

ESMO 2006: GIST- und Sarkom-Therapien – Fortschritt bis Stillstand

Wie alljährlich wurden auf dem vergangenen ESMO-Jahreskongress praxisbezogene Anwendungsdaten vorgestellt und auf dem ASCO präsentierte Studien kritisch reflektiert. Bei GIST bringen neue, hochwirksame Targeted Therapies erfreuliche Prognoseverbesserungen; bei Sarkomen erzielen derzeitige Chemotherapieregime dagegen eher verhaltene Resultate, so die Einschätzung.

CHRISTIAN ROTHERMUNDT

In der Behandlung der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) mit Tyrosinkinase-Hemmern finden derzeit spannende Entwicklungen statt; solche stehen bei Sarkomen in jüngst begonnenen Studien mit diesen Substanzen noch aus.

Bewegung bei GIST ...

Seit der Entwicklung von *Imatinib* (*Glivec*®) (1) ist erfreulicherweise in die GIST-Therapie positive Bewegung gekommen. Wie Elena Tamborini, Istituto Tumori Milano, ausführte, kann man GIST als eine Modelltumorentität für die Targeted Therapy in der Onkologie bezeichnen. GIST sind die häufigsten mesenchymalen Tumore des Gastrointestinaltraktes, sie exprimieren in 95% der Fälle das Protein KIT mit konsekutiver Aktivierung des KIT-Signaltransduktionsweges. Imatinib ist ein kompetitiver Inhibitor der KIT-Tyrosinkinase und anderer Kinasen (bcr-abl und PDGFR) und induziert die Apoptose der Tumorzellen.

Auf dem ESMO-Kongress 2006 wies Heikki Joensuu aus Finnland in einer Challenge-your-Expert-Session darauf hin, dass die Exon-11-Mutation einen günstigen prädiktiven Faktor für das Therapieansprechen auf Imatinib darstellt – die Exon-9-Mutation oder der Wildtyp dagegen nicht. Im Verlauf (mediane Zeit 25 Monate) entwickeln die Tumoren durch Akquirierung neuer Mutationen – mit Auswirkung auf die für die Imatinib-Bindung wichtige ATP-Tasche der Tyrosinkinase – eine Resistenz auf Imatinib. Neue Moleküle, die den Resistenzmechanismus durchbrechen, befinden



Istanbul – Austragungsort des diesjährigen ESMO-Kongresses mit über 8000 Krebspezialisten

sich bereits in klinischer Testung (*Dasatinib* und *Nilotinib*) (2, 3).

Beim ASCO 2006 waren Daten bezüglich Wirksamkeit des inzwischen zugelassenen *Multi-Target-Kinase-Inhibitors Sunitinib* (*Sutent*®) bei Imatinib-Resistenz oder Intoleranz präsentiert worden (4); kürzlich wurde die Studie im «Lancet» publiziert (5). Ein Update zu diesen Ergebnissen gab Ian Judson vom Royal Marsden in London beim ESMO 2006: Die doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurde wegen einer mehr als vierfachen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Sunitinib-Arm entblindet (27,3 vs. 6,4 Wochen; HR 0,33; $p < 0,001$). Von 207 mit Sunitinib behandelten Patienten erzielten 14 (7%) eine partielle Response

(PR), 36 (17%) eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) über mehr als 22 Wochen im Vergleich zu 0% PR und 2% SD im Placeboarm.

Die Ergebnisse eines Sunitinib-Expanded-Access-Programms für Patienten, welche sich nicht für die Sunitinib-Studien qualifizierten oder in deren Land keine entsprechende Studie angeboten worden war, wurden von Palma Dileo aus Mailand vorgestellt. Bis April 2006 wurden 786 Patienten eingeschlossen. Die häufigsten Nebenwirkungen der evaluierbaren Patienten waren Fatigue (43%), Durchfall (37%), Übelkeit (30%), Erbrechen (25%) und Bauchschmerzen (23%). Die Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 waren Fatigue (6%), Anämie (6%), Bauchschmerzen (5%), Hand-Fuss-Syn-

drom (4%), Hypertonie (4%), Neutropenie (4%) und Thrombozytopenie (3%). Für 123 Patienten liegen Daten bezüglich Effektivität vor, davon erzielten 14% eine PR, 63% eine SD und ein Patient eine komplette Remission.

