

Osteosarkom bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Neuer Immunmodulator erhöht die Heilungsrate

In der Therapie des hochmalignen Osteosarkoms ist seit 25 Jahren erstmals wieder durch Zugabe eines neuen Medikaments ein therapeutischer Erfolg gelungen: Die postoperative Zugabe von Mifamurtide zur Standardchemotherapie hat das Sterberisiko der jungen Patienten mit lokalisierter Erkrankung um ein Drittel verringert. Dies ergab eine grosse Phase-III-Studie im zehnjährigen Follow-up, die in den EU-Ländern im letzten Frühjahr zur Zulassung geführt hat*.

Osteosarkome sind insgesamt zwar seltene Tumore, stellen aber mit 60% die häufigsten Malignome des Skelettsystems dar. In der Regel sind Kinder und Jugendliche, vor allem in der Wachstumsphase, seltener junge Erwachsene, betroffen. Im Jugendalter (10. und 20. Lebensjahr) stehen Osteosarkome in ihrer Häufigkeit an 2. bis 3. Stelle aller malignen Tumoren. In den USA und in Europa erkranken jedes Jahr jeweils rund 1200 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Fast immer sind die langen Röhrenknochen betroffen, vor allem Oberschenkel-, Schienbein- und Oberarmknochen. Mehr als 80% der Patienten haben bei Diagnosestellung eine lokalisierte Erkrankung, die übrigen sind am häufigsten von Lungenmetastasen betroffen.

Prof. Paul Meyers, Leiter der aktuellen, bisher grössten Osteosarkomstudie, erläuterte während der «Meet-the-expert-Session» der SPOG-Jahresfortbildung Details zu seiner Studie, zu Standardtherapien und zur neuen Option. Als pädiatrischer Onkologe am Memorial Sloan Kettering in New York besitzt er jahrzehntelange Erfahrung in der Behandlung von Sarkomen im Jugendalter.

Die Standardtherapie

Mit heutiger Standardtherapie aus Chirurgie und Polychemotherapie vor und nach kompletter Tumorresektion sind 60 bis 70% der Erkrankten mit lokalisiertem Tumor (bis 5 Jahre nach der Therapie)

* Die Zulassung für Mifamurtide liegt vor für die Behandlung in Kombination mit Polychemotherapie bei hochgradigem, resektablem, nicht metastasiertem Osteosarkom im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter (2. bis 30. Lebensjahr) nach kompletter Tumorresektion.

krankheitsfrei. Die Raten sind stabil seit dem Einsatz dieser Therapiekombination Mitte der Achtzigerjahre. Die Polychemotherapie vor und nach dem chirurgischen Eingriff ist erforderlich, weil von okkulten Metastasen ausgegangen werden muss. Die alleinige Chirurgie (vor 1985 angewandt) hatte in 80% der Fälle vor allem Lungenmetastasen nach sich gezogen. Für die Chemotherapie existieren verschiedene Regime aus hoch dosiertem Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid, wobei, regional unterschiedlich, 2 bis 4 Substanzkombinationen verwendet werden.

Der Immunmodulator Mifamurtide

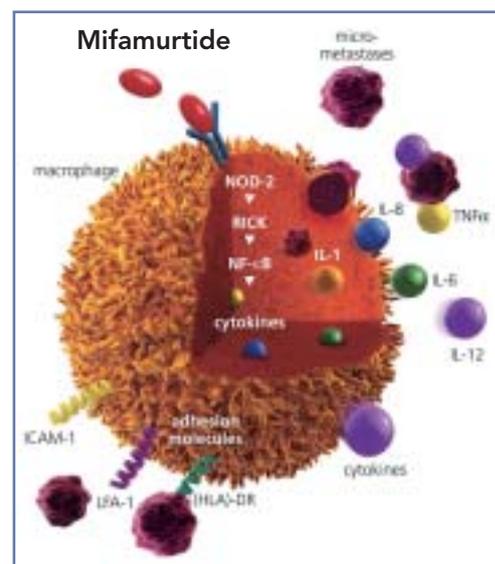
Bei der Substanz Mifamurtide (Muramyltripeptid, MTP) handelt es sich um einen liposomalen Immunmodulator, welcher aus einem natürlich vorkommenden Bestandteil der Zellwand des Bacillus Calmette-Guerin entwickelt wurde. Die Substanz wirkt über die Aktivierung der Makrophagen und Monozyten tumorzelltötend. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht erklärt; es wird angenommen, dass Mikrometastasen abgetötet werden. Präklinisch wurde nachgewiesen, dass die gleichzeitige Chemotherapie nicht die Toxizität erhöht. Die Verträglichkeit der Substanz ist sogar so gut, dass das Medikament bei gesunden Probanden getestet werden konnte, was nur für sehr wenige Krebstherapeutika möglich ist. Die zunächst aufgrund von Resultaten aus Tierstudien interessant gewordene Substanz zog eine Reihe von klinischen Phase-I- und -II-Studien bei Menschen mit verschiedenen fortgeschrittenen Tumoren nach sich. Entwickelt wurde Mifamurtide vom US-Bio-

pharmazieunternehmen IDM Pharma; Takeda Pharma übernahm das Medikament im letzten Jahr.

