

Einsatz von Multikinaseinhibitoren für die Therapie von Schilddrüsenkarzinomen

*Autoren: Prof. Dr. med. Matthias Schott
Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie
Universitätsklinikum Düsseldorf*

*Prof. Dr. med. Torsten Kuwert
Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik
Universitätsklinikum Erlangen*

Einleitung

Circa 95 % der Schilddrüsenkarzinome sind differenzierte Schilddrüsenkarzinome (papilläre und follikuläre Karzinome). Die Standardtherapie für diese Karzinomarten sind im Regelfall die totale Thyreoidektomie mit nachfolgender Radiojodtherapie. Bei Auftreten von Fernmetastasen liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 25-40%. Insbesondere problematisch stellt sich dann die fehlende Radiojodspeicherung dar. Chemotherapien mit z. B. Doxorubicin zeigen ein insgesamt niedriges Ansprechen. Molekular zielgerichtete Therapien stellen eine mögliche Alternative dar. Zu diesen Substanzen gehören z. B. Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib, XL184, Pazopanib und andere. Die aktuelle Studienlage zu diesen Substanzen kann wie folgt zusammengefasst werden.

Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Multikinaseinhibitor, der unter anderem beim metastasierten Nierenzellkarzinom und beim hepatozellulären Karzinom eingesetzt wird. Es wurden bisher 3 Phase-II-Studien und 1 Phase-III-Studie (DECISION-Trial) bei Patienten mit fortgeschrittenen radiojodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinomen durchgeführt. Die Daten können wie folgt zusammengefasst werden: In einer ersten Studie wurde bei 15 % der Patienten ein partielles Ansprechen gesehen (1). Bei 56 % der Patienten kam es zu einer Tumorstabilisierung. Vergleichbare Resultate zeigten sich auch in einer zweiten Studie mit einer partiellen Remission in 23 % der

Fälle und einer Tumorstabilisierung in 53 % der Fälle (Ansprechdauer 18-84 Wochen) (2). Patienten mit Knochenmetastasen hatten ein niedrigeres progressionsfreies Überleben gegenüber Patienten mit Knochenmetastasen. Die Phase-III-Studie wurde bisher noch nicht veröffentlicht. Die Daten wurden jedoch auf dem Europäischen Schilddrüsenkongress (ETA) 2013 vorgestellt. Es zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Verum-Gruppe (10,8 Monate) gegenüber der Placebo-Gruppe (5,8 Monate).

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Datenlage zur Effektivität von Sorafenib weniger umfangreich. In einer Studie mit 16 Patienten zeigte sich ein partielles Ansprechen bei 6 % der Patienten und eine Tumorstabilisierung bei 87 % der Patienten (3).

Die Standarddosis beträgt meistens 2 x 400 mg Sorafenib pro Tag. Häufig kommt es auch zu Nebenwirkungen mit einem z. B. Hand-Fuß-Syndrom, Müdigkeit, Hypertonie, Diarrhoen, Exanthem und anderen Symptomen.

Für die Therapie des progredienten medullären Schilddrüsenkarzinoms mit Sorafenib war eine Placebo-kontrollierte, prospektive Multicenterstudie mit verschiedenen teilnehmenden Zentren in Deutschland geplant (SUMMIT-Studie). Aufgrund einer zur geringen Rekrutierungszahl wurde diese Studie jedoch abgebrochen.

Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler Multikinaseinhibitor, der z. B. beim metastasierten Nierenzellkarzinom als auch bei GIST-Tumoren eingesetzt wird. In einer Phase-II-Studien zeigte sich ein partielles Ansprechen in 13% der Fälle und eine Stabilisierung der Erkrankung in 68% der Fälle (4). In einer weiteren Studie wiesen 2 von 12 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Tumorstabilisierung bzw. ein partielles Ansprechen auf (5). In einer dritten Phase II-Studie wurden 35 Patienten mit Sunitinib behandelt, was bei 3% der Patienten zu einem kompletten Ansprechen, bei 28% zu einem partiellen Ansprechen und bei 46% zu einer Tumorstabilisierung führte, wobei hier auch 7 Patienten mit medullären Schilddrüsenkarzinomen eingeschlossen wurden (50% partielles Ansprechen). Häufige Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Diarrhoen, Hand-Fuß-Syndrom, Neutropenie und Hypertonie.

Vandetanib

Für das Vandetanib, ebenfalls ein Multikinaseinhibitor, liegen umfangreiche Daten zum fortgeschrittenen, progredienten medullären Schilddrüsenkarzinom vor. In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden insgesamt 331 Patienten eingeschlossen (mit einer 2:1 Randomisierung). Das progressionsfreie Überleben in der mit Vandetanib therapierten Gruppe konnten deutlich gesteigert werden. Ein statistisch besseres Ansprechen wurde bei Patienten mit hereditärem medullären Schilddrüsenkarzinom bzw. einer somatischen (spontanen) RET-Protoonkogen-Mutation (M918T) verzeichnet (6). Das Ansprechen (partielle Remission und Tumorstabilisierung) in der Gruppe der Patienten mit Mutationsnachweis lag bei 54,5 % gegenüber 30,9 % bei Patienten ohne Mutationsnachweis. Es muss hinzugefügt werden, dass das Gesamtüberleben in beiden Therapiegruppen (Vandetanib und Placebo) weitgehend identisch war. Dies ist möglicherweise auf das *cross over*-Design zurückzuführen, d. h. das Placebo-therapierte Patienten nach Tumorprogress das Verum-Präparat (Vandetanib) erhielten. Das Präparat wurde mittlerweile von der europäischen Gesundheitsbehörde für die Therapie des symptomatischen und progredienten medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen (Handelname: Caprelsa). Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass das *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) aufgrund fehlender Subgruppenanalysen bisher keinen zusätzlichen Nutzen für Patienten mit MTC erkennen konnte. Der gemeinsame Bundesausschuss hat jedoch die Verringerung der Schmerzsymptomatik als Zusatznutzen anerkannt.

