

Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V.

Website: www.c-zell-karzinom.info **E-Mail:** kontakt@c-zell-karzinom.info

Vorsitzender: Jens Müller, Rabenkamp 96, 46539 Dinslaken, Tel.: 0172-2151511

Stellvertreter: Tobias Grad, Kreuzstraße 14, 92318 Neumarkt, Tel.: 09181-5230584

Protokoll des Infotages für Patientinnen und Patienten mit C-Zell-Karzinom und deren Angehörige am 20.04.2024 im Demonstrationshörsaal des Universitätsklinikums Magdeburg als Hybridveranstaltung

Moderation: Herr Prof. Dr. med. Michael Kreißl / Dr.med. Philipp Muchalla

Die Eröffnung der Veranstaltung übernahm der stellvertretende Vorsitzende unserer Selbsthilfegruppe (SHG) C-Zell-Karzinom e.V. Tobias Grad, der den Vorsitzenden Michael Dixon-Beier vertrat, da dieser aus Krankheitsgründen leider nicht anwesend sein konnte. Herr Grad begrüßte alle Anwesenden recht herzlich und bedankte sich bei den Gastgebern des Universitätsklinikums Magdeburg für die Einladung nach Magdeburg. Herr Dr. Muchalla, als beratender Arzt der SHG, brachte in seiner Begrüßung die Freude darüber zum Ausdruck, dass er zum ersten Mal persönlich an einer anderen Universität als an seiner ehemaligen Wirkungsstätte (Universität Essen) den Informationstag ausrichten zu können und dankte Herrn Prof. Dr. Kreißl für die Bereitschaft in diesem Jahr Gastgeber für diese Veranstaltung zu sein. Herr Professor Kreißl freute sich, dass dieser Informationstag erstmals in Magdeburg stattfindet und freute sich ebenfalls über die rege Teilnahme an dieser Veranstaltung, die wieder in Präsenz, aber auch online stattfinden konnte.

I. Tyrosinkinaseinhibitoren - Bewährtes und Neues

Prof. Dr. med. Michael Kreißl, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg

Wann sollte eine Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) erfolgen?

Man kennt beim MTC sehr unterschiedliche Verläufe. Was sich auch in der Therapie widerspiegelt. An erster Stelle der Therapie steht die Operation (OP) mit Schilddrüsen (SD)- und Lymphknotenentfernung. Wenn das Calcitonin(Ctn) nach der OP negativ ist, gilt der Patient / die Patientin als geheilt (sogenannte biochemische Heilung). Wenn nach der Operation das Ctn noch niedrig nachweisbar ist, gilt der Patient / die Patientin nicht als biochemisch geheilt, auch wenn in den Lymphknoten(LK) oder in anderen Organen keine Herde gefunden werden. Er / sie wird dann in der Nachsorge regelmäßig überwacht. Ist das Ctn nach der OP mit einem höheren Wert nachweisbar, gilt der Patient / die Patientin ebenfalls nicht geheilt und es muss nach Herden (Metastasen) gesucht werden. Gegebenenfalls wird dann eine weitere (lokale) Therapie durchgeführt sowie eine engmaschige Überwachung des Patienten / der Patientin eingeleitet. Bei Fernmetastasen in anderen Organen ist durch eine Op keine Heilung mehr zu erreichen. Aber auch beim metastasierten MTC schreitet die Erkrankung meist nur langsam fort. Deshalb wartet man zunächst den Verlauf der Erkrankung ab, bevor man mit einer systemischen Therapie beginnt. Eine Entscheidungshilfe für den Beginn einer systemischen Therapie sind die vorhandene Symptomatik, das Risiko für Komplikationen durch Metastasen sowie die Verdopplungszeiten der Tumormarker Ctn und CEA. 40 % der Patienten / Patientinnen mit Fernmetastasen leben nach 10 Jahren noch.

Es gibt unterschiedlich aggressives Tumorwachstum. Bei weniger aggressiven Verläufen haben die Patienten / Patientinnen eine gute Lebensqualität.

Ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Krankheitsgeschehens ist die Dynamik des Tumors und die Ctn-Verdopplungszeit.