Bisher grösste Osteosarkomstudie

Aufgrund positiver Resultate insbesondere bei Osteosarkomen führten Prof. Meyers und Kollegen die randomisierte, prospektive Phase-III-Studie (INT-0133) als Gruppenstudie der US-amerikanischen Children's Oncology Group zwischen 1993 und 1997 durch. Die vom National Cancer Institute geförderte Studie schloss 793 Patienten im Alter bis zu 30 Jahren mit neu diagnostiziertem hochmalignem, nicht metastasiertem, aber resektablem Osteosarkom ein und konnte die Daten von 662 Patienten auswerten. Verglichen wurden im 2-x-2-faktoriellen Regime:

1. die Chemotherapie aus den drei Substanzen Cisplatin, Doxorubicin, hoch dosiertes Methotrexat (HDMTX) versus dieser Kombination plus Ifosfamid. (Frage 1: Verbessert die Zugabe von Ifosfamid das Outcome?)
2. die jeweilige Zugabe von Mifamurtide zu diesen beiden Regimes. (Frage 2: Verbessert die Zugabe von Mifamurtide zur jeweiligen Erhaltungstherapie das Outcome?)



Mifamurtide wirkt durch Aktivierung des Immunsystems und tötet dabei okkulte Mikrometastasen, die sich bei Osteosarkompatienten primär in den Lungen bilden. ©Takeda Pharma

Die Patienten wurden zu Beginn randomisiert und erhielten präoperativ in Gruppe A Cisplatin, Doxorubicin und HDMTX und in Gruppe B Ifosfamid, Doxorubicin und HDMTX.

Nach der chirurgischen Resektion des Primärtumors erhielten die Patienten eines der folgenden adjuvanten Schemata als Erhaltungstherapie über 36 Wochen (vgl. Grafik):

- ▲ **A-**: Cisplatin, Doxorubicin, HDMTX
- ▲ **A+**: Cisplatin, Doxorubicin, HDMTX plus Mifamurtide
- ▲ **B-**: Cisplatin, Ifosfamid, Doxorubicin, HDMTX
- ▲ **B+**: Cisplatin, Ifosfamid, Doxorubicin, HDMTX plus Mifamurtide.

Ziel des Studiendesigns war es, jede der beiden Fragen unabhängig zu beantworten. Die Wirksamkeit von Mifamurtide (MTP) wurde bestimmt durch den Vergleich der beiden MTP-Arme (A+ und B+) mit den Armen ohne MTP (A und B). Primäre Endpunkte waren krankheitsfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) unter dieses Regimes.

Signifikant verbessertes Gesamtüberleben

Die Resultate: Die Zugabe von Ifosfamid zeigte weder eine Verbesserung im OS noch im EFS.

Dagegen war die Zugabe von Mifamurtide (MTP) mit einem signifikant erhöhten Überleben (OS) in den Armen A+ und B+ verbunden. Unter den MTP-Kombinationen betrug das mittlere Sechs-Jahres-Gesamtüberleben 78% – unter den Chemotherapiekombinationen ohne MTP dagegen 70%. Dies entspricht einer Verringerung des Sterberisikos um fast ein Drittel, was Signifikanz erreicht. Die Wahrscheinlichkeit (Hazard Ratio, HR) für das OS nach 6 Jahren betrug unter der MTP-Kombination 0,71. Es zeigte sich ein Trend zu einem besseren EFS unter Zugabe von Mifamurtide.

Die Nebenwirkungen, am häufigsten Fieber und Schüttelfrost, liessen sich medikamentös gut beherrschen.

