Das medulläre Schilddrüsenkarzinom: Fokus systemische Therapie

Epidemiologie und Pathologie

Das MTC zählt zur heterogenen Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien und ist neben dem follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinom (follicular and papillary thyroid cancer, FTC und PTC), welche als differenzierte Schilddrüsenkarzinome zusammengefasst werden, die dritthäufigste Tumorentität der Schilddrüse [1]. In absoluten Zahlen wird die Inzidenz der Schilddrüsenmalignome in Österreich gemäß Statistik-Austria-Bericht 2017 mit 9,1 Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr angegeben [2], wobei das PTC die häufigste histologische Diagnose darstellt und gemeinsam mit dem FTC mehr als 90 % der Schilddrüsenkarzinome ausmacht. Das MTC und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom repräsentieren mit je < 5 % seltene Entitäten. Auch prognostisch zeigen sich deutliche Unterschiede, und das stadienunabhängige 10-Jahres-Überleben wird mit größer 90 % bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (PTC > FTC) und mit ca. 75 % beim MTC angegeben [3]. Drastisch schlechter ist die Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms mit oftmals nur wenigen Wochen bis Monaten.

Auch histologisch differieren die Subtypen grundlegend; das PTC und das FTC stammen von den Thyreozyten ab, während das MTC in den parafollikulären neuroendokrinen C-Zellen seinen Ursprung nimmt und somit der Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien zugeteilt wird [4]. Hieraus ergibt sich ein weiterer wichtiger Aspekt, da durch die Unabhängigkeit von den Schilddrüsen-

epithelzellen das MTC nicht den üblichen Wachstumsmechanismen der Schilddrüse und insbesondere nicht der Regulation durch TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyreotropin) unterliegt und anders als beim PTC und FTC die TSH-suppressive Substitution mit L-Thyroxin keine Prämisse in der Behandlung dieser Patienten darstellt. Weiters sind die von der Neuralleiste abstammenden C-Zellen in der Lage, das Neuropeptid Calcitonin zu sekretieren, welches als Gegenspieler des Parathormons nicht nur ein essenzieller Bestandteil des Kalziumstoffwechsels ist, sondern auch als spezifischer Tumormarker beim MTC eine wichtige Rolle hat. Ein weiterer Tumormarker beim MTC ist das Carcinoembryonische Antigen (CEA), das im Zellmembranbereich gespeichert wird und ebenfalls bei einem Teil der Patienten in pathologischen Maßstäben nachgewiesen werden kann. Beide Proteine (Calcitonin, CEA) korrelieren in absoluten Zahlen nur schlecht mit dem Gesamtausmaß der Erkrankung, die Anstiegszeit und insbesondere die Verdopplungszeit sind jedoch als valide Korrelate zur Geschwindigkeit des Tumorprogresses beschrieben und werden auch zunehmend in den therapeutischen Entscheidungsalgorithmus integriert [5–7].

Das MTC kann entweder in sporadischer Form (75 %, Erkrankungsalter 40–60 Jahre, solitäre Manifestation) oder als Teil eines hereditären Komplexes auftreten (25 %, Erkrankungsalter jünger, meist multifokales Wachstum) [6, 7]. Die hereditären Varianten manifestieren sich üblicherweise im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie MEN2A oder MEN2B sowie seltener als Teil des

Familial Medullary Thyroid Carcinoma (FMTC), wobei alle diese Syndrome mit einer aktivierenden Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen einhergehen. Das RET-Protoonkogen spielt jedoch nicht nur bei den familiären MTC eine Rolle, sondern auch bei vermeintlich sporadischen Patienten liegt in bis zu 10 % eine Keimbahnmutation und in bis zu 60 % der Fälle eine somatische Mutation vor. Die häufigste detektierte Variante ist die RET-M918T-Mutation. Interessanterweise wurde eine Zunahme von somatischen RET-Mutationen in Analogie zur Tumorgroße beobachtet, weshalb man annimmt, dass die RET-Mutation vor allem im fortgeschrittenen Tumorstadium als Treibermutation von Relevanz ist [8]. Bis heute stellen RET-Mutationen die häufigste bekannte genetische Aberration beim MTC dar. Zusätzlich können Veränderungen im RAS-Pathway noch in nennenswerter Häufigkeit von rund 10 % nachgewiesen werden, sind aber von untergeordneter therapeutischer Relevanz [9].

Klinische Präsentation

Rund 50 % der Patienten haben bei Erst-diagnose eines MTC eine lokalisierte Erkrankung, während bei etwa einem Drittel ein Überschreiten der Schilddrüse einschließlich Lymphknotenbefall besteht und rund 15 % bereits mit Fernmetastasen diagnostiziert werden [10]. Weiters sind die Rückfallraten selbst bei optimaler chirurgischer Therapie hoch und können 50 % betragen, eine engmaschige bildgebende und biochemische (Calcitonin, CEA) Nachsorge hat somit

eine hohe Bedeutung. Auch im Rezidiv ist die R0-Resektion die einzig kurative Therapieoption, sodass selbst bei ausgedehnten Lokal-/Lymphknotenrezidiven eine chirurgische Sanierung empfohlen wird [6]. Die onkologische Systemtherapie hat erst bei fortgeschrittener und symptomatischer Erkrankung einen Stellenwert. In weiterer Folge werden nun mögliche systemische Therapieoptionen besprochen.

Zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) sind sogenannte *small molecules*, die ihre Wirkung durch Inhibition spezifischer Tyrosinkinasen und Hemmung der hiermit verbundenen Signaltransduktionswege und insbesondere der entsprechenden intrazellulären Wachstums-kaskaden ausüben. Basierend auf präklinischen Daten geht man davon aus, dass beim MTC neben der oben bereits diskutierten RET-Mutation auch eine Hochregulierung des *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), des *epidermal growth factor receptor* (EGFR) sowie des *hepatocyte growth factor receptor* (MET) und der entsprechenden Pathways eine Rolle spielen, sodass die beiden Multi-TKIs Vandetanib und Cabozantinib, die diese Pathways in unterschiedlichem Ausmaß inhibieren, beim fortgeschrittenen MTC erfolgreich in Phase-III-Studien etabliert werden konnten.

Vandetanib ist ein einmal täglich oral verabreichter TKI, der VEGFR, EGFR und RET inhibiert. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ZETA wurde die antiproliferative Wirkung von 300 mg Vandetanib täglich beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC untersucht [11]. Weitere Einschlusskriterien umfassten WHO-Performance-Status 0–2 und einen Serumcalcitonin-Level von ≥ 500 pg/ml; sowohl sporadische als auch hereditäre Patienten konnten behandelt werden. Bei definierter 2:1-Randomisierung erhielten insgesamt 231 Patienten die TKI-Therapie und 100 Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeteilt. Mehr als 90 % der Patienten hatten bei Therapiestart eine

metastasierte Erkrankung, wobei Leber, Lymphknoten und Lungenmetastasen die häufigste Lokalisation darstellten. Bei 59 % im TKI-Arm und 50 % in der Kontrollgruppe war eine RET-Mutation bekannt. Abschließend ist noch erwähnenswert, dass rund 40 % der Patienten zumindest eine vorangegangene systemische Therapie erhalten hatten. Ein Crossover von Placebo zu TKI im Progress war erlaubt. Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben („progression-free survival“, PFS) wurde mit einer signifikanten Verlängerung bei einer Hazard Ratio (HR) von 0,46 (95 % CI 0,31–0,69, $p < 0,001$) erreicht, das mediane PFS lag zum Publikationszeitpunkt im Kontrollarm bei 19,3 Monaten und wurde im Therapie-Arm nicht erreicht, jedoch mittels statistischem Modellierung auf 30,5 Monate geschätzt. Vandetanib zeigte auch einen signifikanten Benefit hinsichtlich der objektiven Responderate (ORR; 45 % versus 13 %, $p < 0,001$), der Disease-Control-Rate (DCR; 87 % versus 71 %, $p = 0,001$) sowie des biochemischen Ansprechens. Der Benefit war auch für die Subgruppe der Patienten mit somatischer RET-Mutation respektive M918T-Mutation nachweisbar. Eine rezente Post-hoc-Analyse bestätigte weiters eine signifikante PFS-Verlängerung in der Subgruppe jener Patienten mit symptomatischer und progredienter Erkrankung ($n = 184$, HR 0,43, 0,28–0,64, $p < 0,001$) [12]. Seitens Toxizität waren die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen Diarrhö (Grad 3+ 11 % versus 2 %), Hypertension (Grad 3+ 9 % versus 0 %) und Fatigue (Grad 3+ 6 % versus 1 %); werden alle Nebenwirkungen unabhängig vom Grading beachtet, sind auch Hauttoxizitäten ein häufiges Problem (45 % versus 11 %). Eine Event of Special Interest bei Vandetanib ist das Auftreten von QTc-Verlängerungen, welche bei 14 % im Therapiearm beobachtet wurden. Insgesamt erhielten 35 % der Patienten aufgrund von Toxizitäten eine Dosisreduktion. Auch wenn diese Nebenwirkungen als praxisrelevant betrachtet werden müssen und im Alltag die meisten Patienten im Verlauf eine Dosisreduktion benötigen (Stufe 1 200 mg täglich, Stufe 2 100 mg täglich), lassen sich diese TKI-Toxizitäten vom

geschulten medizinischen Onkologen oftmals gut handhaben. Zu beachten ist die lange Halbwertszeit von Vandetanib mit 19 Tagen, die in einer verzögerten Besserung von Nebenwirkungen nach Dosisreduktionen resultiert.

