

OPTIMIERUNG DER BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI SCHILDDRÜSENKREBS MIT *NTRK*-GENFUSIONEN: PRÄZISIONSMEDIZIN, AUSWIRKUNGEN AUF DIE PATIENTEN

Jaume Capdevila, MD, PhD: Hallo, ich bin Jaume Capdevila. Ich bin medizinischer Onkologe am Universitätsklinikum Vall d'Hebron und am Vall d'Hebron Institute of Oncology in Barcelona in Spanien. Willkommen zu diesem Programm mit dem Titel „Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Schilddrüsenkrebs mit *NTRK*-Genfusionen: Präzisionsmedizin, Auswirkungen auf die Patienten.“

Heute mit dabei sind: Gary Bloom, Geschäftsführer der ThyCa Schilddrüsenkrebs-Überlebendenvereinigung in Olney, Maryland, USA. Außerdem Umberto Malapelle, Leiter des Labors für prädiktive molekulare Pathologie an der Universität Neapel in Italien. Und Lori Wirth, Inhaberin des Elizabeth and Michael Ruane-Lehrstuhls für endokrine Onkologie am Massachusetts General Hospital und Professorin für Medizin an der Harvard Medical School in Boston.

Also, willkommen an alle. In dieser Veranstaltung sehen wir uns zunächst ein kurzes Video über einen Patienten mit *NTRK*-fusionspositivem Schilddrüsenkrebs an. Danach gehen wir näher auf die Testung von Biomarkern und die verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen für Patienten mit *NTRK*-Fusionen ein, bevor wir einige Patientenfälle gemeinsam besprechen. Abschließend teilen wir unsere Gedanken darüber, wie wir die klinischen Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkrebs und diesem seltenen Biomarker angehen können. Nehmen wir uns also jetzt Zeit, um das Patientenvideo anzusehen.

Lisa: Ich habe James vor etwa 31 Jahren kennengelernt. Er war gerade im Heimaturlaub aus Irland. Offensichtlich war er beim Militär. Wir haben uns in einem Nachtclub getroffen, und wie man so sagt – der Rest ist Geschichte. Ja, ein wirklich liebevoller Familienmensch.

James: Ich hatte meine erste Biopsie, und dann zwei Tage später eine weitere Biopsie – die war nicht erfolgreich. Dann musste ich eine ganze Zweiwochen- bzw. Zehntagefrist auf eine interdisziplinäre Fallkonferenz (MDT) warten, um eine weitere Biopsie zu bekommen. Das war emotional und psychisch sehr belastend, sehr beunruhigend, extrem frustrierend.

Lisa: Wir waren am Montag im Krankenhaus, um den Onkologen aufzusuchen. Wir sind natürlich beide gemeinsam in das Arztzimmer gegangen. Er sagte James und mir, dass wir die Ergebnisse der Biopsie erhalten hätten, und dass bei ihm eine sehr seltene Form – „seltener als selten“, waren seine Worte – von Schilddrüsenkrebs mit einer *NTRK*-Fusion diagnostiziert worden sei. Der betreffende Arzt hatte mit diesem Fall überhaupt keine Erfahrung. Er sagte, dass er seit 30 Jahren an diesem Krankenhaus sei und noch nie mit dieser speziellen Fusion zu tun hatte und dass auch niemand sonst im Krankenhaus damit Erfahrung hatte.

James: Ja, Informationen über seltenen Krebs zu finden war wirklich schwierig. Ich habe einige Internetquellen gefunden, die waren allerdings sehr amerikanisch geprägt. Ich hatte Schwierigkeiten mit all der Terminologie. Ja. Extrem schwierig. Aber ehrlich gesagt, ich habe recherchiert, bis ich nicht mehr konnte, und dann habe ich losgelassen und dem Arzt vertraut. Die Schnelligkeit der Diagnose ist absolut entscheidend. Unerlässlich – ich kann es nicht genug betonen. Zum einen für die Behandlung – in meinem Fall musste zwei Tage später ein Gehirnschscan gemacht werden. So ernst ist das. Und auch für meine eigene seelische Gesundheit, für meine Familie, um überhaupt einen Weg zu finden, damit umzugehen; es muss so schnell wie möglich geschehen.