Im Unterschied zum herkömmlichen Rhythmus von vier Wochen Sunitinib 50 mg und zwei Wochen Pause wurde in einer von Jean-Yves Blay durchgeführten Studie eine kontinuierliche Einnahme von 37,5 mg Sunitinib getestet. Von 19 Patienten, welche mehr als acht Wochen behandelt worden waren, erreichten 2 eine unbestätigte PR und 15 eine SD; 2 Patienten waren progredient. Bei kontinuierlicher Sunitinib-Einnahme scheint das Nebenwirkungsprofil ähnlich wie beim 4/2-Rhythmus zu sein; auch die Effektivität ist gemäss diesen frühen Daten vergleichbar. Die Behandlung von GIST ist eine onkologische Erfolgsgeschichte, und es werden neue Kapitel geschrieben.

... und Stillstand bei den Weichteilsarkomen

Die Controversy Session zur Frage der (neo-)adjuvanten Chemotherapie lokalisierter Weichteilsarkome führte vor Augen, dass in diesem onkologischen Teilgebiet bedauerlicherweise wenig Fortschritt erzielt wurde und aufgrund der Datenlage die Formulierung eines Therapiestandards nicht möglich ist.

Paolo Casali, Befürworter der adjuvanten Therapie, zitierte eine im «Lancet» publizierte Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 1568 Patienten aus dem Jahr 1997 (6), die zwar eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv, lokal oder systemisch, zeigte, aber keinen Überlebensvorteil für die adjuvante Therapie (OS: HR 0,89 [0,76–1,03], $p = 0,12$ bei einem Trend für einen absoluten Benefit von 4%). Problematisch für die Metaanalyse war einerseits die sehr heterogene Population mit diversen histologischen Subtypen und andererseits die Tatsache, dass positive Studien für die adjuvante Therapie eher kleine, negative Studien hingegen grössere Patientenzahlen aufwiesen.

Drei Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid wurden bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen (> 8 cm, Grad-II/III-Tumoren < 8 cm, Grad-

II/III-Lokalrezidiven, Grad-II/III-Tumoren mit inadäquater Operation < 6 Wochen) versus direkte Operation randomisiert. Hier betrug das Fünf-Jahres-Überleben für die Gruppen 64% und 65% (7) – für keine der Therapien bestand also ein Überlebensvorteil.

Im Gegensatz dazu liess sich in einer italienischen Studie ein Vorteil der adjuvanten Chemotherapie mit Epirubicin/Ifosfamid bezüglich krankheitsfreien und Gesamtüberlebens (OS 75 Monate vs. 46 Monate, $p = 0,03$) nach einer medianen Beobachtungszeit von 59 Monaten zeigen. Wegen des eindeutigen Trends wurde die Studie frühzeitig geschlossen. In der Diskussion schreiben die Autoren einschränkend: «Eine Heilung von Hochrisikopatienten ist schwierig: 60% der Patienten hatten einen Rückfall und starben in beiden Armen der Studie.» (8) Ian Judson, Kritiker der adjuvanten Chemotherapie, erinnerte zunächst daran, dass das entscheidende Kriterium für den Einsatz einer solchen die höhere Heilungsrate ist. Er führte aus, dass es derzeit keine konklusive Evidenz für (neo-)adjuvante Chemotherapie bei lokalisierten Weichteilsarkomen gibt und dass sie deshalb nicht zum Standard gehört. Er räumte jedoch ein, dass auf individueller Basis bei Hochrisikopatienten die Entscheidung zugunsten einer Chemotherapie gefällt werden könne, dies in Abhängigkeit von der Tumorgrosse, dem Tumorgrad und dem histologischen Subtyp. Die neoadjuvante Therapie mit Ifosfamid und Doxorubicin ist zugunsten der besseren Resektabilität ebenfalls zu evaluieren.

