

Eine eigene Entität

# Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) bildet eine eigene Entität innerhalb der bösartigen Neoplasien der Schilddrüse. Neben den weit häufiger vorkommenden papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen ist das MTC insofern einzigartig, als es aus den C-Zellen (Calcitonin-bildende Zellen) entsteht und somit eine eigene Entität darstellt mit entsprechend unterschiedlichen Therapieansätzen.



Dr. med. Marco Siano  
St. Gallen



Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) est une entité propre au sein des néoplasmes malins de la thyroïde. En plus des carcinomes papillaires ou folliculaires de la thyroïde beaucoup plus communs, le MTC est unique en ce qu'il est formé à partir des cellules-C (cellules productrices de calcitonine) et représente donc une entité distincte et par conséquent des approches thérapeutiques différentes.

Die C-Zellen entstammen phylogenetisch der Neuralleiste, genauer der Glandula ultimobranchialis und gehören zum APUD System (Amine-Precursor-Uptake-and-Decarboxylation System) und somit zu den para-follikulären Zellen. Diverse Hormone werden darin gebildet. Die C-Zellen produzieren Calcitonin. Stimuliert über Kalzium-Rezeptoren gefolgt von einer intrazellulären Signaltransduktion wird Calcitonin über Vesikel freigesetzt und greift so direkt in den Kalzium-Phosphat-Haushalt ein. Calcitonin reguliert den Kalziumspiegel über eine Osteoklasten-Hemmung und eine verminderte Resorption im Verdauungstrakt.

Das MTC produziert unkontrolliert Calcitonin, dessen Folgen im klinischen Alltag zur Diagnosestellung führen und als Tumormarker dient. Neben einem erhöhten CEA (Carcino-embryonic antigen) hat die Erhöhung des Calcitonin-Spiegels auch eine prognostische Bedeutung.

Die Primärtherapie des MTC ist weiterhin die chirurgische Resektion des gesamten Tumorgewebes, was meist eine totale Thyreoidektomie mit Lymphonodektomie des zentralen Kompartiments bedeutet. Die Rezidivchirurgie hat einen hohen Stellenwert und sollte wenn immer möglich durchgeführt werden. Inoperable, non in sano oder nicht resezierbare Tumorstadien sollten bezüglich einer Radiotherapie evaluiert werden. Die Radiotherapie dient der lokalen Kontrolle und zur Symptomlinderung, verbessert jedoch nicht das Gesamtüberleben. Ist keine kurative lokale Therapie möglich oder bei Vorliegen eines metastasierten Stadiums sollte eine medikamentöse Systembehandlung diskutiert werden.

Aktualität hat das MTC in den letzten Monaten durch die auch in der Schweiz zugelassene, neue, zielgerichtete Therapiemöglichkeit bei fortgeschrittenen Stadien mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) Vandetanib (Caprelsa®) erhalten (1). Neue TKI's sind in klinischer Evaluation und werden, wie man auch am diesjährigen ASCO Kongress in Chicago konstatieren konnte, bald auf den Markt kommen.

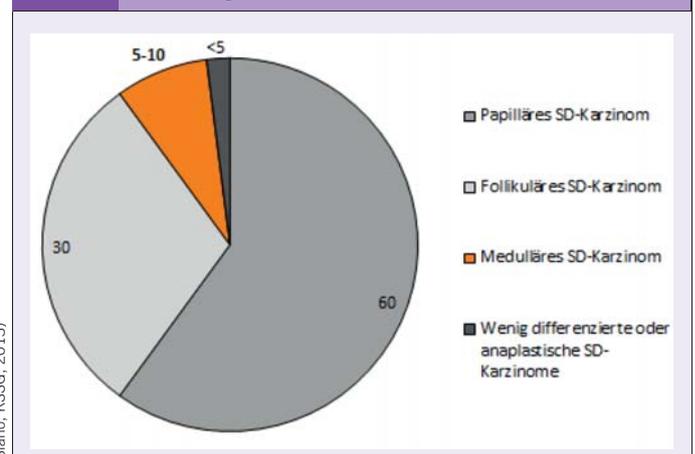
Die bis anhin eingesetzten Systemtherapien mit klassischen Chemotherapeutika (Anthrazykline in Kombination oder als Monotherapie) zeigen nur eine moderate Wirkung. Gute Ansprechraten oder eine signifikante Überlebensverbesserung konnten nicht gezeigt werden.

In diesem Artikel möchten wir Pathomechanismen des MTC erläutern, die Wirkungsweise und die aktuellen Daten zu den wichtigen, neuen TKI's beim MTC zusammenfassen sowie die Patienten identifizieren, welche für eine Therapie qualifizieren.

