

## **2. Medikamentöse Therapie der Weichteilsarkome:**

### **2.1. Monotherapie:**

Zur chemotherapeutischen Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen stehen nur wenige Medikamente zur Verfügung, da trotz intensiver Bemühungen in zahlreichen Phase-II-Studien keine weiteren aktiven Substanzen identifiziert werden konnten. Die wirksamsten Substanzen sind die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin sowie Ifosfamid mit Remissionsraten von 18 bis 29 % in der first-line Therapie. Wichtig ist hierbei eine ausreichend hohe Dosierung.

Es liegen nur wenige randomisierte Studien zum Vergleich verschiedener Monotherapien vor. Hervorzuheben ist der Nachweis der Überlegenheit von Ifosfamid gegenüber Cyclophosphamid, der den Grundstein für die weitere Entwicklung von Ifosfamid bei Weichteilsarkomen bildete [10]. Zudem ergab sich eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung für Ifosfamid mit erheblich besserer Wirksamkeit von 9 gegenüber 5 g/m<sup>2</sup> [11]. Aufgrund dieser Studie wurde eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Ifosfamid 9 g/m<sup>2</sup> mit Doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> seitens der EORTC begonnen. Da eine Zwischenanalyse keine signifikanten Unterschiede erwarten ließ, wurde die Studie vorzeitig beendet (unveröffentlichte Daten). 4 Studien wurden zum Vergleich verschiedener Anthrazykline oder Dosierungen durchgeführt. Ergebnisse hiervon sind die Gleichwertigkeit von Doxorubicin und Epirubicin, die in zwei unterschiedlichen Studien gezeigt wurde. In der ersten Studie wurden beide Substanzen in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt. Signifikante Unterschiede in der Ansprechrate fanden sich nicht [12]. Die zweite Studie galt dem Vergleich von Doxorubicin in der Standarddosierung mit hochdosiertem

Epirubicin (150 mg/m<sup>2</sup>). Auch hierbei ergab sich kein Unterschied in der Wirksamkeit, wohl aber eine erheblich höhere Toxizität für Epirubicin [13]. Liposomales Doxorubicin erwies sich in der jüngst publizierten Studie als wirkäquivalent zu Doxorubicin bei geringerer Toxizität [14]. Für Docetaxel war im Rahmen einer randomisierten Phase-II-Studie im Vergleich zu Doxorubicin keine Aktivität nachzuweisen[15] (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Randomisierte Studien zur Monotherapie**

Studiengruppe	Substanzen	Dosierungen (mg/m <sup>2</sup> )	Ansprechrate (%)
EORTC [10]	Cyclophosphamid	1.500	<b>8</b>
	Ifosfamid	5.000	<b>18 (sig.)</b>
EORTC [11]	Ifosfamid	5.000	10
	Ifosfamid	9.000	25
EORTC [12]	Doxorubicin	75	25
	Epirubicin	75	18
EORTC [13]	Doxorubicin	75	15
	Epirubicin	150	17
	Epirubicin	3 x 50	17
EORTC [14]	Doxorubicin	75 (q 3 Wochen)	9
	liposomales Doxorubicin	50 (q 4 Wochen)	10
	Doxorubicin		
EORTC [15]	Doxorubicin	75	<b>30</b>
	Docetaxel	100	<b>0 (sig.)</b>
Borden et al. [16]	Doxorubicin	70	18
	Doxorubicin	3 x 20, 15 weekly	16

DTIC wurde in zahlreichen Studien als Monotherapie und als Bestandteil von Kombinationstherapieprotokollen untersucht. Die Ansprechrate in den 3 Monotherapiestudien betrug dabei zwischen 17 und 27%. Drei randomisierte Studien zum Vergleich von Doxorubicin mit der Kombination von Doxorubicin und DTIC ergaben eine signifikante Überlegenheit für die Kombination in einer Studie und für die Subgruppe von Patienten mit Leiomyosarkomen in einer weiteren Studie. Der Stellenwert von DTIC in komplexeren Kombinationsprotokollen, insbesondere in Kombination mit Ifosfamid ist aufgrund fehlender randomisierter Studien weiterhin unklar.

Aufgrund fehlender Therapieoptionen für Patienten, die mit Anthrazyklinen und Ifosfamid, einschließlich hochdosiertem Ifosfamid behandelt wurden, wurde eine Phase-II-Studie zum Einsatz von hochdosiertem DTIC in Form einer kontinuierlichen Infusion über 12 Tage durchgeführt [Reichardt et al. 2000, 17]. Insgesamt 25 Patienten mit einem medianen Alter von 54 Jahren wurden behandelt. Objektivierbare Remissionen wurden nicht beobachtet, allerdings zeigte sich bei 9 Patienten, davon 7 mit Leiomyosarkomen eine Stabilisierung der Erkrankung von 3 bis 11 Monaten.

Weitere Substanzen wie Actinomycin D, Cyclophosphamid, Vincristin, Etoposid, Methotrexat und Carboplatin bzw. Cisplatin besitzen nur eine marginale Wirksamkeit.

Außerhalb von klinischen Studien wird meist eine Monochemotherapie mit Doxorubicin  $75 \text{ mg/m}^2$  alle 3 Wochen als Standard-Therapie angesehen.

Für Patienten, die nach einer Behandlung mit Anthrazyklinen und Ifosfamid in Standarddosierung eine Progression der Erkrankung oder ein Rezidiv erleiden, steht keine etablierte Therapie zur Verfügung. Aufgrund einer ausgeprägten Dosis-Wirkungs-Beziehung und der Möglichkeit, Ifosfamid in Kombination mit

hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in sehr hoher Dosierung einzusetzen, stellt diese Therapie eine interessante Behandlungsoption dar. Selbst nach einer Vorbehandlung mit Standard Dosen von Ifosfamid ( $5 - 6 \text{ g/m}^2$ ) sind mit hochdosiertem Ifosfamid ( $\geq 14 \text{ g/m}^2$ ) noch Ansprechraten bis über 30 % zu erreichen [18,19, Reichardt et al. 1996, 20].

