



# Kopf-Hals-Tumoren

59 Phase-III-Langzeitdaten zu Cabozantinib beim medullären Schilddrüsenkrebs // 60 Mundmikrobiom kann Risiko für Kopf-Hals-Tumoren beeinflussen // 61 Oftmals von Dauer: Schluckbeschwerden nach Thyreoidektomie // 61 Mortalitätsrisiko bei Schilddrüsenkrebs nicht immer altersabhängig

## Phase-III-Langzeitdaten zu Cabozantinib beim medullären Schilddrüsenkrebs

Der Kinasehemmer XL184 (Cabozantinib) hat in der Phase-III-Studie EXAM im Vergleich zu Placebo beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkrebs (MTC) überzeugt – zumindest beim progressionsfreien Überleben. Jetzt liegen die Langzeitdaten zum Gesamtüberleben vor.

In der EXAM-Studie mit ihren 330 randomisierten MTC-Patienten hatte Cabozantinib das progressionsfreie Überleben (PFS, primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo von 4,0 Monaten auf 11,2 Monate verlängert. Auf das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) hatte der Kinasehemmer einer Interimsanalyse zufolge allerdings keinen Einfluss. Ähnlich sind nun die Langzeitdaten: Nach einer Nachbeobachtung von mindestens 42 Monaten war das Gesamtüberleben unter Cabozantinib zwar im Vergleich zu Placebo um 5,5 Monate ver-

längert (26,6 vs. 21,1 Monate), der Unterschied war aber nicht signifikant (Hazard Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,64–1,12;  $p = 0,24$ ).

Bei allen Patienten war das MTC bei Studienbeginn bereits metastasiert, seine Progression wurde mittels Radiografie dokumentiert. Zwei Drittel dieser Patienten erhielten täglich 140 mg Cabozantinib, ein Drittel ein Placebo.

Nach einer exploratorischen Analyse des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der objektiven Ansprechrates scheint Cabozantinib ei-

nen längeren Behandlungseffekt bei Patienten zu haben, bei denen eine RET-M918T-Mutation vorliegt (Abb. 1). Für diese Patienten betrug das Gesamtüberleben 44,3 Monate unter Cabozantinib versus 18,9 Monate unter Placebo (HR 0,60; 95%-KI 0,38–0,94;  $p = 0,03$ ). In der Gruppe ohne RET-M918T-Mutation waren es nur 20,2 versus 21,5 Monate (HR 1,12; 95%-KI 0,70–1,82;  $p = 0,63$ ).

Die unerwünschten Wirkungen entsprachen denen der PFS-Analyse. Häufige Ereignisse unter Cabozantinib waren u. a. Pneumonie (4,2 vs. 3,7% unter Placebo), Lungenembolie (3,3 vs. 0%), Hypokalzämie (2,8 vs. 0%) und Schleimhautentzündungen (2,8 vs. 0%). 6 Patienten starben im Cabozantinib-Arm, einer davon an Blutungen im Ösophagus aufgrund der Behandlung.

Auf Cabozantinib sollte bei Patienten mit fortschreitendem und metastasiertem MTC nicht leichtfertig verzichtet werden. Die offensichtliche Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom RET-M918T-Status rechtfertigt nach Ansicht der Forscher eine RET-M918T-Analyse vor Behandlungsbeginn.

**Fazit:** Der Kinasehemmer Cabozantinib kann das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, fortschreitendem MTC zwar nicht signifikant, aber doch um immerhin 5,5 Monate verlängern. Vor allem Patienten mit RET-M918T-Mutation scheinen zu profitieren. Ob es sich dabei um einen verlässlichen Biomarker handelt, muss in weiteren Studien überprüft werden.

Christian Behrend

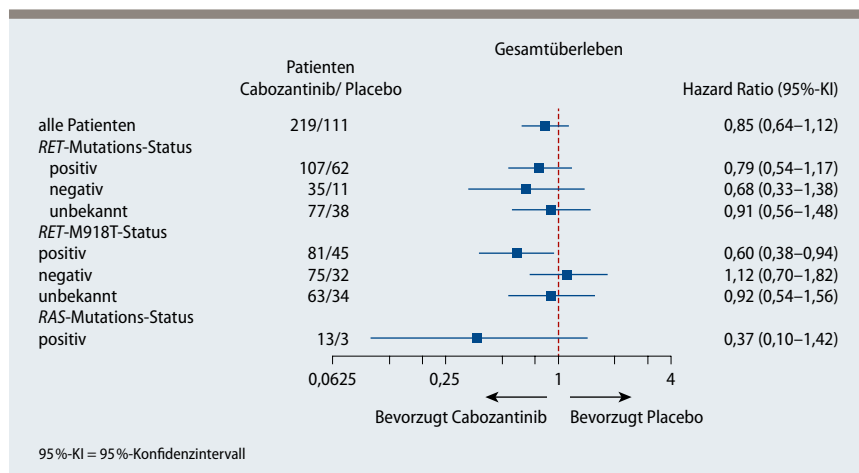


Abb. 1: Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens bezüglich des RET-Mutations-Status, RET-M918T-Status und des RAS-Mutations-Status.

Schlumberger M et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2813-9.