Cabozantinib ist ein weiterer Multi-TKI, der MET, VEGFR2 und RET als spezifische Targets hemmt. Die antiproliferative Wirkung dieses Compounds konnte in der ebenfalls randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie EXAM gezeigt werden [13]. Während die Basis-Einschlusskriterien im Wesentlichen ident waren (inoperable Erkrankung oder metastasiert, sporadische und hereditäre MTC-Patienten), war ein evidenter Unterschied zum ZETA-Kollektiv, dass ein radiologischer Progress nach RECIST-Kriterien innerhalb von 14 Monaten vor Studienstart vorliegen musste, während bei der Vandetanib-Studie initial keine Information bezüglich Progressionsstatus bei Therapiestart vorlag. Auch in dieser Studie waren Patienten mit Vortherapie erlaubt, wobei erwähnenswert ist, dass 20 % bereits eine vorangegangene TKI-Therapie hatten inklusive 10 % Patienten mit Vandetanib-Vortherapie, sodass sich hier potenzielle Schlussfolgerungen für eine mögliche Sequenzierung der Therapien ableiten lassen. Auch in diesem Kollektiv hatten 90 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung (Lymphknoten > Leber > Lunge). In rund 50 % war eine RET-Mutation bekannt. Nach erfolgter 2:1-Randomisierung zu Cabozantinib 140 mg täglich ($n = 219$) versus Placebo ($n = 111$) konnte beim EXAM-Trial eine signifikante Verlängerung des medianen PFS von 4,0 Monaten im Placebo-Arm auf 11,2 Monate in der Cabozantinib-Gruppe erreicht werden (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,40, $p < 0,001$). Beeindruckend war der Unterschied im klinisch relevanten 1-Jahres-PFS von 47,3 % für Cabozantinib versus 7 % für Placebo, wobei sich im direkten Vergleich zum ZETA-Kollektiv jedoch eine aggressivere Grundpopulation vermuten lässt. Die ORR lag bei 28 % für Cabozantinib und keinerlei radiologischem Ansprechen im Placebo-Arm ($p < 0,001$). Auch in dieser Studie konnte die Effektivität in allen relevanten Kohorten inklusi-

ve der Subgruppen der Patienten mit Vortherapie und RET-Mutation nachgewiesen werden. Hinsichtlich Toxizität zeigte sich ein zu Vandetanib etwas abweichendes Spektrum, mit Diarrhö Grad 3+ in 16 % im TKI-Arm (versus 2 %), Hand-Fuß-Syndrom Grad 3+ in 13 % der Patienten (versus 0 %) sowie über 40 % Gewichtsverlust, Inappetenz, Nausea und Fatigue im Gesamtkollektiv. Weiters wurde von TKI-assoziierten Blutungen, venösen Thromboembolien sowie (gastrointestinalen) Fistelbildung und Wundheilungsstörungen berichtet. Die Rate an Dosisreduktionen war mit 80 % im experimentellen Arm demensprechend hoch, sodass man davon ausgehen muss, dass die hier untersuchte Dosis von 140 mg im alltäglichen Gebrauch insbesondere als Dauertherapie nicht realistisch erscheint (minimal erlaubte Dosis in der Studie 60 mg). Dies spiegelt sich auch in einer Verdopplung der Rate an Serious Adverse Events in der TKI-Gruppe wider (42,1 % versus 22,9 %). Aktuell werden daher niedrigere Dosierungen evaluiert. Zur EXAM-Studie wurde 2017 ein Overall-Survival(OS)-Update veröffentlicht [14]. Es zeigte sich ohne Crossover ein statistisch nicht signifikanter OS-Benefit von 5,5 Monaten (26,6 versus 21,1; HR 0,85, 95 % CI 0,64–1,12). Eine explorative Subgruppenanalyse der RET-M918T-Patienten suggerierte jedoch einen größeren Benefit für diese Kohorte (OS 44,3 versus 19,8; HR 0,6, 95 % CI 0,38–0,94, jedoch ohne Korrektur für multiples Testen).

Zusammenfassend stehen mit Vandetanib und Cabozantinib zwei zugelassene TKI-Therapien zur Verfügung, die zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC führen können. Dennoch ist bei fehlendem direktem Vergleich zu beachten, dass keine Therapie eine Verlängerung des OS im Gesamtkollektiv zeigen konnte und beide Substanzen mit erheblicher Toxizität verbunden sind. Daher sollte unabhängig von den Einschlusskriterien in den hier diskutierten Studien in der klinischen Praxis ein relevanter Progress beziehungsweise bei unklarem Progressionsstatus ein klinischer Krankheitsdruck

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2020 · 13:182–188 <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00119-4>
© Der/die Autor(en) 2020

B. Kiesewetter · M. Raderer

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom: Fokus systemische Therapie