In zwei aufeinander folgenden Phase-II-Studien in Berlin wurden knapp 100 Patienten in unterschiedlichen Dosierungs- und Applikationsformen mit hochdosiertem Ifosfamid behandelt [Reichardt et al. 1998, 21]. In der ersten Studie erhielten 47 Patienten mit fortgeschrittenen Knochen- und Weichteilsarkomen eine Behandlung mit  $17,5 \text{ g/m}^2$  Ifosfamid in Form einer Dauerinfusion über 120 Stunden. Die Ansprechrate war trotz der intensiven Vorbehandlung der Patienten mit 32% relativ hoch. Zu beachten ist allerdings die ausgeprägte Toxizität mit 100% Grad 3/4 Myelosuppression, 17% höhergradiger ZNS-Toxizität, 6% Grad 3/4 Nephrotoxizität und 4% therapiebedingten Todesfällen. In der Folgestudie bei insgesamt 51 Patienten wurde Ifosfamid als sequenzielle 1-Stunden-Infusion alle 12 Stunden in einer Gesamtdosierung von  $14 \text{ g/m}^2$  eingesetzt. Die Gesamtansprechrate lag mit 22% etwas niedriger als in der Vorläuferstudie. Betrachtet man die jeweilige Subgruppe der Patienten mit Weichteilsarkomen, so ergibt sich mit 25 respektive 22% kein nennenswerter Unterschied. Die Toxizität der sequenziellen Therapie mit  $14 \text{ g/m}^2$  war hinsichtlich der Hämatotoxizität und der ZNS-Toxizität etwas geringer ausgeprägt. Therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf. Aus diesen Gründen wurde diese Applikationsform und Dosierung für die Integration in weitere Kombinationstherapieprotokolle ausgewählt.

Trofosfamid, ein oral verfügbares Oxazaphosphorinderivat, welches hauptsächlich in 4-Hydroxy-Ifosfamid metabolisiert wird, wurde in drei klinischen

Studien untersucht. Während in der ersten Studie 3 von 12 nicht vorbehandelten Patienten eine partielle Remission erreichten, wurden in beide weiteren Studien nur chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Ansprechrate betrug 18 bzw. 0%. Bemerkenswert sind allerdings z. T. länger anhaltende stabile Erkrankungsverläufe [22-24].

Liposomale Anthrazykline wurden unter dem Aspekt reduzierter Toxizität als Alternative zu Adriamycin untersucht. Das pegylierte liposomale Doxorubicin Caelyx<sup>®</sup> erwies sich in einer randomisierten Phase-II-Studie der EORTC im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin mit einer Ansprechrate von 10 versus 9% als wirkäquivalent bei signifikant reduzierter Toxizität. So betrug die Rate an Grad 3/4 Neutropenie nur 6 im Vergleich zu 77%. Auch die Alopezierate war mit 6 versus 86% signifikant geringer. Als Konsequenz wird derzeit eine Phase-I-Studie zur Kombination von Caelyx<sup>®</sup> und Ifosfamid durchgeführt mit dem Ziel, die geringere Hämatotoxizität und damit höhere Sicherheit auch in der Kombination mit dem hämatotoxischen Ifosfamid zu belegen [14,25].

Die Suche nach neuen Substanzen spielt bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter aufgrund des eingeschränkten Spektrums an wirksamen Medikamenten eine besondere Rolle, so dass zahlreiche Phase-II-Studien mit dieser Fragestellung durchgeführt wurden.

Aus der Gruppe der Taxane wurden sowohl Paclitaxel als auch Docetaxel untersucht. Die Ansprechraten lagen für Paclitaxel bei drei Studien zwischen 7 und 12% [26-28]. Eine Sonderstellung scheinen dabei Angiosarkome einzunehmen, bei denen eine Ansprechrate von 89% berichtet wurde [29]. Docetaxel erreichte in drei Phase-II-Studien Ansprechraten von 0 bis 17%. Bei einer größeren randomisierten Phase-II-Studie im Vergleich zu Doxorubicin fand

sich sowohl bei unvorbehandelten als auch vorbehandelten Patienten keinerlei Aktivität [14,30-32].

Gemcitabine wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. Die Ergebnisse sind dabei mit Ansprechraten von 3 bis 18% sehr unterschiedlich. Ein gesicherter Stellenwert dieser Therapie lässt sich daraus nicht ableiten [33-35].

Aufgrund einer publizierten Ansprechraten von 10% in einer Studie des NCI-Canada und vielversprechender Daten aus der Behandlung von Kindern mit Rhabdomyosarkomen wurde eine multizentrische Phase-II-Studie zur Behandlung von Patienten mit intensiv vorbehandelten Weichteilsarkomen mit dem Topoisomerase I – Inhibitor Topotecan durchgeführt. Bei insgesamt 16 Patienten zeigte sich bei guter Verträglichkeit kein objektives Ansprechen. In Übereinstimmung mit einer weiteren, zwischenzeitlich publizierten Studie ergibt sich somit kein Stellenwert für Topotecan bei der Behandlung von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter [36,37, Reichardt et al. 2003, 38].

ET-743 ist ein neuartiges Zytostatikum, welches aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* gewonnen wird. Die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgte in 3 multizentrischen Phase II–Studien bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten. Die Ansprechraten für die Gesamtgruppe der behandelten Patienten lag bei 8%. Bemerkenswert sind aber die progressionsfreie Überlebensrate von 18% nach 6 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensrate, die je nach Vorbehandlung für die Zweit- und Drittlinienbehandlung 49-55% beträgt. Nach zwei Jahren waren noch 29% der Patienten am Leben. Fasst man Patienten mit kompletter und partieller Remission und solche mit einer Stabilisierung von über 6 Monaten zusammen, so ergibt sich ein Anteil von 52% der Patienten, die von der Behandlung profitieren [Reichardt 2002, 39].

## 2.2. Polychemotherapie:

Kombinationschemotherapie wurde in zahlreichen Phase-II-Studien, aber nur wenigen randomisierten Phase-III-Studien untersucht. Die Mehrzahl der Studien wurde mit der Kombination von Doxorubicin und DTIC, der Viererkombination CyVADIC, bestehend aus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und DTIC und der Kombination von Anthrazyklinen und Ifosfamid durchgeführt. Während die Wirksamkeit des CyVADIC-Regimes im Laufe der Zeit als immer geringer dokumentiert wurde und deshalb nicht mehr eingesetzt werden sollte [40], liegen die Ansprechraten bei den meisten modernen Kombinationstherapiestudien mit 40 bis über 50 % und ca. 10 % kompletten Remissionen wesentlich höher als die 15 bis 25 %, die bei einer Monotherapie erreicht werden, allerdings auf Kosten einer z. T. erheblichen Toxizität, insbesondere Hämatotoxizität und ohne signifikanten Einfluß auf die progressionsfreie oder gar Gesamtüberlebenszeit. Allerdings wurde von mehreren Autoren gezeigt, dass Patienten, die eine komplette Remission erreichen, eine wesentlich längere Überlebenszeit haben. Vereinzelt können sogar lang anhaltende Remissionen erzielt werden [41].