Lisa: Anfangs lief es großartig. James – also der Schmerz – und da er auch ziemlich schwach in den Beinen war, kam seine Kraft zurück. Er war wieder etwas aktiver. Das hat anfangs definitiv einen Unterschied gemacht. Er musste regelmäßig alle 2 Wochen Bluttests durchführen lassen. Das Problem war jedoch, dass das Medikament dann seine Leberenzymfunktionen beeinflusste. Obwohl das Medikament gegen die Schilddrüse half, beeinflusste es die Leberenzyme – sie stiegen an – daher musste das Medikament reduziert werden. Dann musste er eine Pause vom Medikament einlegen. Dann wurde es wieder eingeführt. Es gab keine Konstanz in der Dosierung. Mittlerweile hat sich der Tumor auf James' Brustbein ausgebreitet und er hat eine ziemlich große Geschwulst am Brustbein, die sich in der Nähe seines Herzens befindet. Laut den Testergebnissen ist das Medikament nach Ansicht des Onkologen nicht mehr wirksam. James selbst empfindet jedoch, dass es ihm beim Atmen hilft – also nimmt er das Medikament weiterhin, aber in einer viel geringeren Dosis.

James: Ich denke, man muss diesen Weg gehen. Man muss ehrlich mit seinem Arzt sein. Was wird von der Behandlung erwartet? Es ist eine Straße, die in zwei Richtungen führt. Nicht nur „ich will, ich will, ich will“. Um ganz ehrlich zu sein: das war wirklich hilfreich für mich.

Lisa: Ich will einfach, dass er hier ist. Ich möchte nicht, dass er leidet. Niemand möchte ihn leiden sehen, aber ich möchte ihn auch nicht verlieren. Ich denke einfach, dass er alles versuchen muss, was ihm zur Verfügung steht. Aber es muss auch James' Entscheidung sein. Er weiß tief in sich, wie er sich fühlt und wie sehr er leidet. Und es ist eine Belastung für die ganze Familie – psychisch wie körperlich.

Dr. Capdevila: Leider ist James in den Wochen nach den Aufnahmen an seiner Krankheit verstorben. Gary, ist das, was James beschrieben hat, etwas, das Patienten oft erleben, wenn es um Diagnostik und Biomarker-Testung bei Schilddrüsenkrebs geht?

Gary Bloom: Meiner Erfahrung nach nein. Ich konzentriere mich auf das Wort 'oft' – also im Sinne von: etwas ist die Regel oder der Normalfall. Ich glaube nicht, dass Patienten derzeit regelmäßig auf Biomarker getestet werden. Es hängt davon ab, wer sie behandelt. In den meisten Fällen werden die Patienten von Endokrinologen betreut, wie Sie wissen, und wann erfolgt dann der Wechsel zum Onkologen? Außerdem besteht meiner Meinung nach eine Unklarheit hinsichtlich der Terminologie, die für Patienten ebenfalls problematisch sein könnte. Wir sprechen über Biomarker-Tests, genetische Tests, Präzisionsmedizin, genomische Tests – und so weiter. Ich denke, im Moment befinden wir uns bei Schilddrüsenkrebs an einem Punkt, an dem die Patienten sehr verwirrt sind, was als Nächstes geschieht. Das ist etwas, woran wir alle gemeinsam arbeiten müssen, um mehr Klarheit für die Patienten zu schaffen.

Dr. Capdevila: Wenn Sie einverstanden sind, könnten wir vielleicht noch ein wenig mehr darüber sprechen, wie wir bei Schilddrüsenkrebs testen – denn *NTRK*-Fusionen, wie wir alle wissen, sind wirklich selten, aber sie könnten einen echten Einfluss haben. Also, Lori, was könnte diese Auswirkung auf Patienten und ihre Behandlungsergebnisse sein – durch die Entdeckung einer *NTRK*-Fusion?

Lori J. Wirth, MD: Ich denke, das ist hier ein wirklich wichtiger Punkt. Wie Sie bereits sagten, handelt es sich um eine seltene genomische Veränderung, die Schilddrüsenkrebs verursacht. Wir sehen *NTRK*-fusionspositiven Schilddrüsenkrebs wirklich sehr selten. Aber nur weil er selten ist, heißt das nicht, dass wir ihn nicht in Betracht ziehen und testen sollten. Der Grund dafür ist, dass *NTRK*-fusionspositive Schilddrüsenkarzinome nicht nur in Bezug auf ihre Histologie, sondern wahrscheinlich auch hinsichtlich ihres natürlichen Verlaufs einzigartig sind. Wir haben inzwischen sehr wirksame systemische Therapien für fortgeschrittene, *NTRK*-fusionspositive Schilddrüsenkarzinome. Und da diese Medikamente so gut wirken, wollen wir keinen einzigen Patienten mit dieser Diagnose übersehen.