Bei entsprechender Indikation kommen dann Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zum Einsatz. TKIs sind Multikinase-Inhibitoren. Es sind Substanzen, die auf Signale in der Tumorzelle und auf die die Tumorzelle versorgenden Gefäße wirken. Sie wirken auf die Signalkaskade, die dafür verantwortlich ist, dass die Tumorzelle wächst. Diese Signalkaskade und die Gefäßneubildung werden durch diese Medikamente gehemmt. Dadurch wird der Tumor in seinem Wachstum gehemmt.

Beim familiären medullären SD-Karzinom findet man eine RET-Mutation, die in allen Körperzellen vorhanden vorkommt. Beim sporadischen medullären SD-Karzinom kann eine RET-Mutation nur in den Tumorzellen bei 75% der Patienten / Patientinnen nachgewiesen werden. Beim differenzierten und anaplastischen SD-Karzinom finden sich auch andere Mutationen.

Als Wirkstoffe stehen derzeit Selpercatinib, Vandetanib und Cabozantinib zur Verfügung.

Im Vergleich von den TKIs Vandetanib und Cabozantinib zu Placebo (Scheinmedikamente) wiesen die Patienten / Patientinnen 30 Monate progressionsfreies Überleben auf (d.h. die Erkrankung ist in dieser Zeit nicht fortgeschritten). Bei der Placebo-Gruppe waren es nur 19 Monate.

Als Nebenwirkungen traten überwiegend Durchfall, Blutdruckerhöhung und QT-Verlängerung auf.

Hinweis: Die Studie mit BLU 667 wurde eingestellt.

In der Studie mit Selpercatinib (LOXO 292) wurde untersucht, wie wirkt das Medikament und was hat es für Nebenwirkungen. Das Medikament zeigte eine sehr gute Wirkung, unabhängig davon, ob der Patient / die Patientin mit einem anderen TKI vorbehandelt war oder nicht. Es waren längere Phasen nachweisbar, ohne dass die Erkrankung weiter fortschritt. Die Ansprechrate betrug 75% im Vergleich zu Vandetanib und Cabozantinib, bei denen sie 40% betrug. Auch der Vergleich der Überlebensrate zeigte signifikante Unterschiede. Zudem ist Selpercatinib besser verträglich.

Ausblick: In der systemischen Therapie gibt es jetzt mehr Optionen mit gezieltem Ansatz bei vorhandener RET-Mutation. Deshalb ist es wichtig, frühzeitig zu klären, ob eine RET-Mutation vorliegt.

Diskussion:

1. Frage: Wie lange sollte therapiert werden? - Solange Multikinase-Inhibitoren wirken und solange sie vertragen werden. Beachte: Mit RET-Hemmern (TKIs) fällt das Ctn immer ab, daher ist der Effekt auf den Tumor meist geringer als es der Ctn-Abfall aussagt. Neben dem Ctn sollte auch immer das CEA (Carcino-embryonales Antigen) mitbestimmt werden. Kommt es unter der Therapie wieder zu einem Tumorwachstum, wird das Augenmerk auf die fortschreitenden Herde gelegt. Anmerkung: Unter Selpercatinib ist eine zusätzliche Strahlentherapie kein Problem. Aber bei anderen Medikamenten sollte das vorher immer, wegen auftretender Blutungsneigung, mit einem Strahlentherapeuten besprochen werden.
2. Frage: Gibt es nächste TKI-Generationen? - Die RET-Inhibitoren (Hemmer) wirken lange und gut. Wenn aber die Erkrankung fortschreitet, kann man eine Probe entnehmen, um zu sehen, wie der Tumor sich entwickelt hat, um gegebenenfalls neue Therapieentscheidungen treffen zu können.
3. Frage: Kann man einen Zeitraum für die Wirksamkeit der Medikamente angeben? - Als Beispiel kann man die Studiendaten angeben, bei denen nach 3 Jahren bei 20% der Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung registriert wurde und somit bei 80% nicht (bei Libre- 531). Insgesamt aber kann dazu keine konkrete Aussage gemacht werden.
4. Frage: Werden die Patienten / Patientinnen in der Studie auch länger nachbeobachtet? - Ja, es wird die Nachbeobachtung über 5 und 10 Jahre fortgesetzt. Die Erhebung von Daten wird aber mit der Zeit immer schwieriger.