**Tabelle 2: Phase III – Studien mit Polychemotherapie**

Autor	Therapie-Regime	Dosierungen (mg/m <sup>2</sup> )	Ansprechraten (%)		Überleben (Monate)
			gesamt	CR	
Schoenfeld et al. [42]	Doxo	70	27		9,2
	Doxo / Vcr / Cyclo	50 / 1,4 / 750	19		8,5
	Act. D / Vcr / Cyclo	0,4 / 1,4 / 750	11 (sig.)		10,2
Omura et al. [43]	Doxo	60	16	6	7,7
	Doxo / DTIC	60 / 1250	24	11	7,3

Borden et al. [10]	Doxo Doxo / DTIC	70 60 / 1.250	18 30 (sig.)	5 6	8 8
Borden et al. [44]	Doxo Doxo / Vindesin	70 70 / 3	17 18	4 6	9,4 9,9
Edmonson et al. [45]	Doxo Doxo / lfo Doxo / CDDP / MMC	80 60 / 7.500 40 / 60 / 8	20 34 (sig.) 32	2 3 7	9 12
Santoro et al. [46]	Doxo Doxo / lfo CyVADIC	75 50 / 5.000 500 / 1,4 / 50 / 750	23 28 28	2 3 4	12 12,8 11,8
Tursz et al. [47]	Doxo / lfo Doxo / lfo	50 / 5.000 75 / 5.000	20 21	4 2	
Antman et al. [48]	Doxo / DTIC Doxo / DTIC / lfo	60 / 1.000 60 / 1.000 / 7.500	17 32 (sig.)	2 2	13,3 11,9
Jelic et al. [49]	Epi Epi / CDDP	180 180 / 120	29 54 (sig.)	2 13	0 % (3 J.) 11 % (3 J.) (sig.)

Die erste randomisierte Studie zum Vergleich von Doxorubicin mit einer Kombinationstherapie wurde von Schönfeld et al. durchgeführt. Hierbei ergab sich eine signifikant höhere Ansprechrate für Doxorubicin alleine oder in Kombination gegenüber der Actinomycin D enthaltenden Kombination, was den unterlegenen Stellenwert von Actinomycin D bei Sarkomen im Erwachsenenalter belegt [42]. Zwei Studien untersuchten den Stellenwert der Kombination von Doxorubicin und DTIC gegenüber Doxorubicin alleine. Während sich in der ersten Studie bei ausschließlich Patienten mit Uterus-Sarkomen kein Unterschied in der Ansprechrate ergab [43], zeigte die zweite bei

Weichteilsarkomen verschiedener Primärlokalisationen mit Ansprechraten von 30 vs. 18% eine signifikante Überlegenheit der Kombination [10]. Interessanterweise fand sich in der erstgenannten Studie eine signifikant höhere Ansprechrate bei Patienten, die eine Grad 3 oder 4 Leukopenie aufwiesen, gegenüber Patienten, die nur Grad 1 oder 2 erreichten, was für eine intraindividuelle Dosiswirkungsbeziehung spricht. Dies wurde später von Benjamin eindrücklich bestätigt [50]. Auch Vindesin wurde als Kombinationspartner für Doxorubicin untersucht, verbesserte die Ergebnisse jedoch nicht [44]. Die Eastern Cooperative Oncology Group initiierte die erste randomisierte Studie zum Stellenwert von Ifosfamid in der Kombinationstherapie. Die dreiarmlige Studie verglich Doxorubicin als Monotherapie mit der Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid und der Kombination von Doxorubicin, Cisplatin und Mitomycin C. Der Ifosfamid-haltige Arm erreichte eine signifikant überlegene Ansprechrate und einen Trend zur Verlängerung der Überlebenszeit. Die Autoren beurteilten den Aktivitätsgewinn angesichts der erhöhten Toxizität als unzureichend [45]. Zu beachten ist allerdings, dass damals noch keine hämatopoetischen Wachstumsfaktoren zur Verfügung standen. Die zweite Studie zum Vergleich von Doxorubicin und der Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid wurde von der EORTC durchgeführt. Die verwendeten Dosierungen lagen für die Monotherapie bei 75 mg/m<sup>2</sup>, wogegen in der Kombination 50 mg/m<sup>2</sup> bzw. 5 g/m<sup>2</sup> verwendet wurden. Als dritter Arm wurde die CyCADIC-Kombination eingesetzt. Dieser wurde jedoch vorzeitig geschlossen. Die Ansprechraten waren insgesamt niedrig und zeigten keine signifikanten Unterschiede [46]. Eine mögliche Erklärung ist die unzureichende Dosisintensität von Doxorubicin in der Kombinationstherapie. Dies wurde in einer Folgestudie seitens der EORTC, die die Kombination von Ifosfamid mit Doxorubicin in unterschiedlichen Dosierungen

untersuchte und keinen Unterschied fand, jedoch wiederum relativiert [47]. Eine besonders wichtige Studie zum Stellenwert von Ifosfamid in der Kombinationstherapie wurde als Intergroup-Studie der SWOG und ECOG durchgeführt. Verglichen wurde die Kombination von Doxorubicin und DTIC mit einer um Ifosfamid erweiterten Dreierkombination unter Verwendung identischer Dosierungen [48]. Nach der Hälfte der Studie musste die Ifosfamid-Dosierung aufgrund ausgeprägter Hämatotoxizität reduziert werden. Wachstumsfaktoren standen nicht zur Verfügung. Dennoch ergab sich für die Dreierkombination eine signifikante Überlegenheit sowohl hinsichtlich der Ansprechrate als auch des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit unterschied sich nicht, möglicherweise aufgrund des Einsatzes von Ifosfamid in der second-line Therapie bei Patienten, die die Zweierkombination erhalten hatten. Die einzige Studie bislang, die einen Unterschied im Gesamtüberleben ergab, wurde in Belgrad durchgeführt und ist schwer zu interpretieren. Verglichen wurde hochdosiertes Epirubicin mit der Kombination aus Epirubicin und hochdosiertem Cisplatin [49]. Die als ausreichend gut beschriebene Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie lässt angesichts der Tatsache, dass bereits die Monotherapie mit hochdosiertem Epirubicin in der EORTC-Studie zu intolerablen Nebenwirkungen führte, einen gewissen Patientenselektionsbias vermuten. Zudem wäre die Überlegenheit der Kombination mit Cisplatin nur durch einen ausgeprägten Synergismus zu erklären, da Cisplatin keine ausreichende Monoaktivität aufweist. Der Stellenwert dieser Kombination bleibt somit ohne bestätigende Studie unklar.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass in den meisten Studien zur Kombinationstherapie Einzeldosierungen der Kombinationspartner eingesetzt wurden, die z. T. erheblich unter den bei einer Monotherapie verwendeten

Dosierungen lagen, was die Wirksamkeit angesichts einer sowohl für die Anthrazykline als auch für Ifosfamid belegten Dosis-Wirkungsbeziehung erheblich einschränken kann. Die Verfügbarkeit von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G-CSF erlaubt jedoch auch höherdosierte Kombinationstherapien (Tabelle 3,4).