## Pathomechanismus und relevante Mutationen bei MTC

Im Gegensatz zu den weit häufiger vorkommenden papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen spielen die C-Zellen und somit auch die dem MTC zugrunde liegenden Ursprungszellen keine Rolle in Bezug auf die Thyroidhormon-Produktion und somit auf die damit verbundene Jod-Aufnahme. C-Zellen nehmen kein Jod auf was zur Folge hat, dass die wirksamste Systemtherapie bei Schilddrüsenkarzinomen welche mit einer hohen Kurationsrate einhergeht, nämlich die Radio-Jodbehandlung beim MTC keine Anwendung findet. Die therapeutischen Möglichkeiten sind bei rezidierten und metastasierten MTC somit limitiert. Um die Wirkungsweise der neuen, zielgerichteten Therapien nachvollziehen zu

ABB. 1 Verteilung der Schilddrüsenkarzinome (in%)



(Siano, KSSG, 2013)

Mittlere Hemmkonzentrationen für Vandetanib am jeweiligen Rezeptor	
Kinase	IC <sub>50</sub> (µM)
VEGFR-2 (KDR)	0.04
VEGFR-3 (Fit-4)	0.11
RET	0.13
EGFR	0.50
VEGFR-1 (Fit-1), PDGFR-β, Tie-2, FGFR1	>1

(Slano, KSSG, 2013)

können, ist das Verständnis des zu Grunde liegenden Pathomechanismus unabdingbar.

Beim MTC wird zwischen einer sporadischen und einer familiären Form unterschieden. Die familiäre Form tritt häufig in Verbindung mit einem Multiplen Endokrine Neoplasie-Syndrom (MEN-2a und 2b) oder einem Familiären MTC-Syndrom (FMTC) auf. Dabei kann in nahezu allen Fällen das Vorkommen einer RET Mutation nachgewiesen werden. Genetische Exon-Sequenzierungsanalysen bei sporadisch vorkommenden MTC zeigen ein gehäuftes Vorkommen von dominanten und sich gegenseitig ausschliessenden Treibermutationen am RET und RAS Gen (HRAS und KRAS). Zudem können auch seltener vorkommende somatische Mutationen identifiziert werden (2). Die RET Mutation kann je nach Literatur in 40–50% der sporadischen MTC nachgewiesen werden. In 85% der Fälle handelt es sich hierbei um eine M918T Mutation, die mit einer schlechteren Prognose einhergeht im Vergleich zu anderen Mutationen. Der RET Rezeptor und seine intrazelluläre Domäne die RET Kinase aktivieren diverse Pathways welche für die Zell-Proliferation, Differenzierung und Apoptose verantwortlich sind (MAPK, PI3K-AKT). Die RET Mutation kann einerseits aktive RET-Tyrosin-Kinasen bilden (gain of function mutation) oder eine verminderte Spezifität der TK für ihr Substrat nach sich ziehen (3).

Somit bildet RET ein attraktives Target für eine zielgerichtete Therapie beim MTC. Neben RET sind andere Rezeptoren und die entsprechenden intrazellulären Kinasen in der Tumorgenese des MTC massgeblich beteiligt. Darunter sind zu nennen: VEGFR, EGFR und MET.

## Neue Tyrosin-Kinase-Inhibitoren

### Welche Patienten qualifizieren für eine Behandlung?

Symptomatische Patienten unabhängig von ihrer Tumormass sowie Patienten mit Tumorerkrankungen welche im Durchmesser grösser als 2cm sind und eine Wachstumsrate von mehr als 20% im Durchmesser pro Jahr an den Tag legen und nicht chirurgisch oder radiotherapeutisch angegangen werden können, sollen für eine TKI Behandlung evaluiert werden (ATA Guidelines, American Thyroid Association). Die Guidelines der ETA (European Thyroid Association) berücksichtigen neben der Symptomatik des Patienten ebenfalls die Tumormass und die Tumordynamik entsprechend den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Cri-

teria in Solid Tumor) und den Tumormarker-Verlauf (Verdopplungszeit).

Die Behandlung sollte bevorzugt im Rahmen klinischer Studien stattfinden. In der Schweiz sind wenige Studien für das MTC offen, weshalb zugelassene TKI zur Anwendung kommen sollten.

Der Therapiestart sollte interdisziplinär unter Einbezug eines medizinischen Onkologen besprochen werden, idealerweise im Rahmen eines Schilddrüsen-Tumorboards. Die Tumormass sollte in Relation zur Lokalisation der Läsionen und deren Dynamik (Wachstum, Tumormarkerverlauf) und die, wenn vorhanden, zu lindernden Symptome gesetzt werden. Die Guidelines sollen als Leitplanke im klinischen Alltag dienen und an die individuelle Erkrankung des Patienten angepasst werden.

### Vandetanib

Vandetanib ist ein VEGFR (VEGFR-2), EGFR und RET-TK Hemmer und somit prädestiniert für eine Anwendung beim MTC.