Dr. Capdevila: Vielleicht geht diese zweite Frage an Sie, Umberto. Wie werden Patienten mit Schilddrüsenkrebs auf Biomarker getestet, insbesondere auf diese *NTRK*-Fusionen? Können Sie einige Erläuterungen zu den Proben und deren Eigenschaften geben?

Umberto Malapelle, PhD: Vielen Dank. Zunächst einmal benötigen wir Gewebeproben, denn diese Art der Tests wird mit DNA durchgeführt, die aus dem Gewebe extrahiert wird. Es muss sich also um repräsentatives Gewebe aus der Läsion handeln, da wir Nukleinsäuren aus den Tumorzellen gewinnen müssen. Dann ist es wichtig, auf die Methodik zu achten, die wir für solche Tests einsetzen. Wir können beispielsweise die Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder die Next-Generation-Sequenzierung (NGS) heranziehen. Aber wie Lori und auch Gary bereits sagten: Für *NTRK*-Fusionen ist ein sogenanntes Reflex-Testverfahren nicht unbedingt gängige Praxis. Dafür braucht man spezielle Programme und Strukturen, die das ermöglichen. Außerdem ist *NTRK* in der Frühphase der Diagnostik häufig nicht in den minimalen Standard-Panels enthalten, die wir routinemäßig für unsere Patientinnen und Patienten einsetzen – dort testen wir eher auf *BRAF* oder andere häufigere genetische Veränderungen. Um also *NTRK*-Fusionen abzudecken, muss man spezifische Technologien einsetzen, wie z. B. Echtzeit-NGS an Gewebeproben. Auch andere Strategien sind denkbar, aber die besten Strategien zur Anwendung dieser Technologien beruhen auf zytologischen oder histologischen Proben unserer Patienten.

Dr. Capdevila: Wenn wir jetzt aus Sicht der Patienten sprechen – Gary, was wollen Patienten wissen, wenn es um Biomarkertests bei Schilddrüsenkrebs geht?

Gary Bloom: Ich würde sagen, es beginnt mit der Frage: „Was bedeutet dieser Test für mich?“ Was wird er aussagen? Was bedeuten die Ergebnisse für mich – nochmal –, und wird das meinen Behandlungsplan verändern? Wenn es, wie im Fall der *NTRK*-Fusion, eine mögliche Behandlungsoption gibt: Was passiert, wenn diese Behandlung nicht mehr wirkt? Wir wissen, dass das irgendwann der Fall sein wird.

Dr. Capdevila: Vielleicht ist jetzt ein guter Moment, um einen Überblick darüber zu geben, welche Evidenz wir derzeit zu *NTRK*-Inhibitoren beim Schilddrüsenkrebs haben.

Dr. Wirth: Zunächst einmal haben wir Larotrectinib. Es wurden international einige Phase-I/II-Studien durchgeführt, an Erwachsenen und Kindern mit durch *NTRK*-Fusionen verursachten Krebserkrankungen. Insgesamt wurden 153 auswertbare erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren, die durch *NTRK*-Fusionen verursacht wurden, eingeschlossen. Die objektive Ansprechrate aller in diese Phase-I/II-Studien eingeschlossenen Patienten betrug 79 %. Wenn wir uns nun spezifisch die Patienten mit Schilddrüsenkrebs ansehen, die in diese Studien eingeschlossen waren, ist es zunächst wichtig zu betonen, dass Schilddrüsenkrebs die häufigste Diagnose unter den erwachsenen Teilnehmern war. Es ist außerdem wichtig, diese in zwei Gruppen zu unterteilen, denn die Ansprechraten auf Larotrectinib waren unterschiedlich. Bei den Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und schlecht differenziertem Schilddrüsenkrebs lag die objektive Ansprechrate bei 86 % und die Ansprechdauer war sehr lang. Tatsächlich war zum letzten Daten-Cutoff das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in dieser Gruppe noch nicht erreicht. Nach 2 Jahren betrug die PFS-Rate in dieser besser differenzierten Gruppe 84 %. Bei den sieben Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom waren die objektive Ansprechrate und die mittlere Ansprechdauer leider deutlich schlechter. Die Ansprechrate lag hier bei nur 29 % und das mediane PFS bei lediglich 2,2 Monaten. Was die Verträglichkeit betrifft: Larotrectinib ist insgesamt sehr gut verträglich. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse betrug nur 13 %, insgesamt wurde Larotrectinib von den Patienten also gut vertragen.