Stellt man die publizierten Behandlungsergebnisse für die Kombinationen aus Doxorubicin oder Epirubicin mit Ifosfamid tabellarisch zusammen, so zeigt sich - bei aller Einschränkung - eine gute Korrelation zwischen der verwendeten Dosierung sowohl des Ifosfamid als auch der Anthrazykline und der erreichten Ansprechrate. Bemerkenswert ist dabei insbesondere die Zunahme an kompletten Remissionen bei den höheren Dosierungen.

**Tabelle 3: Kombination Doxorubicin / Ifosfamid**

Autor	Doxorubicin- Dosis	Ifosfamid- Dosis	Wachstums- faktoren	Ansprechrate	
				gesamt	CR
Mansi et al. 1988 * [51]	40 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>		7 %	4 %
Santoro et al. 1995 [46]	50 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>		25 %	5 %
Schütte et al. 1990 [52]	50 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>		35 %	9 %
Mansi et al. 1988 * [51]	60 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>		41 %	9 %
Loehrer et al. 1989 [53]	60 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>		36 %	7 %
Edmonson et al. 1993 [45]	60 mg/m <sup>2</sup>	7,5 g/m <sup>2</sup>		35 %	5 %
Weh et al. 1990 [54]	60 mg/m <sup>2</sup>	10 g/m <sup>2</sup>		43 %	16 %
Steward et al. 1993 [55]	75 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>	GM-CSF	45 %	10 %
Patel et al. 1997 [56]	90 mg/m <sup>2</sup>	10 g/m <sup>2</sup>	G-CSF / rhTPO	67 %	n. s.

**Tabelle 4: Kombination Epirubicin / Ifosfamid**

Autor	Epirubicin- Dosis	Ifosfamid- Dosis	Wachstums- faktoren	Ansprechrate	
				gesamt	CR
Frustaci et al. 1993 [57]	75 mg/m <sup>2</sup>	9 g/m <sup>2</sup>		31 %	n. s.
Toma et al. 1993 [58]	50-100 mg/m <sup>2</sup>	6 g/m <sup>2</sup>		42 %	11 %
Chevallier et al. 1993 [59]	100-130 mg/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>		48 %	0 %
Frustaci et al. 1997 [60]	100-140 mg/m <sup>2</sup>	9 g/m <sup>2</sup>	GM-CSF	54 %	8 %
Reichardt et al. 1998 [61]	90 mg/m <sup>2</sup>	12,5 g/m <sup>2</sup>	G-CSF	52 %	22 %

Mit dem Ziel, eine möglichst dosisintensive Kombinationstherapie zu entwickeln, wurde eine monozentrische Phase-II-Studie mit Epirubicin, Ifosfamid und Filgrastim bei 46 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkomen durchgeführt [Reichardt et al. 1998, 61]. Die verwendeten Dosierungen, insbesondere für Ifosfamid, gingen dabei über die bis dato eingesetzten hinaus. Die Verträglichkeit war bis auf die erwartete Hämatotoxizität von Grad 3 oder 4 bei 100% der Patienten insgesamt gut. 8 Patienten wiesen eine reversible Nephrotoxizität der Schweregrade 1 oder 2 auf. Eine ZNS-Toxizität wurde in geringer Ausprägung bei 5 Patienten, in stärkerem Ausmaß bei 4 Patienten beobachtet. Die Wirksamkeit der Behandlung erwies sich als sehr gut. Lediglich 10 Patienten (22%) zeigten eine Progredienz der Erkrankung unter Therapie. Die Gesamtansprechrate von 52% mit 22% kompletten Remissionen gehört zu den besten Ergebnissen, die bislang in dieser Behandlungsindikation publiziert wurden. Auch die mediane Überlebenszeit von 24 Monaten für die Gesamtgruppe der Patienten unterstreicht die besondere Aktivität dieser Kombinationstherapie. 72% der Patienten, die eine komplette

Remission oder Tumorfreiheit nach Residualtumorresektion erreichten, waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten noch am Leben.

### **2.3. Hochdosistherapie:**

Aufgrund des Fehlens neuer wirksamer Substanzen zur Therapie von Patienten mit Weichteilsarkomen wurde die Hochdosischemotherapie auch in dieser Indikation untersucht mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Allerdings müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein:

1. eine chemotherapiesensitive Erkrankung mit einer ausreichend hohen Ansprechrate, einschließlich kompletter Remissionen nach Standardchemotherapie
2. eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung für Substanzen, die bei der in Frage kommenden Tumorentität wirksam sind
3. keine dosislimitierende nicht-hämatologische Toxizität, so dass eine ausreichende Dosissteigerung der Substanzen möglich wird
4. eine relevante Fragestellung

Für Weichteilsarkome im Erwachsenenalter kann die erste Frage mit einem vorsichtigen ja beantwortet werden. Zwar sind die Monotherapieergebnisse der bestwirksamen Substanzen eher bescheiden, doch lassen sich durch eine ausreichend hoch dosierte Kombinationstherapie durchaus relevante Ansprechraten in einer Größenordnung von 50 % mit ca. 10 % Vollremissionen erreichen.

Hinweise auf eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung bestehen für Doxorubicin, Epirubicin und Ifosfamid bei verschiedenen Tumoren, einschließlich Weichteilsarkomen. Aufgrund einer überlappenden Myelosuppression wurden in

den meisten Studien zur Kombinationstherapie Einzeldosierungen der Kombinationspartner verwendet, die z. T. erheblich unter den bei einer Monotherapie verwandten Dosierungen lagen, so dass die Wirksamkeit reduziert wird. Durch die Verwendung von Wachstumsfaktoren oder einem Blutstammzellsupport kann dieses Problem z. T. überwunden werden.