Zusammenfassung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer, MTC) stellt mit weniger als 5 % aller malignen Schilddrüsensentumoren eine seltene Erkrankung dar. Während im lokalisierten und auch im oligometastatischen Setting die Chirurgie einen potenziell kurativen Therapieansatz bietet, sind die Möglichkeiten der zugelassenen systemischen Therapien bei inoperabel lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung auch 2020 noch beschränkt. Derzeit stehen in Österreich zwei zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) zur Verfügung, Vandetanib und Cabozantinib, wobei deren Unterschiede und optimale Sequenzierung bis heute nur wenig untersucht wurden. Weitere Therapiekonzepte umfassen bei progredienter Erkrankung (wenn auch mit sehr niedriger Evidenz) klassische zytostatische Therapien, Peptid-Radio-

Rezeptor-Therapie (PRRT) und zunehmend zielgerichtete Therapiekonzepte, wobei hier insbesondere RET-Inhibitoren bei Vorliegen einer entsprechenden Mutation sehr vielversprechend sind und gerade Einzug in die klinische Routine halten. Nicht zuletzt muss auch beachtet werden, dass das MTC selbst im metastasierten Setting oftmals einen nur langsam progredienten Verlauf aufweisen kann, sodass auch „active surveillance“ einen Teil des Managements darstellt. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über etablierte Substanzen und neue therapeutische Konzepte.

Schlüsselwörter

Schilddrüsenkarzinom · Cabozantinib · Vandetanib · RET-Inhibitor · Neuroendokrine Neoplasie

Medullary thyroid cancer: focus on systemic therapy

Abstract

Medullary thyroid carcinoma constitutes a rare type of neuroendocrine neoplasm accounting for less than 5% of all primary cancers of the thyroid. Approximately 25% of patients present with hereditary disease (most commonly MEN2A/B) causing mutations of the RET proto-oncogene. In addition, somatic RET mutations have been reported in 60% of sporadic disease. While in localized and oligometastatic disease complete surgical resection is the only curative treatment approach, systemic treatment options are limited. Until now, two multi-tyrosine kinase inhibitors have been approved for the treatment of advanced MTC, vandetanib and cabozantinib, but there is no head-to-head comparison available and the question of optimal sequencing remains undefined. Further treatment concepts include (although with low evidence) classical cytostatic agents

and peptide-receptor-radionuclide therapy but also increasingly targeted treatment strategies with particularly recent data on selective RET inhibitors suggesting clinical practicability of this novel strategy. Finally, it needs to be emphasized that medullary thyroid cancer presents with a wide range of clinical course ranging from rapid progressive disease to cases with smoldering presentation, thus „active surveillance“ may also be part of the treatment algorithm. The current article provides an overview of approved compounds but also novel systemic treatment strategies for patients with advanced medullary thyroid carcinoma.

Keywords

Thyroid cancer · Cabozantinib · Vandetanib · RET inhibitor · Neuroendocrine neoplasm

vor Therapiestart bestehen, da sonst bei gegebenenfalls „smoldering disease“ eine verfrühte Einschränkung der Lebensqualität in Kauf genommen wird. Mögliche Entscheidungskriterien sind das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil, der RET-Mutationsstatus und Vortherapien.

■ **Tab. 1** zeigt einen Vergleich der Pati-

entencharakteristika und primären Endpunkte der beiden Studien.

Zytostatische Therapie

Seit Etablierung der TKI-Therapien hat die klassische zytostatische Therapie nur eine äußerst untergeordnete Rolle und

Tab. 1 Gegenüberstellung der Phase-III-Studien für Vandetanib und Cabozantinib [11, 13]

	Vandetanib	Cabozantinib
Target	RET, VEGFR, EGFR	RET, VEGFR2, MET
Studiendesign	Placebo-kontrolliert, doppelblind	Placebo-kontrolliert, doppelblind 3
Randomisierte Patienten	331 (2:1)	330 (2:1)
Crossover erlaubt	Ja	Nein
Progress nach RECIST bei Einschluss	Kein Einschlusskriterium	Ja (innerhalb von 14 Monaten)
Baseline		
Hereditäre Erkrankung	12 % TKI versus 5 % Placebo	5,5 % TKI versus 7,2 % Placebo
≥ 2 Organe betroffen	87 % TKI versus 92 % Placebo	87,2 % TKI versus 86,5 % Placebo
Vorangegangene Systemtherapie	61 % TKI versus 58 % Placebo	37 % TKI versus 42,3 % Placebo
Vorangegangene TKI-Therapie	Keine Information	20,1 % TKI versus 21,6 % Placebo
RET-Mutation	59 % TKI versus 50 % Placebo ^a	46,1 % TKI vs. 52,3 % Placebo ^b
RET-M918-Mutation	44 % TKI versus 41 % Placebo	34,2 % TKI vs. 38,7 % Placebo
Medianes PFS (Monate)	30,5 vs. 19,3 (HR 0,46, 95 % CI 0,31–0,69)	11,2 vs. 4,0 (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,40)
Objektive Responderate	45 % TKI vs. 13 % Placebo	28 % TKI vs. 0 % Placebo
Overall Survival (Monate)	Immature (HR 0,89; 95 % CI 0,48–1,65)	26,6 vs. 21,1 (HR 0,85, 95 % CI 0,64–1,12; $p = 0,24$) [14] RET M918T 44,3 Monate vs. 18,9 Monate (HR 0,60, 95 % CI 0,38–0,94; $p = 0,003$, explorative Subgruppe)