II. Lokalablative und lokoregionale radiologische Verfahren

Prof. Dr. med. Maciej Pech, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Universitätsklinikum Magdeburg

Eine entscheidende Größe in der Beurteilung des Krankheitsgeschehens bei Tumorerkrankungen ist die letale Zellmasse, d.h. das ist die Masse, die zum Zelltod führt.

Warum hören Medikamente irgendwann auf zu wirken? Durch eine unkontrollierte Teilung der Zellen besteht die Gefahr von Klumpenbildung und ungehinderte Vermehrung. Wird eine neue Metastase entdeckt, kann man in manchen Fällen eine Biopsie (Zellprobe) entnehmen, um zu sehen, wie sich der Tumor verändert hat. Der primäre Tumor, d.h. der Tumor, der zuerst aufgetreten ist, wächst meist langsamer als ein Rezidiv (Wiederauftreten eines Tumors nach Entfernung). Die Tu-

mormasse, die zum Tod führt, beträgt 1-1,5 kg. Vergleicht man operierte und nicht operierte Patienten miteinander, dann ist die Überlebensrate bei den operierten Patienten höher, da die Tumorzellzahl durch die OP reduziert wurde. Dabei sind mathematische Modelle anders zu bewerten, als die Entscheidungen für den einzelnen Patienten.

Radiologisch werden in Magdeburg sogenannte Mikrotherapien zur lokalen Zellreduktion (örtliche Zellverminderung) angeboten:

- a) Thermoablation: Dazu gehören die Radiofrequenzablation (**RFA**), die Mikrowellenablation (**MWA**), Laser- und Kryotherapie.
- b) Nicht-thermische Ablation: Brachy-Therapie und stereotaktische Strahlenbehandlung (**SBRT**).

Das Therapieprinzip ist immer die Anwendung von Energie, wodurch Zellen zerstört werden.

RFA: Mit einer Nadel wird Hitze von 80-90 Grad (m.H. von Strom) erzeugt. Das Verfahren hat seine Grenzen bei einer Tumorgröße von ca. 4 cm und bis maximal 4 Herde.

MWA: Bei diesem Verfahren kann man die Temperatur besser kontrollieren, was z.B. gut für die Lunge geeignet ist.

Brachytherapie: Bestrahlung von innen.

SBRT: Dies ist eine hochpräzise und millimetergenaue Bestrahlung.

Die o.g. Verfahren werden meist mit Chemotherapien kombiniert.

Die örtliche Zellverminderung ist genau auf einen Patienten zugeschnitten, denn jeder Patient ist anders und jeder Tumor verhält sich anders. Die einzelnen Ablationstechniken können nicht miteinander verglichen werden. Man muss die richtige Technik an der richtigen Stelle anwenden. Eine entscheidende Frage ist hierbei das Risiko der jeweiligen Methode.

Diskussion:

1. Frage: Erfolgt Strahlentherapie am Knochen? - Ja. Brachy-Therapie wird am Knochen, an der Lunge, an den Lymphknoten und an der Leber angewendet. Mit Radioembolisation (SIRT= Selektive interne Radiotherapie) behandelt man jeweils ein ganzes Organ.
2. Frage: Werden hier auch Schilddrüsenpatienten behandelt? - Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsentumorerkrankungen werden hier weniger vorgestellt. Aber auch bei Schilddrüsentumorpatienten sind die Methoden für einzelne Metastasen anwendbar.

III. Stimmprobleme und Schluckstörungen nach Schilddrüsen-Operationen und deren Behandlungsoptionen

Katharina Max, Logopädie, Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Magdeburg

Frau Max schaltete sich freundlicherweise über Videokonferenz zu, da sie am Infotag nicht in Magdeburg anwesend sein konnte. Nochmals herzlichen Dank dafür.

Stimmstörung: Die Stimme signalisiert die Stimmung einer Person. Sie setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Diese Komponenten sind: 1. *Die Atmung* (sie ist am Wichtigsten, insbesondere die korrekte Atmung); 2. *Die Körperspannung* (nicht zu stark, nicht zu schwach); 3. *Die Emotionen* (z.B. Stress); 4. *Die Gesundheit* (ist man gesund oder krank, z.B. nasale Sprache = sprechen durch die Nase bei Erkältung); 5. *Die Ernährung* (z.B. wird die Stimme heiser, wenn man zu wenig trinkt); 6. *Die Wahrnehmung*.