Neben der Hämatotoxizität, der wichtigsten gemeinsamen Nebenwirkung von Anthrazyklinen und Ifosfamid, haben beide Substanzen weitere dosislimitierende nicht-hämatologische Toxizitäten wie Kardiotoxizität, Nephrotoxizität und ZNS-Toxizität, die eine Dosissteigerung limitieren können. Hierzu sind Phase I – Studien erforderlich, um das Sicherheitsprofil entsprechender Kombinationen zu dokumentieren.

Zur Hochdosistherapie mit Blutstammzell- oder Knochenmarksupport liegen bislang nur geringe Erfahrungen aus Phase I und II Studien vor, die meist sehr inhomogene Patientenkollektive und unterschiedliche Therapiestrategien vereinen.

Elias et al. [62] schlossen 10 Patienten mit Weichteilsarkomen in eine Phase-I-Studie mit Hochdosis-Ifosfamid in Kombination mit eskalierten Dosen von Carboplatin ein. 4 von 8 evaluierbaren Patienten sprachen auf die Behandlung an, einschließlich einer kompletten Remission bei einem Patienten mit Ewing-Sarkom und 3 partiellen Remissionen, die 10 Monate anhielten. Dumontet et al. [63] behandelten 22 Patienten mit verschiedenen Regimen und autologer Knochenmarktransplantation zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Erkrankung. Die Ansprechrate bei 9 evaluierbaren Patienten betrug 66 % und das Gesamtüberleben bzw. das krankheitsfreie Überleben 19 und 15 Monate. 32 % der Patienten waren nach 5 Jahren noch am Leben. Kessinger et al. [64] berichteten über 13 Patienten, die mit 5 unterschiedlichen Kombinationen

behandelt worden waren. 4 Patienten erreichten eine Voll- und 3 Patienten eine Teilremission, allesamt von kurzer Dauer. 2 von 4 Patienten von Mesia et al. [65], die eine Konsolidierungstherapie mit autologer Knochenmarktransplantation erhielten, waren zum Zeitpunkt der Mitteilung 41 bzw. 27 Monate progressionsfrei. Der Bericht beinhaltete weitere 2 von 5 vorbehandelten Patienten, die eine kurzdauernde partielle Remission erreichten. Multiple Zyklen volldosierten Adriamycins in Kombination mit steigenden Dosen von Ifosfamid unter Verwendung eines autologen Blutstammzellsupports wurden von Bokemeyer et al. untersucht [66]. 18 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und eine Ansprechrate von 50 %, einschließlich 22 % kompletter Remissionen, berichtet. Das mediane Gesamtüberleben lag allerdings nur bei 13 Monaten. Blay et al. [67] verwendeten eine Hochdosiskonsolidierung mit Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin nach einem Ansprechen auf eine konventionelle Chemotherapie bei 30 Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom. Die progressionsfreie Überlebensrate und die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren betrugen 21 bzw. 23%. Patienten, die vor der Hochdosistherapie in kompletter Remission waren, hatten mit 75 vs. 5% eine signifikant höhere Chance, nach 5 Jahren noch am Leben zu sein ( $p=0.001$ ). Die größte Datensammlung stammt aus dem EBMT-Register und beinhaltet über 280 Patienten mit Weichteilsarkomen. Über 200 der dokumentierten Patienten sind Kinder mit Rhabdomyosarkomen. Ihre Überlebensrate beträgt 19 % nach 5 Jahren bzw. 31 % für die Gruppe derer, die eine Melphalan-Therapie als Konsolidierung in kompletter Remission erhalten haben [68].

Randomisierte Studien fehlen vollständig, so dass die Wertigkeit derartiger Therapieverfahren derzeit nicht abschließend zu beurteilen ist.

Hochdosistherapie kann in Form unterschiedlicher Konzepte eingesetzt werden. Zum einen als einmalige Konsolidierungstherapie nach Erreichen einer Remission unter Verwendung sehr hoher Dosierungen der eingesetzten Zytostatika, gefolgt von einer Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion, oder als Induktionstherapie mit dem Einsatz multipler hochdosierter, stammzell-unterstützter Therapiezyklen in kurzem Abstand, besser bezeichnet als dosisintensive Therapie. Da bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter Remissionen, insbesondere Vollremissionen, mit einer Standardtherapie nur relativ selten zu erreichen sind, erscheint das Konsolidierungskonzept aus Gründen der Statistik nicht sehr attraktiv. Darüberhinaus sind die üblicherweise bei der Hochdosiskonsolidierung eingesetzten Substanzen wie Carboplatin, Etoposid, Busulfan oder Melphalan bei Weichteilsarkomen nur marginal wirksam. Eine Dosisescalation dieser Zytostatika erscheint somit nicht sinnvoll [Reichardt et al. 1997, 69].

Aufgrund kumulativer Kardiotoxizität, Nephrotoxizität, ZNS-Toxizität und Mukositis ist eine Steigerung der einzig wirksamen Substanzen – Anthrazykline und Ifosfamid – nur in einer Größenordnung von 2 bis 3-fach möglich. Eine erhebliche Steigerung der Dosisintensität ist somit nur durch multiple maximal dosierte Zyklen in kurzem Zeitabstand machbar. Daraus ergibt sich eine repetitive, dosisintensive, Stammzell-unterstützte Induktionstherapie als attraktivster Ansatz für die „Hochdosischemotherapie“ von Patienten mit Weichteilsarkomen. Hierzu sind jedoch Phase I – Studien erforderlich, um das Sicherheitsprofil entsprechender Kombinationen zu dokumentieren. Insgesamt ist die Hochdosischemotherapie bei Weichteilsarkomen ein experimentelles Therapiekonzept, welches außerhalb von klinischen Studien nicht indiziert ist [Reichardt 2002, 70].