Nach Untersuchungen in Phase 1 und 2 Studien bei hereditären und sporadischen MTC konnte eine grosse, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit 331 Patienten, davon ca. 90% mit sporadischem MTC 2012 publiziert werden (ZETA-Trial) (1). Ein Cross-Over wurde bei Progression erlaubt, der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). 300 mg Vandetanib per os täglich konnten das PFS verlängern (30.5 vs. 19.3 Monate) mit einer signifikanten hazard ratio von 0.46 (0.31–0.69) (p < 0.001) im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied fiel grösser aus, wenn man die Patienten ausklammerte, die in die Placebogruppe randomisiert wurden und bei Progression das Verum erhielten. Mit einer klinisch signifikanten Ansprechraten von 45% vs. 13% und einer Dauer des Ansprechens mit median über 24 Monate, konnte erstmalig ein deutlicher Schritt vorwärts in der Behandlung des MTC gemacht werden. Vor allem auch das ungünstige Patientenkollektiv mit M918T Mutation zeigte hohe Ansprechraten.

Die wichtigsten Toxizitäten (alle Grade) waren: Durchfall (56%), Rash (45%), Nausea (33%) und Hypertonie (32%). Wichtige, mögliche Toxizitäten beinhalten auch eine QT-Zeit Verlängerung (Torsades de pointes) und das PRES (Posterior Reversible (leuk-) Encephalopathy Syndrome). Vandetanib ist in der Schweiz zugelassen und stellt die Standard Erstlinientherapie bei MTC mit Behandlungsindikation.

### Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Hemmer von VEGFR-2, MET und RET. Auch bei Cabozantinib wird einerseits die Angiogenese, andererseits die Metastasierung gehemmt. Auch dieser TKI zeigt bemerkenswerte Aktivität bei Schilddrüsenkarzinomen allgemein aber insbesondere auch beim MTC. Eine Phase 3 Studie wurde 2012 präsentiert und zeigte Ansprechraten von 28%. Das PFS konnte signifikant von 4 auf 11.2 Monate verlängert werden (4). Am diesjährigen ASCO Kongress wurden Wirksamkeitsdaten präsentiert bei Patienten mit RAS oder RET Mutation (5). Das PFS scheint bei RET mutierten Tumoren durch Cabozantinib verbessert zu werden und auch mit diesem TKI scheinen vor allem die prognostisch schlechter gestellten Patienten mit M918T Mutation zu profitieren sowie RAS mutierte Karzinome. Cabozantinib hat in der Schweiz den ‚Orphan Drug Status‘.

Auch wenn Langzeitergebnisse dokumentiert werden kann, ist weiterhin von einer nicht kurativen Therapie auszugehen und den Patienten die bestmögliche palliativmedizinische Betreuung zugute kommen zu lassen. Komplikationen mit Folgen für die Lebensqualität gilt es möglichst zu verhindern.

**Dr. med. Marco Siano**

Oberarzt mbF, Kantonsspital St. Gallen  
 Dept. Innere Medizin  
 Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
 Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen  
 marco.siano@kssg.ch

**Literatur:**

1. Wells SA et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:134-141.
2. Agrawal N et al. Exomic Sequencing of Medullary Thyroid Cancer Reveals Dominant and Mutually Exclusive Oncogenic Mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;98(2):E364-9.
3. Zbuk KM et al. Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):35-45.
4. Schöffski P et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl; abstr 5508).
5. Sherman SI et al. Efficacy of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid cancer (MTC) patients with RAS orRET mutations: Results from a phase III study. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl; abstr 6000).

**Take-Home Message**

- ◆ Das MTC gehört zu den selteneren Schilddrüsenkarzinomen
- ◆ Die Radio-Jod-Therapie kommt nicht zur Anwendung. Bei lokalisierten Stadien ist weiterhin die Chirurgie mit oder ohne Radiotherapie die einzig kurative Option
- ◆ Bei rezidivierter und metastasierter Erkrankung kann je nach Tumormass, Tumordynamik, Markerverlauf und Symptomatologie des Patienten eine Systemtherapie indiziert sein
- ◆ Neue Tyrosin-Kinase-Inhibitoren sollten von damit vertrauten Ärzten eingesetzt werden und bei sehr guter klinischer Wirksamkeit diesen Patienten angeboten werden

**Message à retenir**

- ◆ Le CMT est l'un des carcinomes de la glande thyroïde plus rares
- ◆ La thérapie à l'iode radioactif n'est pas applicable. Pour les stades localisés la chirurgie avec ou sans radiothérapie est toujours la seule option curative
- ◆ Lors d'une maladie récurrente ou métastatique un traitement systémique peut être indiqué selon la charge tumorale, la dynamique tumorale, le cours des marqueurs et bien sûr la symptomatologie du patient
- ◆ Les nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase devraient être utilisés par les médecins familiaux avec eux et peuvent être offerts à ces patients avec une très bonne efficacité clinique