Die Stimme wird von den Therapeuten dementsprechend beurteilt.

Man unterscheidet mehrere Stimmstörungen:

Funktionelle Stimmstörung: Durch Gewohnheiten, durch Überlastung oder psychogen ausgelöst z.B. durch falsche Atmung.

Organische Stimmstörung: Durch Krankheit, angeborene Veränderungen, durch Operationen.

Kombinierte Stimmstörung: Bei SD-Operationen treten, wenn, meist kombinierte Stimmstörungen auf.

Entstehung von Stimmstörungen: a) Durch eine Recurrensparese: Stimmbandlähmung = Störung des Nervus laryngeus recurrens. Die Behandlung erfolgt durch Stärkung der nicht gestörten Stimmlippe. b) Schädigung durch den Tubus: Meist nur zeitweise bestehend bzw. über einen bestimmten Zeitraum. Das äußert sich durch ein unwohles Gefühl im Hals, sogenanntes Globusgefühl. c) Verfestigung des Narbengewebes; Verfestigung der Hautelastizität, Verfestigung der Faszien, Engegefühl im Hals, Fremdkörpergefühl im Hals. d) Schwellung nach der Operation: Enge, Globusgefühl, Schluckreaktion kann nicht ausgelöst werden, Speichel liegt auf den Stimmlippen. e) Ängste: Diese legen sich auf die Stimme. Man macht sich Sorgen darüber: Warum klappt es nicht? Warum dauert es so lange? Man funktioniert nicht, wie gewohnt.

Stimmübungen: Sie erfolgen nach einem biopsychomotorischen Modell. Es analysiert Gesundheitsbedingungen, also ob eine Störung oder Krankheit vorliegt. Dabei werden verschiedene Faktoren einbezogen: Körperfunktionen und Körperstrukturen (Umfeld u.a. Familie, Umwelt und personenbezogene Faktoren). Dabei müssen die Stimmübungen komplex betrachtet werden. Gibt es posttraumatische Belastungsstörungen, ist man ängstlich, weil man plötzlich nicht mehr funktioniert! Deshalb ist es wichtig, die Stimmübungen an das Störbild anzupassen und einen individuellen Übungsplan herzustellen. Die Stimmübungen basieren auf Kräftigung (Sport) und Entspannung (Atmung), auf Wahrnehmung und Massage.

Was kann man selbst tun: Logopäden nach Übungen fragen, Atemübungen, Sport, Ernährung, bewusstes Sprechen und Atmen, Wahrnehmungsübungen und Narbenpflege.

Es können auch Übungen mit dem Blubberschlauch (Lax vox) sinnvoll sein.

Schluckstörungen: Wenn essen nicht funktioniert, ist das ein großer emotionaler Einschnitt. Man kann nicht gut denken, nicht gut lieben, nicht gut schlafen, wenn man nicht gut gegessen hat.

Man unterscheidet folgende Schluckphasen:

1. Phase: Hinsetzen, Gabel zum Mund führen, Kauen. Dabei spielen Lippen, Zähne, Zunge und Speicheldrüsen eine Rolle.

2. Phase: Das Velum (Gaumensegel) schließt sich, damit das Essen nicht aus der Nase kommt, die Zunge schiebt sich nach unten, der Kehldeckel zieht die Speiseröhre auf, Stimmlippen und Kehldeckel schließen sich. Bei Vernarbung ist die Kippung des Kehldeckels nicht mehr möglich.

Schlucktherapien: Man unterscheidet erhaltende Maßnahmen - sogenannte Übungen zur Stärkung der am Schlucken beteiligten Organe (Kräftigungsübungen, Artikulationsübungen, Reizstrom), ausgleichende Übungen wie Kopfbewegungen, Kopfhaltung, Kopfdrehung, Kopflagerung und anpassende Übungen durch äußere Mittel z. B. dickeres, biegsames Besteck, Anpassen der Konsistenzen, d.h. breiige oder flüssige Nahrung.

Bestehen Schluckstörungen länger als einen Monat nach der Operation, sollte eine FEES-Untersuchung (endoskopische Untersuchung des Schluckaktes) erfolgen.

Insgesamt sollte eine interdisziplinäre Therapie erfolgen, d.h. Zusammenarbeit zwischen Physiotherapeuten, Logopäden, Osteopathen und die Beachtung gesunder Ernährung und Narbenpflege.