Es liegen außerdem Daten aus der klinischen Praxis (Real-World-Daten) vor – auch hier bei Patienten mit soliden Tumoren durch *NTRK*-Fusionen, darunter Schilddrüsenkrebs. In dieser vergleichenden Wirksamkeitsstudie zeigte sich, dass das Gesamtüberleben unter Larotrectinib bei Schilddrüsenkrebs signifikant länger war als unter anderen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Auch die Zeit bis zur nächsten Therapie war deutlich länger.

Der zweite zugelassene Wirkstoff ist Entrectinib. Es handelt sich um einen pan-TRK-Inhibitor, der zusätzlich auch ROS1 und ALK hemmt. In einer gepoolten Analyse von Phase-I/II-Studien mit Entrectinib wurden 13 Patienten mit Schilddrüsenkrebs eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 25,8 Monate. Die objektive Ansprechrate bei allen 121 Patienten mit soliden Tumoren lag bei 61,2 %. Bei den Patienten mit Schilddrüsenkrebs betrug die Ansprechrate 53,8 %. Zwar gibt es keinen direkten Vergleich mit Larotrectinib, doch die Ansprechrate schien etwas niedriger zu sein. Die mediane Ansprechdauer betrug bei den Patienten mit Schilddrüsenkrebs 13,2 Monate, das mediane PFS lag bei diesen Patienten bei 19,9 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 19,9 Monaten. Was therapiebedingte Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher unter Entrectinib betrifft, traten über alle Phase-I/II-Studien hinweg bei 41,5 % der Patienten behandlungsbedingte Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher auf. Dazu gehörten Gewichtszunahme, Anämie und Fatigue.

Nun wurde Repotrectinib kürzlich zugelassen, im Jahr 2024 von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) und im Jahr 2025 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Der Wirkmechanismus von Repotrectinib besteht im Wesentlichen darin, dass es als Next-Generation-Pan-TRK-Inhibitor entwickelt wurde – ebenso als Next-Generation-ROS1- und ALK-Inhibitor. Es wurde also gezielt konzipiert, um die TRK-Proteine sowie ROS1 und ALK zu hemmen – aber darüber hinaus auch die sogenannten „Solvent-Front-Resistenzmutationen“, die unter einer Therapie mit TRK-, ROS1- oder ALK-Inhibitoren entstehen können.

In den entsprechenden Phase-I/II-Studien, in die Patienten mit TRK-Fusionen eingeschlossen wurden, die zuvor keinen TRK-Inhibitor erhalten hatten, befanden sich unter den insgesamt

51 Patienten 6 mit Schilddrüsenkrebs. In dieser Patientengruppe ohne vorherige TRK-Inhibitor-Behandlung lag die objektive Ansprechrate bei 100 %.

Bei den Patienten mit TRK-Fusionen, die zuvor bereits einen TRK-Inhibitor erhalten hatten, lag die objektive Ansprechrate bei 48 %. Die mediane Ansprechdauer war sehr hoch. In der TRK-naiven Patientengruppe war sie zum Zeitpunkt der Berichterstattung noch nicht erreicht. Bei den Patienten, die zuvor mit einem TRK-Inhibitor behandelt worden waren, betrug die mediane Ansprechdauer hingegen 9,8 Monate.

Zu den häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen unter Repotrectinib gehörten Schwindel, Dysgeusie, Obstipation, Parästhesien, Dyspnoe, Pleuraergüsse, Pyrexie, Muskelschwäche, Anämie sowie Pneumonitis.

Dr. Capdevila: Vielen Dank, Lori, für dieses ausgezeichnete Update zur NTRK-Inhibition, die uns heute zur Verfügung steht. Vielleicht beginnen wir mit der Perspektive der Patienten, denn diese ist letztlich die wichtigste. Gary?

Gary Bloom: Ich denke, das Erste ist: Wir als Patientenorganisation müssen unser Bestes tun, um unsere Mitglieder darüber aufzuklären, was diese Begriffe bedeuten und – letztlich – welche Konsequenzen sie für die Betroffenen haben. Welche Möglichkeiten ergeben sich daraus? Es stehen Ihnen als Onkologen heute so viel mehr Ressourcen zur Verfügung und das bedeutet, dass auch wir als Patienten deutlich bessere Chancen haben, zu überleben und gut zu leben – wie auch im Video angesprochen. Wir müssen einfach besser darin werden, diese Botschaften an die Menschen heranzutragen. Ein weiterer wichtiger Punkt, den wir als Patientenorganisation besser verstehen müssen, ist: Wann sollen wir Patienten ermutigen, den Wechsel vom Endokrinologen zum Onkologen zu vollziehen? Ich habe darüber bereits mit Lori gesprochen. Das ist eine sehr wichtige Frage für uns, denn viele von uns werden zunächst vom Endokrinologen behandelt.