^aRET-Mutationsstatus unbekannt in 40 % TKI versus 44 % Placeboarm

^bRET-Mutationsstatus unbekannt in 35,2 % TKI versus 34,2 % Placeboarm

sollte nur bei absoluter Kontraindikation hinsichtlich der zugelassenen TKIs und bei entsprechend progressiver Dynamik in Betracht gezogen werden. Ansprechraten mittels Monotherapie liegen bei maximal 20 %, wobei Doxorubicin historisch am häufigsten eingesetzt wurde [15]. Kombinationstherapien scheinen etwas effektiver zu sein, größere systematische Daten fehlen jedoch. Der am meisten getestete Kombinationspartner ist Dacarbazin, welches unter anderem in einer rezent publizierten Fallserie in Kombination mit 5-FU in 3 von 4 Patienten mit „rapid progressive disease“ zu objektiven Remissionen führte [16]. Weitere Kombinationen umfassen Dacarbazin mit Cyclophosphamid und Vincristin oder die alternierende Gabe von Doxorubicin/Streptozotocin und 5-FU/Dacarbazin [15]. Letztere Kombination wurde in einer Kohorte von 20 Patienten mit progredienten Metastasen evaluiert, und drei Patienten erzielten eine partielle

Remission (15 %), weitere 10 (50 %) eine anhaltende Stabilisierung von zumindest 8 Monaten [17]. Es gibt keine relevanten prospektiven Daten zum Einsatz von Chemotherapie beim MTC.

Zielgerichtete Therapiekonzepte

RET-Inhibitoren

Selpercatinib (LOXO-292), ein selektiver RET-Inhibitor, wurde rezent von der FDA zur Therapie RET-mutierter Patienten mit fortgeschrittenem MTC zugelassen. Dieses Therapiekonzept wurde in der Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001 etabliert und im August 2020 im *New England Journal of Medicine* publiziert [18]. Die finale Analyse zeigte bei 55 Patienten mit TKI-Vortherapie eine ORR von 69 % (95 % CI 55–81) bei noch nicht erreichter medianer Responsedauer (95 % CI 19,1–noch nicht erreicht) und einem

1-Jahres-PFS von 82 % (95 % CI 69–90). In einer zweiten Kohorte TKI-naiver Patienten ($n = 88$) konnten vergleichbare Responderaten dokumentiert werden (ORR 73 %, 95 % CI 62–82; 1-Jahres-PFS 92 %, 95 % CI 82–97). Hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen im Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinom-Patienten in der LIBRETTO-1-Studie sind Mundtrockenheit (39 %, 0 % davon Grad 3+), Hypertension (30 % gesamt, 12 % Grad 3+), Diarrhö (17 % gesamt, 3 % Grad 3+) und Fatigue (25 % gesamt, 1 % Grad 3+) sowie Erhöhung von Transaminasen (ca. 30 % gesamt, ca. 10 % Grad 3+) als häufigste therapieassoziierte Events gelistet, sodass insgesamt von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Ein weiterer RET-Inhibitor wird unter dem Namen Pralastinib (BLU-667) entwickelt und zeigt in auf internationalen Meetings gezeigten Daten vergleichbare Ansprechraten wie Selpercatinib [19]. Unter Rücksichtnahme auf fehlende Phase-III- und Langzeitdaten kann somit eine Empfehlung zur Testung des RET-Mutationsstatus bei MTC-Patienten spätestens bei TKI-refraktärer Erkrankung gegeben werden [6].

Somatostatin-Analoga (SSA)

SSA stellen eine etablierte Therapie zur endokrinologischen Symptomkontrolle und auch antiproliferativen Therapie bei neuroendokrinen Tumoren mit gastroenteropankreatischem Ursprung dar. Basierend auf der Beobachtung, dass auch beim MTC eine Somatostatin-Rezeptor(SSR)-Expression vorliegen kann, wurde dieses Konzept in kleinen Serien untersucht, es konnte jedoch bis heute keine eindeutige Antitumoraktivität nachgewiesen werden, sodass keine Empfehlung für SSA als antiproliferative Therapie beim fortgeschrittenen MTC gegeben werden kann [20]. In der Literatur finden sich einzelne Berichte, dass SSA bei Calcitonin-assoziiierter Diarrhö eine effektive supportive Maßnahme darstellen und daher in diesem Kontext als potenzielle Substanz in Betracht gezogen werden können.

Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)

In Analogie zur klassischen „kalten“ SSA-Therapie wurde auch die PRRT mittels radioaktiv markierter SSA zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC evaluiert, die Daten beruhen jedoch ebenfalls auf kleinen Phase-II-Studien oder retrospektiven Kollektiven. In einer rezent publizierten Serie wurden insgesamt 73 Patienten mit radiologisch progredientem MTC und steigenden Calcitonin-Level für eine PRRT mittels Ga68-PET/CT gescannt, und ein doch beachtlicher Anteil von 43 Patienten (59 %) wies ausreichende SSR-Expression für eine PRRT mit Lu177-DOTATE auf [21]. Das mediane PFS lag bei 24 Monaten (95 %-CI 15,1–32,9), wobei Patienten, die vor der PRRT eine Calcitonin-Verdoppelungszeit von > 24 Monaten hatten, ein deutlich besseres PFS aufwiesen (median noch nicht erreicht versus 10 Monate). Die ORR nach RECIST lag jedoch nur bei 4 % (partielle Remission $n=2$), was in Anbetracht der vorliegenden Daten bei den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren eher ernüchternd erscheint, insbesondere da nur ein einziger Patient im Kollektiv zuvor eine systemische Therapie erhalten hatte. Die Autoren betonen jedoch, dass 50 % der Patienten von einem ebenfalls in der Studie erhobenen symptomatischen Benefit berichteten. Etwas ältere Daten wurden 2007 von Iten et al. publiziert [22]. In diese Phase-II-Studie wurden 31 Patienten in einem Rekrutierungszeitraum von fast 10 Jahren (1997–2006) eingeschlossen. Die biochemische Responderate in diesem Kollektiv war mit 29 % vergleichbar mit der rezenten Fallserie. Das mediane OS war mit 10,8 versus 74,5 Monaten ($p=0,02$) bei Patienten mit (biochemischem) Response auf die Therapie verlängert. Als Therapeutikum wurde in dieser Studie 90-Yttrium-markiertes DOTATOC eingesetzt.

Ein weiteres nuklearmedizinisches Konzept ist unter anderem die radioaktive Markierung von CEA, wodurch nach vorheriger Verabreichung von anti-CEA/anti-DPTA-Indium-rekombinierten bispezifischen Antikörpern

und angeschlossener 131I-Therapie in 29 Hochrisikopatienten ein signifikant verlängertes OS erreicht werden konnte versus einer nicht behandelten Kontrollgruppe (medianes OS 110 versus 61 Monate, $p=0,030$) [23]. Zu dieser Strategie fehlen jedoch Folgedaten, und in Anbetracht der mittlerweile großen Erfahrung mit SSR-gerichteter PRRT bei neuroendokrinen Neoplasien ist dieses Konzept deutlich praxisrelevanter und kann in einzelnen Fällen als Salvage-Therapie in Betracht gezogen werden.

Ongoing Clinical Trials und neue Therapiekonzepte

Tyrosinkinaseinhibitoren und beyond

Neben Cabozantinib, Vandetanib und Selpercatinib sind in den letzten Jahren noch etliche weitere bei anderen Tumorentitäten etablierte TKIs untersucht worden, wobei insbesondere Sorafenib, Lenvatinib, Pazopanib und Sunitinib, welche beim PTC/FTC und bei extrathyreoidalen neuroendokrinen Tumoren angewendet werden, sowie Motesanib und Imatinib positive Ergebnisse zeigten, jedoch auf keine Phase-III-Daten zurückgreifen können. Ein weiteres „target of interest“ wäre wie eingangs erwähnt der RAS-Pathway, jedoch gilt RAS an sich als schwer „drugable“, und der in der Entwicklung am weitesten fortgeschrittene RAS-Inhibitor betrifft die KRAS-G12C-Mutation, die beim MTC nur äußerst selten auftritt und somit kein sehr vielversprechendes Target darstellt [24]. Andere Substanzen, die im weiteren Sinne in die Interaktion von RET mit Tumorsuppressorgen und dem RAS/RAF/MEK/ERK-Pathway involviert sind, befinden sich noch in frühen Entwicklungsstadien, weiters werden auch PI3K/AKT/MTOR-Pathway-gerichtete Medikamente evaluiert, wobei auch Everolimus und Derivate in Betracht gezogen werden [25].

Immuntherapie

Auch wenn sich erst wenige Arbeitsgruppen mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben, scheint es, als wäre das

MTC ein Tumor mit wenig T-Zell-Infiltration und de facto absenter PD-L1-Expression [26]. Dementsprechend gibt es derzeit auch noch keine nennenswerten Daten zur Therapie mit PD-1/PD-L1-gerichteten Checkpointinhibitoren beim MTC, es sind jedoch Studien offen, und insbesondere eine Kombination aus TKI und Checkpointinhibitor – ein Konzept, das zunehmend in der Immunonkologie angewandt wird – könnte in diesem Kontext von Interesse sein. Erste Erfahrungen gibt es zur Tumorstimulation mittels dendritischer Zellen auf Basis von Stimulation durch CEA/Calcitonin oder durch individuelle Tumorzelllysate aus dem chirurgischen Präparat.