Vielleicht bringt in dieser unbefriedigenden Situation die EORTC-Studie 62931 – mit Randomisierung zwischen adjuvanten hochdosiertem Doxorubicin und Ifosfamid plus Filgrastim (G-CSF) versus keine adjuvante Chemotherapie – die erwünschte Antwort. Die Studie ist geschlossen, und die Ergebnisse werden erwartet.

Palma Dileo stellte eine Phase-II-Studie zur Therapie mit Ecteinascidin-743 (Trabectedin) beim rezidivierenden Sarkom vor. Diese Substanz entstammt einer karibischen Seescheidenart, bindet kovalent an DNA und hemmt deren transkriptionelle Aktivität. Die Wirksamkeit dieses Medikaments wurde bereits beim Sar-

kom (11, 12), Ovarialkarzinom (13) und Mammakarzinom (14) gezeigt, hat aber bisher nicht zur Zulassung in der Schweiz und in Europa geführt. Beim Sarkom wurde die 24-stündige intravenöse Infusion mehrfach geprüft. Die nun vorgelegte Studie evaluierte eine Infusion über drei Stunden (analog zum Ovarialkarzinom) bei unterschiedlichen Sarkomen nach Progredienz unter vorhergehender Chemotherapie. Konklusion der Studie ist, dass die dreistündige Infusion von Trabectedin verträglich und beim Weichteilsarkom wirksam ist (5/25 mit PR). Aktivität zeigte sich ebenfalls beim Ewing-Typ (2/23 mit PR) und beim Rhabdomyosarkom (1/8 mit PR). Von den 19 Patienten mit Osteosarkom zeigte keiner ein objektives Ansprechen. Die längste Ansprechzeit (TTP 14,8 Monate) wies ein Patient mit myxoidem Liposarkom auf, einem Subtyp mit chromosomaler Translokation t(12;16)(q13;p11) oder t(12;22)(q13;q12) mit den Fusionsprodukten CHOP-TLS oder CHOP-EWS.

Aufbruch zu neuen Strategien bei Sarkomen

ESMO 2006 brachte keine bahnbrechenden Erkenntnisse bezüglich der Behandlung von Sarkomen. ET-743 wurde ausführlich geprüft und zeigte einen Effekt vor allem zur Stabilisierung der Tumorkrankheit. Wirksame Zytostatika beim Rezidiv sind Trofosfamid und Gemcitabin. Die Hoffnung liegt auf den Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. GW786034, welches derzeit in EORTC 62043 geprüft wird), auf Brostallicin (PNU-166196A) und Bevacizumab, welche sich aber noch in klinischer Prüfung befinden (13). ▲

Dr. Christian Rothermundt
Klinik für Medizinische Onkologie
Universitätsspital
4031 Basel
Tel. 061-265 50 74
E-Mail: rothermundtc@uhbs.ch

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Tuveson DA et al.: STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20(36): 5054–5058.
2. Schittenhelm, A et al.: Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation

- loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res.* 2006; 66(1): 473–481.
3. Reichardt P et al.: A phase I study of AMN107 alone and in combination with imatinib in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol / ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.* 2006; 24, 18S: 9545.
 4. Casali PG et al.: Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol / ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.* 2006; 24, 18S 2006: 9513.
 5. Demetri GD et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544): 1329–1338.
 6. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350: 1647.
 7. Gortzak E et al.: A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for «high-risk» adult soft-tissue sarcoma. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 1096–1103.
 8. Frustaci S et al.: Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238–1247.
 9. Le Cesne A et al.: Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 576–584.
 10. Garcia-Carbonero R et al.: Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naive patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5484–5492.
 11. Sessa C et al.: Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1867–1874.
 12. Zelek L et al.: A phase II study of Yondelis (trabectedin, ET-743) as a 24-h continuous intravenous infusion in pretreated advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94(11): 1610–1604.
 13. Kasper B et al.: Novel treatment strategies for soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; [Epub ahead of print].