IV. Ausblick: Neue Tracer zur Diagnostik und Therapie des medullären Schilddrüsen-Karzinoms

Dr. med. Dipl.-Phys. Jan Wüstemann, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Universitätsklinikum Magdeburg

In der Nuklearmedizin werden Radionuklide (radioaktive Substanzen) verabreicht. Es geht darum, die Krankheit sichtbar zu machen. Das beinhaltet die Darstellung vor der Operation, in der Nachsorge zur Kontrolle und vor oder nach Beginn einer Therapie (z.B. Beginn einer systemischen Therapie). Die Nuklearmedizin funktioniert nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Für die Darstellung der Tumorzellstruktur wird ein Substrat injiziert, das eine spezifische Bindung an die Tumorzellen hat. Wenn ein Substrat zur molekular-gezielten Diagnostik zeitgleich zur Therapie genutzt wird, nennt man es Theranosticum.

In einem PET/CT verbindet man die spezifische Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomografie = PET) mit einem Substrat (=Tracer) mit einer Röntgenschnittbildgebung (Computertomografie = CT)

Beim differenzierten SD-Karzinom spielen die Substrate 18-F, J-123, J-131. J-131/J-123 eine Rolle, haben aber beim medullären SD-Karzinom keine Bedeutung.

Beim medullären SD-Karzinom kann als Tracer das F18-FDG von diagnostischer Bedeutung sein. Es ist leicht verfügbar, sensitiv und ein Maß für die Aggressivität des Tumors. Es ist aber eher unspezifisch und reichert sich z.B. auch bei entzündlichen Prozessen an. Als zweiten Tracer hat das F18-F-DOPA eine Bedeutung in der Diagnostik. Es ist sehr sensitiv und spezifischer. Als dritter Tracer hat der GA68 Somatostatin-Rezeptor (SSR) für das medulläre SD-Karzinom Bedeutung (DOTATOC; DOTANOC; DOTATATE).

Als Beispiel kommt das F18-F-DOPA-PET/CT beim medullären SD-Karzinom zur Metastasen-Darstellung zur Anwendung.

Neue Ansätze in der Radioliganden-Therapie sind Fibroblasten-aktivierende Proteine (FAP), die bisher bei bestimmten Krebsarten gute Ergebnisse gezeigt haben.

Je größer und je aggressiver der Tumor ist, desto größer ist die Expression von FAP. FAP ist ein Bindegewebsmarker, der auch im Bindegewebe und bei Entzündungen vorkommt.

Fazit: Es gibt eine Vielzahl diagnostischer und therapeutischer Ansätze. FDG, FDOPA, SSR, und FAP haben Bedeutung in der Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Für therapeutische nuklearmedizinische Ansätze gibt es bisher wenig Evidenz. Sie sind derzeit noch als experimentelle Methoden anzusehen.

Diskussion:

1. Frage: Gibt es diese Möglichkeiten auch an anderen Universitäten? - Ja, aber nicht alle Methoden an allen Universitäten.
2. Frage: Sind immer ausreichend Somatostatin-Rezeptoren da? - Nein, das muss in jedem Fall einzeln geprüft werden. Der Nachweis im Tumorgewebe sagt noch nichts darüber aus, ob sie in der Bildgebung sichtbar gemacht werden können. Die RET-Mutation im Tumor ist bestimmbar.
3. Frage: Welche Bedeutung hat das Minigastrin im Zusammenhang mit dem PET/CT ? - Das ist ein interessanter Ansatz. Es gibt aber noch keine vergleichenden Untersuchungen.
4. Frage: Wie lange muss das Tumormaterial nach einer Operation aufbewahrt werden? - Die gesetzliche Aufbewahrungsfrist für Gewebeproben beträgt 10 Jahre. Allerdings heben viele Pathologien gerade bei Krebserkrankungen die Proben auch länger auf (15-20 Jahre). Hier muss man dann jeweils konkret in der operierenden Klinik nachfragen. Allerdings ist altes Material, was die Untersuchung auf eine RET-Mutation angeht, nicht immer verwertbar, so dass ggf. eine frische Probe zur Untersuchung gewonnen werden muss, wenn davon eine Therapie abhängt.