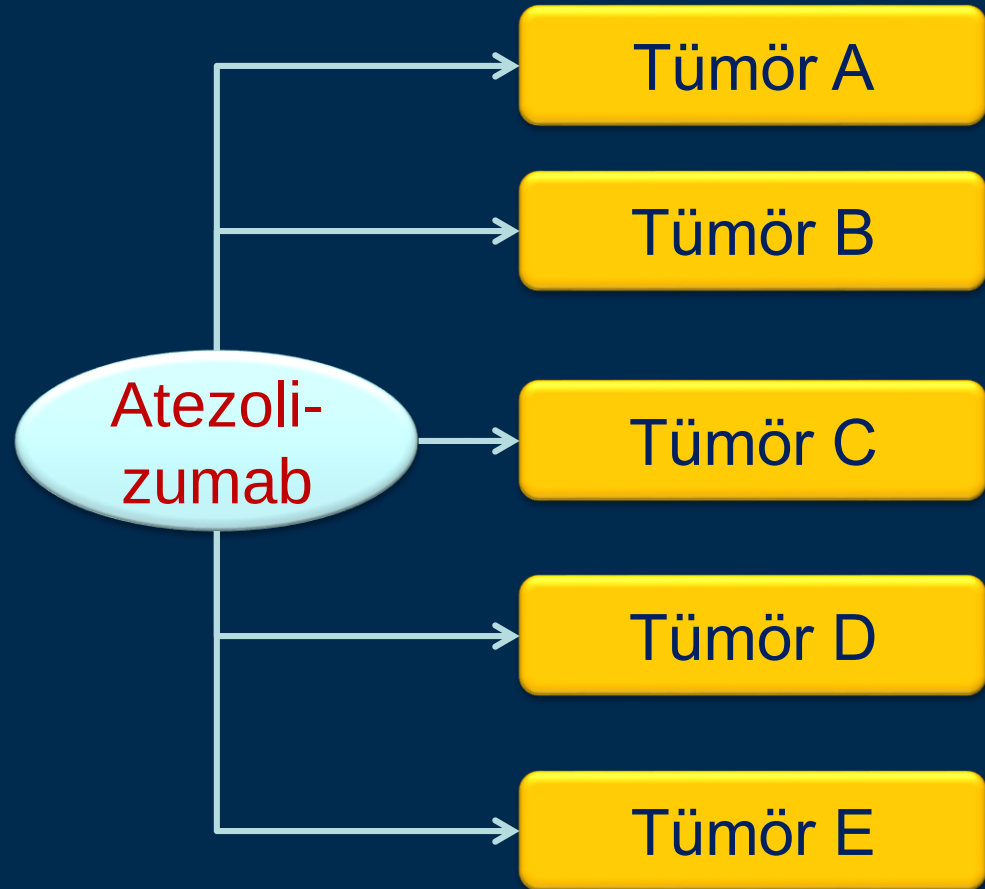
Target	Antibody	Molecule	Development stage
PD-1	Nivolumab (BMS-936558)	Fully human IgG4	Phase III multiple tumors (melanoma, RCC, NSCLCa, HNSCC)
	Pembrolizumab (MK-3475)	Humanized IgG4	Phase I-II multiple tumors Phase III NSCLC/melanoma
	Pidilizumab (CT-011)	Humanized IgG1	Phase II multiple tumors
PD-L1	MEDI-4736	Engineered human IgG1	Phase I-II multiple tumors
	Atezolizumab	Engineered human IgG1	Phase I-II multiple tumors Phase III NSCLC
	Avelumab	Fully human IgG1	Phase I solid tumors

Basket çalışmaları

Bir ilaç, birden fazla tümör tipi

- Atezolizumab faz II çalışma

- Safra yolları
- Anaplastik tiroid
- Mezotelyoma
- Sarkomlar
- Jinekolojik
- Nadir tümörler
- Tiroid medüller
- İyi diff. Tiroid



İlginiz için teşekkürler