Dr. Capdevila: Ich weiß nicht, wie das zu bewerten ist – denn für uns als Ärzte ist es wichtig, die Daten aus klinischen Studien in die tägliche Praxis zu übertragen. Die Realität im Versorgungsalltag ist jedoch, dass wir am Ende sehr viele Patienten behandeln. Und wir müssen diese Daten erfassen. Ich weiß nicht, ob Sie das aus pathologischer Sicht tun, Umberto – denn hierbei handelt es sich nicht um eine einzelne Mutation. Die Interpretation ist also nicht so einfach wie bei einer Einzelfallmutation.

Dr. Malapelle: Vielen Dank. Alle Daten, die Lori gezeigt hat, legen nahe, dass das Wichtigste ist: Wir müssen testen. Und wir müssen alle Patienten testen – auch, weil wir diese Daten auf strukturierte Weise erfassen müssen. Natürlich sprechen wir über eine seltene genetische Veränderung. Aber wir müssen vermeiden, dass genetische Veränderungen ungetestet bleiben – denn wenn es sich um eine seltene Situation handelt und diese nicht getestet wird, haben Sie mit Sicherheit eine höhere Rate nicht erfasster seltener Situationen. Wir müssen deshalb alle Patienten testen, um diese Daten zu erfassen, und wenn möglich, auch ein Netzwerk von Fachleuten einbeziehen, mit denen wir die Daten teilen können. Denn wenn man nur innerhalb einer Einrichtung arbeitet und nur die Patienten testet, die dort behandelt werden, wird man zwangsläufig mit seltenen Situationen konfrontiert sein, die man individuell bewältigen muss. Wenn man sich aber mit anderen Einrichtungen vernetzt und Zugang zu weiteren seltenen

Fällen hat, entsteht ein Netzwerk von Fachleuten, das hilft, die Komplexität dieser Fälle zu entschlüsseln.

Dr. Capdevila: Ich denke, wir können jetzt etwas weiter in die Details und in die Diskussion gehen, vielleicht durch die Vorstellung von ein oder zwei klinischen Fällen. Dies ist eine nette Patientin, die ich seit einigen Jahren kenne. Sie ist jetzt 69 Jahre alt, im Ruhestand, aber extrem aktiv, führt ein völlig normales Leben und ist komplett asymptomatisch. Vor 15 Jahren wurde bei ihr eine Operation durchgeführt, die ursprünglich nicht im Zusammenhang mit Schilddrüsenkrebs stand, es lag kein Kropf vor. Bei der Patientin wurde ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert, eine onkozytäre Variante – also etwas aggressiver als erwartet –, mit einem Tumordurchmesser von 23 Millimetern. Nach der Resektion erhielt sie eine Dosis Radiojodtherapie. Die Erkrankung war jedoch weiterhin vorhanden, und das Thyreoglobulin stieg langsam an. Schließlich, 7 oder 8 Jahre nach der Erstdiagnose, wurden Lungenmetastasen festgestellt. Sie erhielt daraufhin einige weitere Dosen Radiojod. In dieser Situation mit diesem langen Verlauf, fast acht oder neun Jahre, wäre vielleicht die erste Frage an Sie, Lori: Wie könnten wir bei dieser Patientin die molekulargenetische Diagnostik einführen?

Dr. Wirth: Zum Zeitpunkt der Entdeckung der Lungenmetastasen war eine Testung erforderlich. Vermutlich liegt dieser Zeitpunkt mehrere Jahre zurück, die Patientin war wahrscheinlich Anfang bis Mitte sechzig. Zu diesem Zeitpunkt war davon auszugehen, dass sie noch lange genug lebt, um weitere systemische Therapien zu benötigen. Die Durchführung molekularer Diagnostik erschien daher genau zu diesem Zeitpunkt als sinnvoll. Gary, wie lässt sich die molekulare Testung aus Patientensicht verständlicher erklären?

Gary Bloom: Statistisch gesehen besteht die Möglichkeit, dass eine Tumoranalyse eine passende genetische Veränderung zeigt. Allerdings ist dies nicht garantiert. Entscheidend ist die Frage, wie es nach einem positiven Befund weitergeht. Patienten müssen verstehen, dass sich die Medizin derzeit in einer Übergangsphase befindet, in der noch viel Wissen aufgebaut wird.