Fazit

Das fortgeschrittene MTC ist eine seltene Erkrankung mit nur eingeschränkten systemischen Therapiemöglichkeiten, und während mit den RET-Inhibitoren nun eine neue zielgerichtete Therapie Einzug in die klinische Routine hält, die für einen nennenswerten Teil der Patienten in Frage kommt, spielen andere moderne Strategien wie die Immuntherapie nur eine untergeordnete Rolle. Offene Fragen umfassen neben dem Vorgehen bei Progress unter dem ErstlinientKI und der Rolle der personalisierten Medizin insbesondere die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für einen Behandlung, da oftmals auch ohne Therapie eine längerfristige stabile oder asymptotische Erkrankung im metastasierten Setting vorliegen kann. Ein häufig eingesetzter Parameter in diesem Kontext ist die Verdoppelungszeit des Calcitonins und/oder von CEA, die die Krankheitsdynamik gut widerspiegelt. Erschwerend kommt hinzu, dass die Einschlusskriterien in den klinischen Studien sehr inhomogen sind, was einen „head-to-head“-Vergleich einzelner Substanzen de facto unmöglich macht.

Neben den in diesem Artikel abgehandelten Therapieoptionen spielt auch die konventionelle externe Strahlentherapie eine Rolle in der palliativen Therapie und kann zum Beispiel bei schmerzhaften Knochen- oder Lymphknotenmetastasen Symptomlinderung und Krankheitskontrolle erbringen, so-

Abb. 1 ◀ Das Management des fortgeschrittenen MTC erfordert ein multidisziplinäres Setting

dass einer multimodalen Versorgung und Therapieentscheidung im Rahmen von Tumorboards mit Beteiligung der medizinischen Onkologie, Strahlentherapie, Chirurgie und auch Nuklearmedizin, Pathologie und Endokrinologie eine hohe Bedeutung im individuellen Management zuteilwird (▣ **Abb. 1**). Abschließend möchten wir noch auf die rezent publizierte ESMO-Leitlinie verweisen [6].

Korrespondenzadresse

PD DDr. Barbara Kieseewetter

Klinische Abteilung für Onkologie, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
barbara.kieseewetter@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Kieseewetter und M. Raderer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C (2016) Thyroid cancer. *Lancet* 388(10061):2783–2795. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
2. Statistik Austria (2020) Webpräsenz. www.statistik.at. Zugriffen: 01.09.2020.
3. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H (2008) Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 13(5):539–547. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0239>
4. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D (2019) Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma—review of current guidelines. *Curr Oncol* 26(5):338–344. <https://doi.org/10.3747/co.26.5539>
5. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF (2005) Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6077–6084. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0044>
6. Filetti S, Durante C, Hartl D et al (2019) Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30(12):1856–1883 (Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2008, last update September 2019. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7):vii110–vii119)
7. Ceolin L, Duval M, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL (2019) Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer* 26(9):R499–R518. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0574>
8. Romei C, Ciampi R, Casella F, Tacito A, Torregrossa L, Ugolini C, Basolo F, Materazzi G, Vitti P, Elisei R (2018) RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9(11):9875–9884. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986>
9. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, Cirello V, Bottici V, Marconcini G, Rosa PM, Borrello MG, Basolo F, Ugolini C, Materazzi G, Pinchera A, Elisei R (2013) Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 23(1):50–57. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0207>
10. Roman S, Lin R, Sosa JA (2006) Prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 107(9):2134–2142
11. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ (2012) Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30(2):134–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040>
12. Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R, Haddad R, Hauch O, Jarzab B, Robinson B, Colzani R, Foster M, Weiss R, Schlumberger M (2020) Efficacy and safety of vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer: post hoc analysis from the ZETA trial. *J Clin Oncol* 38(24):2773–2781. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02790>
13. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al (2013) Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31(29):3639–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659>
14. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al (2017) Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28(11):2813–2819. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479>
15. Hadoux J, Schlumberger M (2017) Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 31(3):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.009>
16. Marchand L, Nozières C, Walter T, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, Joly MO, Lapras V, Bournaud C, Borson-Chazot F (2016) Combination chemotherapy with 5-fluorouracil and dacarbazine in advanced medullary thyroid cancer, a possible alternative? *Acta Oncol* 55(8):1064–1066. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1157264>
17. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M (2000) Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). Br J Cancer* 83(6):715–718. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1314>

18. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al (2020) Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 383(9):825–835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>
19. Taylor MH, Gainor JF, Hu MIN et al (2019) Activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-altered thyroid cancers. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):6018–6018
20. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Howe JR (2014) Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 120(21):3287–3301. <https://doi.org/10.1002/cncr.28858>
21. Parghane RV, Naik C, Talole S, Desmukh A, Chaukar D, Banerjee S, Basu S (2020) Clinical utility of 177Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity. *Head Neck* 42(3):401–416. <https://doi.org/10.1002/hed.26024>
22. Iten F, Müller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Mäcke HR, Müller-Brand J, Walter MA (2007) Response to ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 13(22):6696. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0935>
23. Chatal J-F, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, Rohmer V, Chang CH, Sharkey RM, Goldenberg DM, Barbet J; French Endocrine Tumor Group (2006) Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French endocrine tumor group. *J Clin Oncol* 24(11):1705–1711. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4917>
24. Nelkin B (2017) Recent advances in the biology and therapy of medullary thyroid carcinoma. *F1000Res* 6:2184–2184. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12645.1>
25. Giunti S, Antonelli A, Amorosi A, Santarpia L (2013) Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol* 2013:803171. <https://doi.org/10.1155/2013/803171>
26. French JD (2020) Immunotherapy for advanced thyroid cancers — rationale, current advances and future strategies. *Nat Rev Endocrinol*. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0398-9>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Schutzproteine gegen Nervenschädigung bei Diabetes

Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Heidelberg erforschen molekulare Mechanismen der diabetischen Neuropathie, die zu chronischen Schmerzen und der Entwicklung eines diabetischen Fußes führen kann.

Bei der Entwicklung von Diabetes-Spät-schäden wie Neuropathie mit chronischen Schmerzen und diabetischem Fuß spielen sogenannte SUMO-Proteine (engl. Small Ubiquitin-related Modifier) eine entscheidende Rolle. Dies berichten Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Heidelberg aktuell in der Fachzeitschrift „Neuron“ nach Studien im Mausmodell und an Patientenproben. Die Arbeiten profitierten von der Expertise zweier Heidelberger Sonderforschungsbereiche zur Erforschung von Diabetes-Spät-schäden.

Bei etwa einem Fünftel aller Diabetes-Patienten kommt es zu Spätfolgen wie diabetischer Neuropathie, bei der Nervenzellen außerhalb von Gehirn und Rückenmark geschädigt werden. Als Ursache gelten Störungen des Nervenzellstoffwechsels, die zur Ablagerung von schädlichen Stoffwechselprodukten und oxidativem Stress im Nervengewebe führen. Nachdem bisher keine ursächliche Therapie zur Verfügung steht, bleibt den Patienten nur die Schmerzbehandlung. Nun zeigte die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Rohini Kuner, geschäftsführende Direktorin des Pharmakologischen Instituts der Medizinischen Fakultät Heidelberg, dass die Bindung von SUMO-Proteinen an Stoffwechselenzyme vor diabetischer Neuropathie schützt. Kommt es zur Verringerung der SUMO-Proteine in den Nervenzellen, hat dies Nervenschäden zur Folge. „Unsere Arbeiten liefern wichtige Grundlagen zu den molekularen Mechanismen, die der diabetischen Neuropathie zugrunde liegen“, sagt Prof. Dr. Rohini Kuner. Die Forscher schlossen aus ihren Untersuchungen, dass eine verringerte SUMO-Bindung an Stoffwechselenzymen zur Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte und damit zur Schädigung peripherer Nerven führt. Das Projekt zur Schutzwirkung der SUMO-Proteine ist Teil des Heidelberger Sonderforschungsbereichs (SFB) 1118 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der von Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Nawroth, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie des Universitätsklinikums Heidelberg, geleitet wird. Darüber hinaus beschäftigt sich die Gruppe um Prof. Dr.

Rohini Kuner mit der Frage, wie die Schmerzwahrnehmung bei diabetischer Neuropathie beeinflusst ist. So konnten die Forscher zeigen, dass der Verlust von SUMO-Proteinen die Aktivität wichtiger Ionen-Kanäle (TRPV1) in Nervenzellmembranen verändert und die Verarbeitung von Schmerz- und Hitzereizen verändert. Dies führt beim Fortschreiten der diabetischen Neuropathie zu chronischem Schmerz. Die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe tragen wesentlich zur Erforschung chronischer Schmerzen bei Diabetes bei und stützen den von Frau Prof. Dr. Rohini Kuner geleiteten SFB 1158 „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz“.

„Ohne die Kooperation zweier Heidelberger Sonderforschungsbereiche, einmal mit der Expertise Schmerz und einmal mit der Expertise Stoffwechsel, wären diese Erkenntnisse nicht möglich gewesen. Hier zeigt sich deutlich, wie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung Synergien entstehen können, die letztlich dem Patienten zugutekommen sollen“, sagt Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Nawroth. Die Untersuchungen wurden anhand von Mausmodellen und Patientenproben erarbeitet. Die Heidelberger Forscher wollen weitere Arbeiten anschließen, um die Erkenntnisse für eine mögliche therapeutische Anwendung zu entwickeln. Hierzu soll untersucht werden, ob die Veränderung der SUMO-Modifikation vom Blutzuckerspiegel abhängt, und mit welchen Substanzen speziell die Schutzwirkung der SUMO-Proteine wiederhergestellt werden kann, um Spätfolgen der Diabeteserkrankung von der Ursache her entgegen wirken zu können.

Originalpublikation:

Agarwal et al. SUMOylation of metabolic enzymes and ion channels in sensory neurons protects against metabolic dysfunction, neuropathy and sensory loss in diabetes, *Neuron*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.037>

Quelle: www.klinikum.uni-heidelberg.de