Aufbauend auf den Erfahrungen der vorausgegangenen Phase-II-Studie mit Ifosfamid 2,5 g/m<sup>2</sup> pro Tag als Dauerinfusion über 24 Stunden, Tag 1 bis 5, Epirubicin 45 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als Dauerinfusion an Tag 2 und 3 und Filgrastim von Tag 6 bis 15, Wiederholung alle 3 Wochen wurde eine Phase-I-Studie durchgeführt, in der schrittweise sowohl Ifosfamid als auch Epirubicin gesteigert wurden, um die maximal tolerablen Dosierungen für die Kombinationstherapie in Hinblick auf die nicht hämatologische Toxizität zu erarbeiten [Reichardt et al. 2000, 71]. Zur Reduktion der Myelosuppression wurde die Dosisescalation mit Hilfe eines Stammzellsupports durchgeführt. Nach einem Induktionszyklus mit Ifosfamid und Epirubicin in der aus der Phase-II-Studie etablierten Dosierung wurden 1 bis 3 (Median 2) Leukapheresen mit einer medianen Gesamtausbeute von 14 x 10<sup>6</sup> CD 34+ Zellen/kg Körpergewicht (Bereich 5,5 bis 23,5 x 10<sup>6</sup>) durchgeführt. Die Patienten erhielten dann bis zu 4 Zyklen Ifosfamid / Epirubicin in kohortenweise (3 bis 5 Patienten) eskalierter Dosierung, jeweils gefolgt von einem Stammzellsupport mit 2,6 x 10<sup>6</sup> CD 34+ Zellen/kg (Median, Bereich 1,7 bis 4,1 x 10<sup>6</sup>) alle 3 Wochen. Die höchste Dosisstufe lag bei 17,5 g/m<sup>2</sup> Ifosfamid und 150 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin pro Zyklus. 27 Patienten (16 männlich, 11 weiblich, medianes Alter 39 Jahre, Bereich 16 bis 65 Jahre) wurden mit insgesamt 87 dosiseskalierten Chemotherapiezyklen mit Stammzellsupport behandelt. Die mediane Dauer der Leukopenie (< 1,0 gpt/l) und der Thrombopenie (< 20 gpt/l) lag bei 5 bzw. 3 Tagen (Bereich 3 bis 8, bzw. 0 bis 7 Tage). 18 Patienten hatten mindestens eine Episode von Grad 3/4 neutropenem Fieber. Eine schwere nicht-hämatologische Toxizität trat auf in Form von reversibler Grad 3/4 Nephrotoxizität (2 Patienten), reversibler Grad 3/4 Hepatotoxizität (2 Patienten) and reversibler Grad 2-4 ZNS-Toxizität (3 Patienten). Kardiotoxizität wurde nicht beobachtet. Ein Ansprechen wurde bei insgesamt 10 Patienten gesehen, davon

3 komplette Remissionen. Eine Stabilisierung trat bei weiteren 7 Patienten auf, 9 Patienten waren unter der Therapie progredient. 1 Patient war nicht auswertbar (lost to follow-up).

Aufgrund zwischenzeitlich publizierter Daten der EORTC-Sarkomstudiengruppe, die gegen eine Dosisescalation von Epirubicin über die optimale Dosierung hinaus sprechen, wurde als weitere deeskalierte Dosisstufe 90 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin in Kombination mit 14 g/m<sup>2</sup> Ifosfamid gewählt, also der Dosierung, mit der in der second-line Monotherapie sehr gute Erfahrungen gesammelt werden konnten. Diese Dosierung wird in einer laufenden multizentrischen randomisierten Phase-II-Studie mit 75 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin als Monotherapie verglichen.

#### **2.4. Erhaltungstherapie:**

Aufgrund der insgesamt meist relativ kurzen Remissionsdauer und limitierter Optionen hinsichtlich einer second-line Therapie stellt eine Erhaltungstherapie eine theoretisch interessante Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen dar. Voraussetzung ist eine wirksame und gut verträgliche, sowie einfach zu applizierende Substanz. Trofosfamid, ein oral verfügbares Oxazaphosphorinderivat, welches hauptsächlich in 4-Hydroxy-Ifosfamid metabolisiert wird, wurde in mittlerweile drei Studien als wirksam in der Therapie von Weichteilsarkomen beschrieben. Die orale Applikationsform und die geringe subjektive und objektive Toxizität sind ausgezeichnete Voraussetzungen für einen langfristigen Einsatz als Erhaltungstherapie.

In einer retrospektiven Studie mit 49 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten wurden die Erfahrungen zu dieser

Therapie analysiert [Reichardt et al. 2002, 72]. Eingeschlossen wurden Patienten mit Knochen- und Weichteilsarkomen, die unter einer vorausgegangenen Chemotherapie eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung erreicht hatten. Dies konnte eine first-line oder spätere Therapielinie sein. Bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit mit minimaler nicht hämatologischer Toxizität ergab sich für die Gesamtgruppe ein medianes progressionsfreies Überleben von 7 Monaten und ein Gesamtüberleben von 14 Monaten. Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit metastasierten Weichteilsarkomen, so zeigt sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 10 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 21 Monaten. 3 Patienten, die unter der Vorbehandlung eine Stabilisierung erreicht hatten, zeigten eine partielle Remission unter der Erhaltungstherapie mit Trofosamid. Aus der Literatur ergibt sich für Patienten mit stabiler Erkrankung eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von lediglich 3 bis 4 Monaten, wogegen für Patienten mit partieller oder kompletter Remission 6 bis 10 Monate angegeben werden. Die vergleichsweise langen progressionsfreien und Gesamtüberlebenszeiten lassen somit eine Wirksamkeit dieses Therapiekonzeptes postulieren. Die Beweisführung indes erfordert die Durchführung einer randomisierten Studie.

## **2.5. Identifikation von therapierelevanten Subgruppen:**

Weichgewebssarkome im Erwachsenenalter umfassen zahlreiche histologische Subtypen, die bislang – auch aufgrund ihrer jeweils geringen Häufigkeit - meist als einheitliche Entität betrachtet und behandelt wurden. Klinische Besonderheiten oder Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte

Therapieverfahren machen eine gezielte Analyse von speziellen Subgruppen erforderlich.

Angiosarkome scheinen in besonderem Maße auf Paclitaxel anzusprechen, obwohl die Substanz bei Weichteilsarkomen im allgemeinen unwirksam ist. Nachdem in einer Phase-II-Studie bei 28 Patienten mit Weichteilsarkomen nur bei 2 Patienten ein Ansprechen auf Paclitaxel gesehen wurde, darunter eine komplette Remission bei einem Patienten mit einem Angiosarkom der Kopfhaut [27], wurden in einer weiteren Studie 9 Patienten mit Angiosarkomen von Kopfhaut und Gesicht mit Paclitaxel behandelt. 8 dieser 9 Patienten sprachen auf die Behandlung an [29]. Eigene, unpublizierte Erfahrungen bestätigen die spezielle Aktivität von Paclitaxel auch bei Angiosarkomen anderer Lokalisationen.

