

Sorafenib als neue Option beim differenzierten fortgeschrittenen oder metastasierten Schilddrüsenkarzinom

Progrediente differenzierte Schilddrüsenkarzinome können heute als Prototyp für die gezielte Tumorthherapie mit neuen Substanzen gelten.

Lancet

In der molekularen Pathogenese von Schilddrüsenkarzinomen konnten verschiedene genetische Veränderungen identifiziert werden. Dazu gehören RET-PTC-Translokationen und BRAF-Punktmutationen bei papillären sowie RAS-Punktmutationen bei follikulären und schlecht differenzierten Karzinomen. Auch die gesteigerte Expression von VEGF (vascular epithelial growth factor) und den VEGF-Rezeptoren könnten bei Schilddrüsenkarzinomen eine Rolle spielen.

Sorafenib (Nexavar®), ein oraler Kinasehemmer von VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3 sowie RET und RAF, ist bis heute in der Schweiz bei Leberzell- und Nierenzellkarzinomen zugelassen. Sorafenib hatte sich aber auch bei Schilddrüsenkrebs günstig auf das mediane progressionsfreie Überleben ausgewirkt und wurde nun auf seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem radiojodrefraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht.

Merksätze

- ❖ In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom führte der orale Kinasehemmer Sorafenib zu einer Verdoppelung der Zeit eines progressionsfreien Überlebens.
- ❖ Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem für Sorafenib bekannten Profil, schienen jedoch häufiger zu sein als jene in der Behandlung von Leber- und Nierenzellkarzinomen.

Methodik

DECISION war eine Phase-III-Studie, in der die Teilnehmer (Alter ≥ 18 Jahre, dokumentierte Progression innert der letzten 14 Monate) entweder zu zweimal 400 mg Sorafenib oder Plazebo randomisiert wurden (1). Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches alle acht Wochen unabhängig überprüft wurde. Bei Fortschreiten der Erkrankung war in der Plazebogruppe der Wechsel zu Sorafenib erlaubt.

Ergebnisse

In der Intention-to-treat-Population befanden sich 207 Patienten in der Sorafenib- und 210 in der Plazebogruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Sorafenibgruppe mit 10,8 Monaten gegenüber 5,8 Monaten in der Plazebogruppe signifikant tiefer (Hazard Ratio 0,59; 95%-Konfidenzintervall 0,45–0,76; $p < 0,0001$). Das progressionsfreie Überleben verbesserte sich in allen präspezifizierten klinischen (Alter, Geschlecht, geografische Region, Histologie, Lokalisation der Metastasen, Tumorlast) und Biomarkersubgruppen unabhängig vom Mutationsstatus. Nebenwirkungen traten bei 204 von 207 (98,6%) während der doppelblinden Phase mit Sorafenib behandelten Patienten auf, in der Plazebogruppe wurden bei 183 von 209 (87,6%) Patienten Nebenwirkungen registriert. Die meisten Nebenwirkungen hatten den Schweregrad 1 oder 2. Als häufigste mit der Therapie auftretende Nebenwirkungen in der Sorafenibgruppe erwiesen sich das Hand-Fuss-Syndrom (76,3%), Durchfall (68,6%), Haarausfall (67,1%) sowie Hautausschlag oder Hautschuppung (50,2%).

Diskussion

An sich wird das differenzierte Schilddrüsenkarzinom als relativ günstige Tumor-

form betrachtet. In der DECISION-Studie hatten die Teilnehmenden jedoch einen fortschreitenden Krebs, der gegen die Standardbehandlung mit Radiojod refraktär war. Zudem sprechen die tiefe Rate von medianem progressionsfreiem Überleben und die hohe Rate schwerer Nebenwirkungen bei einem Viertel der Patienten sowie die Notwendigkeit von Dosismodifikationen wegen Nebenwirkungen in der Plazebogruppe dafür, dass die Einschlusskriterien dieser Studie zur Auswahl einer Patientengruppe mit hoher Krankheitslast und aggressivem Tumor führten. Die Verbesserung beim primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens um 5 Monate ist signifikant und klinisch relevant, wie die Autoren hervorheben. Obwohl die Gesamtansprechrate in der Sorafenibgruppe bescheiden war, schrumpften die Tumorkläsionen bei den meisten Behandelten, und Sorafenib erhöhte auch die Tumorkontrollrate und verlängerte die Zeit bis zur Progression. Das mediane Gesamtüberleben zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Dies könnte durch häufiges Cross-over zu Sorafenib bei Patienten der Plazebogruppe mit Krankheitsprogression bedingt sein.

Ein begleitender Kommentar feiert die Ergebnisse der Studie als Resultat der Erforschung onkogener Signalwege und als Standards setzend für die Therapie dieser Schilddrüsentumore (2). **HB** ❖

Referenzen:

1. Brose MS et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Apr 23. pii: S0140-6736(14)60421-9.
2. Haraldsdottir S et al.: New era for treatment in differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2014 Apr 23. pii: S0140-6736(14)60663-2.

Interessenlage: Die Studie wurde finanziert von Bayer HealthCare Pharmaceuticals und Onyx Pharmaceuticals (Tochtergesellschaft von Amgen).