Cabozantinib (XL 184)

Eine weitere vielversprechende Substanz für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist der Multikinaseinhibitor Cabozantinib (XL 184; voraussichtlicher Handelsname Cometriq). In einer Phase-II-Studie wurden 37 Patienten mit medullären Schilddrüsenkarzinomen eingeschlossen (7). Bei 10 von 35 Patienten kam es zu einer partiellen Remission, bei 41 % der Patienten konnte eine Tumorstabilisierung erreicht werden. Mittlerweile wurde auf eine Phase-III-Studie veröffentlicht. Es zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe.

Mit einer Zulassung des Medikaments für das (progrediente) medulläre Schilddrüsenkarzinom ist im Frühjahr / Sommer 2014 zu rechnen.

Pazopanib

Für die Substanz Pazopanib liegt eine Phase-II-Studie mit 39 Patienten mit fortgeschrittenem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom vor. Bei 49 % der Patienten war ein partielles Ansprechen nachweisbar (8). Bei 40 % der Patienten kam es zu einer verstärkten Übelkeit, Müdigkeit, Diarrhoen und eine Hypopigmentierung der Haut.

Weitere Multikinaseinhibitoren

Neben den oben genannten Multikinaseinhibitoren werden derzeit noch andere Kinaseinhibitoren getestet wie z. B. E7080, Axitinib sowie in Planung die Substanz BIBP1120 (Vargatef) für die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Zusammenfassung

Radiojod-refraktäre und medulläre Schilddrüsenkarzinome zeigen nur ein geringes Ansprechen auf konventionelle Chemotherapien. Multikinaseinhibitoren sind alternative und vielversprechende Substanzen für die Therapie dieser Karzinome. Sorafenib führt beim Radiojod-refraktären zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Für das progrediente und symptomatische medulläre Schilddrüsenkarzinom ist mittlerweile Vandetanib (Caprelsa) zugelassen. Die Zulassung von Cabozantinib (Cometriq) für die Therapie des MTC wird in den kommenden Monaten erwartet. Die genannten Substanzen sind jedoch auch mit Nebenwirkungen vergesellschaftet.

Reference List

1. Kloos,R.T., Ringel,M.D., Knopp,M.V., Hall,N.C., King,M., Stevens,R., Liang,J., Wakely,P.E., Jr., Vasko,V.V., Saji,M., Rittenberry,J., Wei,L., Arbogast,D., Collamore,M., Wright,J.J., Grever,M., and Shah,M.H., Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J.Clin.Oncol.* **27**, 1675-1684, 2009.

2. Gupta-Abramson, V., Troxel, A.B., Nellore, A., Puttaswamy, K., Redlinger, M., Ransone, K., Mandel, S.J., Flaherty, K.T., Loevner, L.A., O'Dwyer, P.J., and Brose, M.S., Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J.Clin.Oncol.* **26**, 4714-4719, 2008.
3. Lam, E.T., Ringel, M.D., Kloos, R.T., Prior, T.W., Knopp, M.V., Liang, J., Sammet, S., Hall, N.C., Wakely, P.E., Jr., Vasko, V.V., Saji, M., Snyder, P.J., Wei, L., Arbogast, D., Collamore, M., Wright, J.J., Moley, J.F., Villalona-Calero, M.A., and Shah, M.H., Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J.Clin.Oncol.* **28**, 2323-2330, 2010.
4. Choong, N.W., Kozloff, M., Taber, D., Hu, H.S., Wade, J., III, Ivy, P., Karrison, T.G., Dekker, A., Vokes, E.E., and Cohen, E.E., Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs* **28**, 677-683, 2010.
5. Ravaud, A., de la, F.C., Asselineau, J., Delord, J.P., Do, C.C., Niccoli, P., Rodien, P., Klein, M., and Catargi, B., Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist.* **15**, 212-213, 2010.
6. Wells, S.A., Jr., Robinson, B.G., Gagel, R.F., Dralle, H., Fagin, J.A., Santoro, M., Baudin, E., Elisei, R., Jarzab, B., Vasselli, J.R., Read, J., Langmuir, P., Ryan, A.J., and Schlumberger, M.J., Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J.Clin.Oncol.* **30**, 134-141, 2012.
7. Kurzrock, R., Sherman, S.I., Ball, D.W., Forastiere, A.A., Cohen, R.B., Mehra, R., Pfister, D.G., Cohen, E.E., Janisch, L., Nauling, F., Hong, D.S., Ng, C.S., Ye, L., Gagel, R.F., Frye, J., Muller, T., Ratain, M.J., and Salgia, R., Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J.Clin.Oncol.* **29**, 2660-2666, 2011.
8. Bible, K.C., Suman, V.J., Molina, J.R., Smallridge, R.C., Maples, W.J., Menefee, M.E., Rubin, J., Sideras, K., Morris, J.C., III, McIver, B., Burton, J.K., Webster, K.P., Bieber, C., Traynor, A.M., Flynn, P.J., Goh, B.C., Tang, H., Ivy, S.P., and Erlichman, C., Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* **11**, 962-972, 2010.