Für Leiomyosarkome des Uterus wurde kürzlich eine hohe Aktivität der Kombination von Gemcitabin und Docetaxel beschrieben, obwohl beide Substanzen, zumindest als Monotherapie, nur eine sehr geringe Aktivität bei Weichteilsarkomen aufweisen. Bei 34 behandelten Patienten, darunter 29 mit Leiomyosarkomen des Uterus ergab sich eine Ansprechrate von 53%. Diese unterschied sich dabei nicht wesentlich zwischen Patienten, die chemotherapeutisch vorbehandelt waren oder diese Therapie als Erstlinientherapie erhalten hatten. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 5,6 Monaten, die mediane Überlebenszeit bei 72 Wochen [73].

Alveoläre Weichteilsarkome wurden erst 1952 als eigenständige Entität beschrieben und sind mit einem Anteil von etwa 1% aller Weichteilsarkome außerordentlich selten. Publierte Daten zu dieser Tumorentität sind rar. Aus diesem Grund wurde ein vollständiges Literaturstudium und die Aufarbeitung der eigenen Erfahrungen an 8 Patienten mit alveolärem Weichteilsarkom

unternommen [Reichardt et al. 2003, 74]. Daten zum Erfolg einer Chemotherapie waren bei insgesamt 68 Patienten einschließlich der eigenen zu ermitteln. Die Ansprechrate aller verwendeten Chemotherapieregime lag mit 7% erheblich unter der üblicherweise bei Weichteilsarkomen erreichbaren Effektivität. Eine weitere Besonderheit ist das außerordentlich häufige Auftreten von ZNS-Metastasen, die bei den eigenen Patienten in 7 von 8 Fällen beobachtet wurden. Im Gesamtschrifttum beträgt die Rate etwa 30% und damit ein Vielfaches der bei Weichteilsarkomen im allgemeinen beobachteten Inzidenz. Schlussfolgerungen sind die routinemäßig zu empfehlende Diagnostik von Hirnmetastasen und der Verzicht auf eine Chemotherapie außerhalb klinischer Studien.

Ungefähr 10-15% der Weichgewebssarkome haben ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt bzw. im Mesenterium. Der überwiegende Teil der mesenchymalen gastrointestinalen Tumoren, die insgesamt nur 1% der gastrointestinalen Tumoren ausmachen ist den gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zuzuordnen, die erst vor wenigen Jahren als eigenständige Entität erkannt und definiert wurden. Gastrointestinale Stromatumoren wurden früher meist als gastrointestinale Leiomyome oder Leiomyosarkome betrachtet. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten, eindeutigen Definition liegen bislang nur ungenügende Daten zur Häufigkeit vor. Zunächst wurde von einer Inzidenz symptomatischer und klinisch entdeckter Erkrankungen von ungefähr 3 bis 4 pro 1.000.000 Einwohner ausgegangen. Neuere Daten sprechen jedoch für eine wesentlich höhere Zahl von etwa 15 Fällen auf 1.000.000 Einwohner [75]. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Ein Erkrankungsbeginn unter 40 Jahren scheint sehr selten zu sein, allerdings sind auch vereinzelt Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter berichtet worden. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Zwingendes diagnostisches Kriterium für GISTs ist der Nachweis einer Expression von CD117. CD117 oder c-KIT ist das zelluläre Homolog des Onkogens v-KIT, welches erstmals 1986 im HZ4-Katzensarkom-Virus nachgewiesen wurde (kit = kitten, Kätzchen). Das c-KIT Proto-Onkogen, lokalisiert auf Chromosom 4q11-21, kodiert für eine Typ III Rezeptor-Tyrosinkinase, als deren Ligand 1990 der sogenannte Stammzellfaktor identifiziert wurde. CD117 ist auf zahlreichen Zellen nachweisbar, einschließlich Knochenmarkstammzellen, Mastzellen, Melanozyten, Keimzellen und Cajal-Zellen.

Entscheidend für die Pathogenese ist jedoch nicht der Nachweis von CD117 per se, sondern eine 1998 erstmals von Hirota et al. beschriebene aktivierende („gain of function“) Mutation im Rezeptor, die bei bis zu 90 % der gastrointestinalen Stromatumoren nachweisbar ist [76]. Mit bis zu 70 % am häufigsten betroffen ist das Exon 11, welches für die juxtamembranäre Region codiert. Mutationen in dieser Region führen zu einer Daueraktivierung der Tyrosinkinase durch ligandenunabhängige Homodimerisation des Rezeptors.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach vollständiger chirurgischer Resektion liegt bei etwa 50%. 20 bis 50% der Patienten mit neudiagnostiziertem gastrointestinalem Stromatumor weisen bereits Metastasen auf. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem GIST wird in retrospektiven Analysen mit etwa 10 bis 20 Monaten angegeben [77].

Die meisten GISTs entstehen im Magen, gefolgt vom Dünndarm. Seltener haben sie ihren Ursprung im Duodenum, Kolon, Rektum oder Ösophagus. Darüber hinaus wurde auch über primäre GISTs des Mesenteriums/Retroperitoneums bzw. primär peritoneale GISTs berichtet.

Die primären Symptome von Patienten mit GIST hängen von der Tumorgroße und der Primärtumorlokalisation ab. Ein signifikanter Anteil von kleinen und asymptomatischen Tumoren wird zufällig bei diagnostischen Maßnahmen (insbesondere Endoskopie) oder im Rahmen operativer Eingriffe entdeckt. Die häufigsten Symptome sind ein tastbarer abdomineller Tumor, Schmerzen und gastrointestinale Blutungen. Ein relevanter Anteil der Tumoren wird im Rahmen einer Notfalloperation aufgrund von gastrointestinaler Obstruktion oder Tumorperforation mit abdominaler Blutung diagnostiziert. Die häufigsten Metastasierungsorte sind die Leber in bis zu 65% der Fälle und das Peritoneum in 20%. Lunge, Knochen und Lymphknoten sind nur sehr selten betroffen. Lokalrezidive und lokoregionäre Rezidive sind häufig.

Bis vor kurzem existierte keine wirksame systemische Therapie für fortgeschrittene oder metastasierte gastrointestinale Stromatumoren. Alle Versuche der Mono- oder Polychemotherapie blieben bislang mit Ansprechraten unter 5 % und einer progressionsfreien Zeit von etwa 6 Wochen erfolglos [78].