Dr. Capdevila: Diese Einschätzung teile ich. Genau darüber habe ich mit der Patientin gesprochen. Sie ist eine kluge Frau und hat klar zum Ausdruck gebracht, dass die Priorität, eine genetische Veränderung zu finden, für sie niedrig ist. Aus diesem Grund erfolgte das Vorgehen wie beschrieben. Auf den CT-Bildern waren einige Lungenmetastasen erkennbar – bilateral, etwa 1 bis 1,5 cm groß, ohne Symptome. Und natürlich, wie Sie sich vorstellen können, war sie nicht bereit, irgendwelche Tabletten oder Therapien gegen ihre Erkrankung einzunehmen, da sie völlig asymptomatisch war und wir den Krankheitsverlauf lediglich beobachteten. Dennoch wurde ein NGS-Test durchgeführt. Diese Methode verursacht erhebliche Kosten. Ein umfassendes NGS ist teuer und nicht flächendeckend verfügbar. Welche Möglichkeiten zur Optimierung bestehen aus Ihrer Sicht, Umberto?

Dr. Malapelle: Labore, die auf *NTRK*-Fusionen testen, beschränken sich in der Regel nicht auf Schilddrüsenkarzinome. Diese Einrichtungen analysieren viele solide Tumoren. Eine NGS-Strategie kann so aufgebaut werden, dass verschiedene Tumorarten abgedeckt sind – von Lungenkarzinomen bis hin zu Speicheldrüsentumoren. Eine Zentralisierung dieser Analysen erhöht die Wirtschaftlichkeit und Nachhaltigkeit. Zudem ist regelmäßige Durchführung entscheidend. Nur durch häufige Auseinandersetzung mit diesen Genveränderungen entsteht im Labor die notwendige Expertise für eine korrekte Befundung und Weitergabe in der

klinischen Praxis. Bei ausschließlicher Fokussierung auf NTRK-Fusionen im Schilddrüsenkarzinom ist der Einsatz von NGS wirtschaftlich nicht sinnvoll.

Dr. Capdevila: Vielen Dank. Die vorherigen Aufnahmen stammten aus dem März 2023. Die Bilder sind einige Monate alt. Die aktuelleren Bilder zeigen eine langsam fortschreitende Erkrankung mit Läsionen von etwa 2 cm Größe. Die Patientin ist weiterhin symptomfrei. Einige Herde liegen jedoch nahe an den Bronchien. Ein weiteres Größenwachstum könnte zu Komplikationen führen. Das Gespräch mit ihr ist intensiv, da aus meiner Sicht nun der Zeitpunkt für einen Therapiebeginn erreicht ist. Wie sehen Sie das, Lori?

Dr. Wirth: Diese Frage ist sehr komplex. Wann sollte bei Patienten mit radiojodrefraktärem, progredientem differenzierten Schilddrüsenkarzinom eine systemische Therapie begonnen werden, wenn keine Symptome vorliegen? In dieser Situation ist das Prinzip der gemeinsamen Entscheidungsfindung besonders wichtig. Ein weiterer Aspekt bleibt unklar: Bringt ein früher Therapiebeginn langfristig Vorteile hinsichtlich Ansprechdauer, progressionsfreiem Überleben oder Gesamtüberleben?

Dr. Capdevila: Diese Überlegungen teile ich. In meinem Gespräch mit der Patientin habe ich erläutert, dass Beschwerden wie Atemnot oder Blutungen bei weiterer Progression zu erwarten wären – zu einem Zeitpunkt, an dem eine Therapie möglicherweise zu spät kommt. Neue, gezieltere und weniger toxische Therapien bieten attraktivere Optionen. Diese Entwicklung spricht dafür, nicht zu lange mit der Behandlung zu warten. Können Sie Ihren Fall schildern, Lori?

Dr. Wirth: Gerne. Es handelt sich um eine jüngere Patientin. Ein bislang nicht angesprochener Punkt betrifft das Auftreten onkogener Kinasenfusionen – *NTRK*, *RET* und seltener *ALK* – bei jüngeren Patienten mit Schilddrüsenkrebs. Diese Patientin ist eine 33-jährige Lehrerin, bei der im Jahr 2019 Schilddrüsenkrebs diagnostiziert wurde. Es wurde eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Es handelte sich um ein papilläres Schilddrüsenkarzinom vom diffusen sklerosierenden Typ. Der Tumor war klein, nur 1,8 Zentimeter groß, wies jedoch eine extrathyreoidale Ausbreitung, eine lymphovaskuläre Invasion sowie eine fokale perineurale Invasion auf. Es waren zahlreiche Lymphknoten befallen, sowohl im zentralen Kompartiment als auch im lateralen Halsbereich; der größte dieser Lymphknoten maß 4,6 Zentimeter. Eine extranodale Ausbreitung war ebenfalls vorhanden. Daher vielleicht eine kurze Rückfrage an Umberto: Was halten Sie von dieser pathologischen Beschreibung?

