

Therapie von Schilddrüsenkarzinomen mit Multikinaseinhibitoren

Dr. med. Matthias Wepler, Nürnberg

Einleitung

Etwa 95% aller Karzinome der Schilddrüse sind aufgrund des feingeweblichen Aufbaus sogenannte differenzierte Karzinome. Diese differenzierten Karzinome werden aufgrund der Zellanordnung unterschieden in papilläre oder follikuläre Karzinome. Die Standardbehandlung dieser Karzinome besteht in der vollständigen operativen Entfernung der Schilddrüse (totale Thyreoidektomie), eventuell einschließlich Lymphknotenentfernung im Halsbereich, der Radiojodtherapie mit J-131 zur Beseitigung von verbliebenem Schilddrüsengewebe und anschließenden lebenslangen Schilddrüsenhormongabe. In den meisten Fällen wird hiermit das Schilddrüsenkarzinom praktisch geheilt mit 10-Jahresüberlebensraten von über 90%. Demgegenüber haben Patienten mit Fernmetastasen, insbesondere falls diese keine Speicherung von Radiojod zeigen, eine wesentlich schlechtere Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 2,5 – 3,5 Jahren.

In der Ausgabe 1-2014 haben Schott und Kuwert die Möglichkeiten der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen mit Multikinaseinhibitoren dargestellt. Seither haben sich hinsichtlich der Behandlung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen hierzu neue Entwicklungen ergeben, über die im Folgenden berichtet wird. Schilddrüsenkarzinome mit anderen feingeweblichen Merkmalen oder Karzinome der C-Zellen (sogenannte medulläre Karzinome) werden in diese Darstellung nicht mit einbezogen.

Sorafenib

Im Mai 2014 erhielt Sorafenib (Nexavar®) die europäische Zulassung zur Behandlung von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die nicht mehr auf eine Radiojodtherapie ansprechen (Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome). Grundlage hierfür waren die Ergebnisse der sogenannten DECISION-Studie, einer placebokontrollierten Studie mit insgesamt 417 Patienten, die alle vor der Studie ein Fortschreiten des Schilddrüsenkarzinoms aufwiesen.

In dieser Studie konnte erstmals ein eindeutiger Vorteil für die mit Sorafenib behandelten gegenüber unbehandelten Patienten bestätigt werden: Das progressionsfreie Überleben (Überleben ohne erkennbares Fortschreiten der Erkrankung) wurde mit 10,8 statt 5,8 Monaten fast verdoppelt. Für das Gesamtüberleben der Patienten wurde bei einer Verlängerung des Beobachtungszeitraumes eine Tendenz zur Verbesserung festgestellt, für einen statistisch verwertbaren Unterschied war die Beobachtungszeit jedoch nicht ausreichend.

Lenvatinib

Auf der Basis der sogenannten SELECT-Studie erhielt im Mai 2015 der Multikinaseinhibitor Lenvatinib (Lenvima®) ebenfalls die europäische Zulassung zur Behandlung von Patienten mit differenzierten radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen. Bei der SELECT-Studie wurden insgesamt 392 Patienten mit fortschreitendem Schilddrüsenkarzinom mit oder ohne Lenvatinib-Therapie verglichen. Es fand sich in diesem Fall eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens auf 18,3 Monate gegenüber 3,6 Monaten bei unbehandelten Patienten. Dies galt auch für Patienten, die bereits mit einem anderen Multikinaseinhibitor vorbehandelt waren und dennoch ein Fortschreiten der Tumorerkrankung aufwiesen (15,1 bzw. 3,6 Monate). Für die Beurteilung eines Unterschiedes der Gesamtüberlebenszeit war auch in diesem Fall der Beobachtungszeitraum nicht lang genug.

Nebenwirkungen

Bei beiden Substanzen zeigten sich jedoch in vielen Fällen auch Nebenwirkungen unterschiedlicher Art.

Unter Sorafenib waren die insgesamt häufigsten Nebenwirkungen die Hand-Fuß-Hautreaktion, Diarrhoe, Haarausfall, allgemeine Schwäche („Fatigue“), Gewichtsverlust und arterielle Hypertonie. Unter den schwerwiegenden Nebenwirkungen steht die Hand-Fuß-Hautreaktion ganz im Vordergrund, wesentlich seltener traten Hypertonie sowie Gewichtsverlust und Fatigue auf.

Bei Lenvatinib war die häufigste Nebenwirkung die arterielle Hypertonie, außerdem traten insbesondere Diarrhoe, Fatigue, Gewichtsverlust und Übelkeit auf. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen waren in erster Linie die Hypertonie, deutlich seltener Proteinurie, Gewichtsverlust und Fatigue.

Zur Behandlung der Nebenwirkungen waren die entsprechenden symptomatischen Maßnahmen wie Hautpflege bei Hand-Fuß-Hautreaktion oder medikamentöse Therapie der Hypertonie notwendig. Zusätzlich musste die Behandlung mit Sorafenib bzw. Lenvatinib häufig in der Dosis reduziert oder unterbrochen werden. Ein Abbruch der Therapie war bei Sorafenib in 18,8 %, bei Lenvatinib in 14,2 % der Fälle notwendig.

In der folgenden Tabelle werden die wesentlichen Ergebnisse der beiden Studien gegenübergestellt:

	Sorafenib	Lenvatinib
Patientenanzahl	417	392
Progressionsfreies Überleben behandelter / unbehandelter Patienten	10,8 / 5,8 Monate	18,3 / 3,6 Monate
Notwendige Dosisminderung	64,3%	67,8%
Notwendige Dosisunterbrechung	66,2%	82,4%
Notwendiger Behandlungsabbruch	18,8%	14,2%
Häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen	Hand-Fuß-Haut-Reaktion: 20,3% Arterielle Hypertonie: 9,7% Durchfall: 5,8% „Fatigue“: 5,8% Gewichtsverlust: 5,8%	Arterielle Hypertonie: 41,8% Proteinurie: 10% Durchfall: 8,0% Gewichtsverlust: 9,6% „Fatigue“: 4,6%

Zusammenfassung

Sorafenib (Nexavar®) und Lenvatinib (Lenvima®) sind neue Therapieoptionen in der Behandlung des radiojodrefraktären differenzierten SD-Carcinoms. Mit der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besteht bei beiden Substanzen ein gesicherter Nutzen der Therapie, wenngleich ein Vorteil für die Gesamtüberlebenszeit oder eine komplette Remission der Erkrankung bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Diesem Nutzen der Therapie steht der Nachteil des Nebenwirkungsrisikos entgegen.

Zur Abwägung der Therapieindikation wurde kürzlich ein Konsensusstatement eines österreichischen Expertengremiums von Chirurgen, internistischen Onkologen und Nuklearmedizinern veröffentlicht, das sich zwar auf die Behandlung mit Sorafenib bezieht, dessen Schlussfolgerungen jedoch auch für die Behandlung mit Lenvatinib herangezogen werden können.

Vor der Behandlung mit einem Multikinaseinhibitor muss zunächst eindeutig der klinische Nutzen einer erneuten Radiojodtherapie ausgeschlossen werden, die fehlende Radiojodaufnahme einzelner Läsionen ist nicht ausreichend. Außerdem ist die Notwendigkeit der Therapie abhängig vom Ausmaß der Krankheitsprogredienz und insbesondere vom Vorliegen krankheitsbedingter schwerwiegender Symptome. Selbstverständlich muss eine ursächliche Behandlungsmöglichkeit der Beschwerden, beispielsweise Operation oder Bestrahlung bei Schmerzen durch einzelne Knochenmetastasen, immer ausgeschlossen sein.