Aufgrund der Identifikation einer mutationsbedingten Daueraktivierung der c-KIT – Tyrosinkinase als Ursache für die Entstehung eines GIST und der Möglichkeit, diese Tyrosinkinase mit Imatinib spezifisch zu hemmen, ergab sich die Möglichkeit einer molekularen Therapie dieser Erkrankung, der ersten erfolgreichen molekularen Therapie eines soliden Tumors überhaupt [Reichardt et al. 2002, 79].

Imatinib (STI571) ist ein rational entwickeltes, oral applizierbares Phenylaminopyrimidin-Derivat, dessen Wirkmechanismus in einer kompetitiven Blockade der ATP-Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen besteht. Diese umfassen selektiv ABL, BCR-ABL, den PDGF-Rezeptor und c-KIT. Andere

bedeutsame Tyrosinkinase wie z. B. die des EGF-Rezeptors oder des Insulin-Rezeptors werden in therapeutischer Dosierung von Imatinib nicht gehemmt.

Nachdem in einer Einzelfallstudie im Jahre 2000 der Nachweis einer Wirksamkeit von Imatinib bei einem gastrointestinalen Stromatumor erbracht worden war [80], wurden im selben Jahr weitere klinische Studien initiiert, deren Ergebnisse erstmals im Mai 2001 vorgestellt wurden und die zu einem Durchbruch in der Behandlung dieser Erkrankung geführt haben. In einer amerikanischen randomisierten Phase II-Studie mit 146 Patienten wurden 400 oder 600 mg Imatinib pro Tag eingesetzt. Bei 54 % der Patienten wurde eine partielle Remission erreicht, mit einer Tendenz zu höherer Effizienz von 600 mg Imatinib pro Tag. 26 % der Patienten hatten eine stabile Erkrankung und 13 % waren unter der Therapie progredient. 18 % der Patienten, die zunächst auf die Therapie mit Imatinib angesprochen hatten, waren im weiteren Verlauf bei fortlaufender Therapie progredient. Damit liegt der Anteil an Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach einem Jahr bei 70 % [81]. Die Studie der EORTC verfolgte als Phase I-Studie das Ziel, die maximal tolerable Dosierung zu definieren. Behandelt wurden 36 Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren und 4 Patienten mit Weichteilsarkomen. Limitierende Toxizitäten traten bei 1000 mg pro Tag auf, so dass als maximal tolerable Tagesdosis 800 mg ermittelt wurden. Zu einer Hemmung des Tumorwachstums kam es bei 32 der 36 Patienten mit GIST. 53 % der Patienten erreichten eine bestätigte partielle Remission. 11 % der Patienten waren unter Therapie progredient. Zwei Patienten, die auf 400 mg Imatinib pro Tag nicht angesprochen hatten, erreichten eine anhaltende Krankheitsstabilisierung nach Erhöhung der Tagesdosis auf 800 mg. 24 der 27 Patienten, die initial an tumorbedingten Symptomen gelitten

hatten, verspürten eine Rückbildung der Beschwerden, häufig bereits innerhalb einer Woche [82].

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der c-kit - Mutationsanalyse, die bei einem Teil der Patienten aus der amerikanischen Studie durchgeführt wurde. Bei Nachweis einer Mutation im Exon 11, die bei 67 % der Patienten gefunden wurde, lag die Ansprechrate bei 83 %. Bei einer Mutation im Exon 9 betrug die Ansprechrate 48%, wogegen Patienten ohne nachweisbare Mutation in keinem Fall auf die Therapie mit Imatinib ansprachen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt jeweils bei 687, 200 bzw. 82 Tagen [83].

Zur Klärung der Frage nach der optimalen Dosierung wurden weltweit zwei große Phase III – Studien mit über 1.700 Patienten durchgeführt, in denen 400 mg Imatinib pro Tag mit 800 mg pro Tag randomisiert verglichen wurden. Die ersten Daten zur Wirksamkeit wurden im Juni 2003 vorgestellt. Die Ansprechraten lagen in der US-amerikanischen Studie bei 37% in beiden Studienarmen. Die progressionsfreie Überlebensrate ergab mit 71 bzw. 70% nach einem Jahr keinen Unterschied zwischen den verwendeten Dosierungen. Die Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr betrug 86 und 85% in beiden Armen. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergab sich eine signifikant höhere Rate für die Dosierung von 800 mg pro Tag [84]. Bei der von der EORTC geleiteten Studie an über 900 Patienten fand sich unter 400 mg pro Tag eine Ansprechrate von 50% bzw. 51% unter 800 mg pro Tag. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer partiellen Remission liegt insgesamt bei 4 Monaten. Bemerkenswerterweise zeigte sich hinsichtlich der medianen progressionsfreien Überlebensrate mit 50 bzw. 58% ein signifikanter Vorteil für die höhere Dosierung [85]. Bei 67% der Patienten, die unter 400 mg pro Tag einen

Krankheitsprogress aufwiesen, wurde eine Dosiserhöhung auf 800 mg pro Tag vorgenommen. Inwiefern die Verlängerung der progressionsfreien Zeit zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit führen wird, bleibt vorläufig unklar.

Von großer Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese von GISTs und des Wirkmechanismus von Imatinib ist die Aufklärung der Resistenzmechanismen gegen Imatinib. Die häufigste Ursache für eine sekundäre Resistenz nach initialem Ansprechen auf die Therapie ist die Entwicklung einer zusätzlichen Mutation in der Kinase-Domäne, die eine Bindung von Imatinib verhindert. Weitere Ursachen einer Resistenz sind die Überexpression von c-KIT sowie die Aktivierung von alternativen Signalketten.

Der einzigartige Wirkmechanismus bedingt mehrere Besonderheiten im Therapieverhalten dieser Erkrankung. So ist trotz eines innerhalb von Tagen eintretenden subjektiven Ansprechens bei der Mehrzahl der symptomatischen Patienten ein objektives Ansprechen im Median erst nach 4 Monaten zu erreichen. Die Ursache liegt in einer speziellen histologischen Reaktionsweise der Tumoren mit konsekutiver Umwandlung von Tumorgewebe in zystische Strukturen, z. T. mit Einblutungen sowie in gallertige Tumorknoten, die nur noch sehr vereinzelt Tumorzellen enthalten. Mitosen fehlen fast vollständig [Reichardt et al. 2004, 86].

Zukünftige Fragestellungen sind der Stellenwert von adjuvanten und neoadjuvanten Therapiestrategien sowie die Behandlung von Patienten mit unter Imatinib progredienter Erkrankung [Reichardt et al. in press, 87].