Dr. Malapelle: In solchen Fällen ist rasches Handeln erforderlich. Alle diagnostischen Informationen sollten vor der therapeutischen Entscheidungsfindung vorliegen. Die histologischen Merkmale deuten auf eine aggressive Verlaufsform hin. Ein zügiges Vorgehen ist entscheidend.

Dr. Wirth: Nach der Operation erfolgte eine Radiojodtherapie. Es zeigte sich eine Anreicherung im rechten Schilddrüsenbett und im linken oberen Halsbereich. Die Nachsorge erfolgte beim Endokrinologen. Das TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) wurde supprimiert gehalten. Die Nachsorge erfolgte mithilfe von Schilddrüsenultraschall und Thyreoglobulin-Bestimmungen alle 6 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren. Anschließend war eine jährliche Kontrolle geplant. Dieses Vorgehen entspricht weitgehend der typischen postoperativen Nachsorge. Im Dezember 2023 zeigte sich ein Anstieg des supprimierten Thyreoglobulins auf 14. Der

Schilddrüsenultraschall war unauffällig. Der erhöhte Thyreoglobulinwert führte zur Durchführung einer CT-Untersuchung von Hals und Thorax. Auf diesen CT-Aufnahmen war eine 13,4 Millimeter große, links poststyloid gelegene, parapharyngeale Raumforderung erkennbar sowie mehrere kleine pulmonale Rundherde. Der größte davon maß 12 Millimeter. Zudem zeigte sich ein 12 Millimeter großer, kontrastmittelaufnehmender Lymphknoten im rechten Hilusbereich. Die Patientin wurde zu diesem Zeitpunkt in einer externen Einrichtung behandelt, wo eine Therapie mit Lenvatinib eingeleitet wurde. Nach zwei Zyklen erfolgte ein Restaging, das eine stabile Erkrankung zeigte. Bis April 2024 war das Thyreoglobulin jedoch auf 19 angestiegen. Die Restaging-CTs zeigten eine Größenzunahme der links poststyloid gelegenen parapharyngealen Raumforderung auf 19 Millimeter. Gleichzeitig war eine Größenabnahme der peribronchialen Raumforderung zu sehen, während der 12 Millimeter große Lymphknoten im rechten Hilus stabil blieb. Insgesamt zeigte sich somit ein gemischtes Ansprechen auf Lenvatinib. Daraufhin führten wir eine NGS-Testung am ursprünglichen Operationspräparat der Thyreoidektomie durch und identifizierten eine SQSTM1-NTRK1-Fusion.

Vielleicht ist dies ein geeigneter Moment, um Umberto zu fragen: Empfehlen Sie generell eine Biopsie für eine NGS-Testung, wenn bei Patientinnen und Patienten, die mit Multikinaseinhibitoren wie Lenvatinib behandelt werden, eine Progression eintritt?

Dr. Malapelle: Vielen Dank, Lori. Bezüglich der *NTRK*-Fusion wird dies absolut nicht immer benötigt. Wir sprechen hier über eine frühe *TRK*-Veränderung, die bereits in sehr frühen Phasen der Tumorentwicklung auftritt. Solche Veränderungen lassen sich auch in diagnostischem Material nachweisen, das bereits archiviert ist.

Dr. Wirth: Nachdem wir die *NTRK1*-Fusion festgestellt hatten, wurde die Behandlung mit Lenvatinib beendet und die Patientin im Juni 2024 auf Larotrectinib umgestellt.

Dr. Capdevila: Ich bin gespannt, was Gary dazu meint – was sein Rat wäre.

Gary Bloom: Für mich ist das vergleichbar mit dem Beginn der Behandlung, wenn eine Operation bevorsteht. Damals wurde erklärt, dass es Risiken gibt: eine mögliche Schädigung des Kehlkopfnerfs, Komplikationen mit den Nebenschilddrüsen und andere mögliche Folgen. In diesem Moment braucht es ein ehrliches Gespräch. Jetzt ist diese Patientin in einer fortgeschrittenen Situation – erneut ist ein offenes Gespräch erforderlich.

Nach meiner Erfahrung treten Nebenwirkungen in irgendeiner Form praktisch immer auf. Ohne Frage. Ob diese mild oder ausgeprägt sind, lässt sich vorher nicht sagen. Es geht aber darum, gut aufzuklären. Wichtig ist außerdem, dass Ansprechpersonen zur Verfügung stehen, wenn sich ein Patient unwohl fühlt.