Aktuelles Fazit

«Mifamurtide ist seit über 20 Jahren das erste Medikament, das in Kombination mit etablierten Chemotherapiekombinationen das Überleben der Osteosarkompatienten weiter verlängern kann, als die

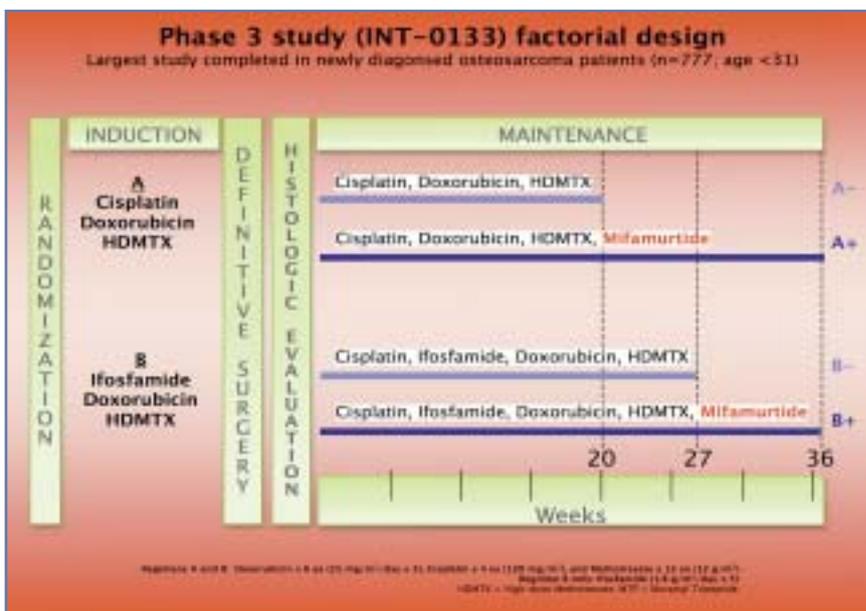
Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG)

Aktive, vitale Kinderkrebsexpertise Schweiz

Beim wissenschaftlichen Jahrestreffen der SPOG, in diesem Jahr erneut in Lugano, wurden rund 30 Arbeiten aus der epidemiologischen, klinischen und Laborforschung präsentiert und diskutiert. Diese Arbeiten, zu denen auch Vorstellungen seltener oder komplexer Fälle aus der Praxis gehörten, stammten aus den wichtigsten SPOG-Stationen und zeigten, wie aktiv die Krebsforschung bei Kindern und Adoleszenten in unserem Land ist. Die meisten Arbeiten wurden von jüngeren Kollegen und Kolleginnen vorgestellt, was die Vitalität unserer Gruppe unterstreicht. Das wissenschaftliche Niveau dieser Mitteilungen war sehr hoch, und wir erwarten, dass die meisten Arbeiten sehr bald in Peer-reviewed-Journals publiziert werden. Die SPOG setzt sich das Ziel, die klinische (patientenorientierte) Krebsforschung im Bereich der pädiatrischen Onkologie durch kooperative, meist internationale Studien zu fördern. Selbstständige kinder-onkologische Stationen mit unterschiedlichen Schwerpunkten gibt es an den Universitätskinderkliniken Bern, Basel, Zürich, Lausanne und Genf und an den Kinder-spitälern St. Gallen, Luzern, Aarau und Bellinzona.

PD Dr. med. Nicolas von der Weid
Präsident SPOG
Unité d'Héματο-Oncologie pédiatrique
CHUV, Lausanne

Sekretariat SPOG
Effingerstrasse 40, 3000 Bern
Tel. 031-389 91 89



etablierten Behandlungsschemata dies vermögen. Das Sterberisiko durch die Krankheit ist um ein Drittel gesenkt», resümierte Prof. Meyers das Behandlungsergebnis. Dabei ist die Substanz gut verträglich. Der Onkologe geht davon aus, dass die postoperative Gabe von Mifamurtide plus Chemotherapie sich zur adjuvanten Standardtherapie beim Osteosarkom entwickeln wird.

Meyers hob zudem hervor, dass Mifamurtide einer der in der pädiatrischen Onkologie am besten untersuchten Wirkstoffe ist. Seiner Meinung nach hat das Medikament das Potenzial, bei weiteren Tumoren ähnlich zu wirken (v.a. bei Metastasenbildung überwiegend in der Lunge). Die neue Substanz hat in den USA 2001, in der EU 2004 und in der

Schweiz seit 2009 den Orphan-Drug-Status (Therapeutikum für seltene Krankheiten) erlangt. ▲

Bärbel Hirrle

Der Bericht wurde von Takeda Pharma AG, Schweiz, unterstützt.

Quellen:
«Meet-the-expert-Session»: P. Meyers: Osteosarcoma therapy: role of MTP-PE. Anlässlich des SPOG-Jahresmeetings, Lugano, 29. Januar 2010.

Referenzen:
Bodmer, N., Niggli, F.K.: Knochen- und Weichteilsarkome im Jugendalter. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2009; 4: 14–17.
Meyers, P. et al.: Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 633–638.
Meyers, P.: Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. Expert Rev. Anticancer Ther. 2009; 9 (8): 1035–1049.