Dr. Wirth: Mir gefällt dieser Gedanke der Partnerschaft sehr gut. Bei unserer Patientin traten unter Larotrectinib Nebenwirkungen auf: Fatigue Grad 2, aber sie konnte weiter arbeiten. Parästhesien Grad 2 in Armen und Beinen; ein leichtes Ödem der unteren Extremitäten sowie eine Transaminasenerhöhung, beides Grad 1. Diese Nebenwirkungen waren für sie jedoch tolerabel. Unterstützende Maßnahmen wurden eingesetzt, um den Zustand zu stabilisieren. Bei der ersten Restaging-Untersuchung im August 2024 zeigte sich eine Rückbildung aller Tumorherde. Der Thyreoglobulin-Wert ging allerdings nur leicht zurück, von 19 auf 17. Dennoch

besteht die Ansprechbarkeit auf die Therapie weiterhin – jetzt seit über 10 Monaten. Die Patientin erhält weiterhin die volle Dosis ohne Dosisanpassungen. Es gibt gute Daten, dass regelmäßige Bewegung bei Krebserkrankungen hilfreich ist – sie verbessert den Verlauf und kann die Lebenszeit verlängern. Ich spreche gern mit Patienten darüber, weil es mich selbst daran erinnert, wie wichtig Bewegung im eigenen Leben ist.

Dr. Capdevila: Volle Zustimmung. Vielen Dank für dieses lange und ausführliche Gespräch. Gibt es abschließend noch Gedanken?

Dr. Malapelle: Aus labortechnischer Sicht ist es, wie gesagt, relativ einfach. Wichtig ist, rechtzeitig und zielgerichtet zu testen. Die Informationen müssen klar strukturiert an das Labor, an die behandelnden Ärzte sowie an die Patienten weitergegeben werden. Denn sobald ein solcher Biomarker gefunden wird – wie eben diskutiert – kann sich die Perspektive der betroffenen Person grundlegend verändern.

Gary Bloom: Aus meiner Sicht ist das Entscheidende – und das richte ich insbesondere an die beiden Onkologen – dass verstanden wird, mit wem eigentlich gesprochen wird. Der einfachste Hinweis war sicherlich: „Bewegung ist wichtig“. Das stimmt natürlich. Aber noch wichtiger ist, dass die Gesprächspartner sicherstellen, dass die Optionen und Möglichkeiten wirklich verständlich erklärt werden.

Dr. Wirth: Ich denke, es ist essenziell, sich ausreichend Zeit zu nehmen. Es braucht ein persönliches Gespräch im Sitzen – nicht im Vorübergehen – um die verschiedenen Aspekte gemeinsam zu besprechen. Dabei sollte die Perspektive der betroffenen Person wirklich einbezogen werden. Diese gemeinsame Entscheidungsfindung ist absolut zentral. Ich denke, es ist wirklich wichtig, sich bewusst zu machen, welche Ressourcen uns als Behandelnde zur Verfügung stehen, und diese auch zu nutzen. Unsere multidisziplinären Teams (MDTs) sind eine hervorragende Möglichkeit, sich mit Kolleginnen und Kollegen auszutauschen und voneinander zu lernen.

Dr. Capdevila: Fantastisch, Lori. Wenn ich ein Schlusswort sagen darf: Wir haben von Anfang an versucht, klare Botschaften zu formulieren. Es geht darum, Bewusstsein zu schaffen – auf beiden Seiten, bei den Betroffenen ebenso wie bei den Behandelnden.

Gary, Lori, Umberto, vielen Dank.

Ich möchte Ihnen allen für Ihre Teilnahme an dieser Schulung danken und Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten und die Bewertung vorzunehmen. Vielen Dank.

Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/1002660

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net.

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden oder verstorbenen Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Personen oder kommerziellen rechtlichen Personen, die Unternehmen unterstützen, die Fortbildungsprogramme auf medscape.org fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation oder Daten, die in Form von Abstracts präsentiert wurden, besprochen. Diese Daten sind als vorläufig zu betrachten, bis sie in einer von Fachleuten überprüften Zeitschrift veröffentlicht werden. Vor der Behandlung von PatientInnen oder der Anwendung der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die LeserInnen alle Informationen und Daten überprüfen. Vor der Verwendung der hier erörterten therapeutischen Produkte sollte eine Ärztin/ein Arzt konsultiert werden.

Medscape Education © 2025 Medscape, LLC