

Sunitinib bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind seltene, vom Bindegewebe ausgehende, bösartige Tumoren des Gastrointestinaltrakts (Inzidenz: 1-2 Neuerkrankungen/100000 Einwohner). Mindestens die Hälfte der Patienten entwickelt Metastasen, meist in der Leber und/oder Bauchhöhle. Die Tumorzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche spezifische Rezeptor-Tyrosinkinasen, wie z.B. den Stem Cell Factor Receptor (SCFR oder c-KIT, CD117) bzw. deutlich seltener den Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGFR). Aufgrund spezifischer Genmutationen kommt es zur konstitutiven Aktivierung der Rezeptor-Tyrosinkinasen und zum unkontrollierten Wachstum der Tumorzellen. GIST gelten heute als Modellerkrankung für die Rolle molekulargenetischer Mechanismen bei der Entstehung solider Tumore und für einen gezielten Einsatz neuer Wirkstoffe in der Onkologie, wie z.B. Tyrosinkinase-Hemmer. Mit dem Wirkstoff Imatinib (Glivec[®]) steht bereits ein Wirkstoff zur Verfügung, der c-KIT- und PDGFR spezifisch hemmt. Imatinib wurde in Phase-I- bis Phase-III-Studien bei Patienten mit GIST untersucht (1-3) und aufgrund seiner in diesen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit im Jahr 2001 auch für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen bzw. metastasierten GIST zugelassen. Imatinib wirkt zunächst bei ca. 80-90% der GIST-Patienten. Im Median nach ca. 2-3 Jahren kommt es allerdings bei vielen, meist aufgrund neu auftretender Mutationen, zu einer sekundären Resistenz, so dass sich dann die Frage nach weiterer Therapie stellt.

Im Juli 2006 wurde Sunitinib (Sutent[®]) von der EMEA für die Behandlung Imatinib-refraktärer GIST-Patienten bzw. solcher GIST-Patienten, bei denen Imatinib zu nicht tolerablen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) führt, und für die Therapie fortgeschrittener, therapierefraktärer Nierenzellkarzinome zugelassen. Aufgrund der sehr begrenzten klinischen Erfahrungen mit diesem Tyrosinkinase-Hemmer wurde die Zulassung unter Auflagen erteilt. Grundlage der Zulassung von Sunitinib zur Behandlung von GIST-Patienten war eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Studie, deren Ergebnisse im Oktober 2006 im Lancet publiziert wurden (4). In diese Studie wurden 312 Patienten mit Imatinib-refraktären GIST (ca. 96%) oder mit GIST und Imatinib-Unverträglichkeit (ca. 4%) zwischen Dezember 2003 und Januar 2005 eingeschlossen. 207 Patienten wurden nach Randomisierung mit Sunitinib (initiale Dosis 50 mg per os; der erste Zyklus bestand aus vier Wochen Therapie und zwei Wochen Pause) und 105 Patienten mit Plazebo behandelt (Randomisierung im Verhältnis 2:1). Bei einer klinisch bestätigten Progression wurde die Therapie entblindet, und Patienten im Plazebo-Arm konnten Sunitinib erhalten.

Die Studie wurde nach einer geplanten Zwischenanalyse im Januar 2005 vorzeitig abgebrochen, da die Zeit bis zur Tumorprogression (primärer Endpunkt dieser Studie) unter Sunitinib signifikant länger war als in der Plazebo-Gruppe. Die im Lancet publizierten Ergebnisse basieren auf dieser

Zwischenanalyse. Die Zeit bis zur Tumorprogression lag in der Sunitinib-Gruppe bei 27,3 Wochen (95%-Konfidenzintervall = CI: 16,0-32,1) vs. 6,4 Wochen (CI: 4,4-10,0) im Plazebo-Arm. Die Hazard-Ratio (HR) betrug 0,33 (CI: 0,22-0,47; p 0,0001). Diverse, allerdings post-hoc geplante Subgruppenanalysen brachten keine signifikanten Ergebnisse.

Auch hinsichtlich sekundärer Endpunkte, wie progressionsfreies Überleben (24,1 Wochen vs. 6,0 Wochen), Rate der Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach 26 Therapiewochen (16% vs. 1%) sowie Gesamtüberleben (HR: 0,49; CI: 0,29-0,83; p = 0,007) waren die Ergebnisse in der Sunitinib-Gruppe denen in der Plazebo-Gruppe signifikant überlegen. Da zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch mehr als 50% der Patienten in der Sunitinib-Gruppe lebten, konnte die mediane Dauer des Gesamtüberlebens noch nicht angegeben werden. Nur bei wenigen der mit Sunitinib behandelten Patienten wurde allerdings ein objektives Ansprechen (7% partielle Remissionen vs. 0% im Plazebo-Arm) festgestellt. Die meisten Patienten (58%) zeigten unter Sunitinib als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 10,4 Wochen. Ein *klinischer Nutzen*, definiert als objektives Tumorsprechen plus stabile Erkrankung über wenigstens 22 Wochen, fand sich nur bei 24% der mit Sunitinib behandelten Patienten.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren bei 40 Patienten (20%) in der Sunitinib- und bei fünf Patienten (5%) in der Plazebo-Gruppe schwere, therapieassoziierte UAW aufgetreten. Hierzu zählten unter Sunitinib Fatigue, Schwäche, Übelkeit, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, arterielle Hypertonie und Neutro- bzw. Thrombozytopenie. Auf die sehr häufig auftretende primäre Hypothyreose unter Sunitinib haben wir kürzlich ausführlich hingewiesen (5). In dieser Studie trat sie nur bei 4% der Patienten auf. Dies verdeutlicht die aufgrund nur kurzer Therapiedauer unzureichende Erfassung schwerer UAW im Rahmen von Zulassungsstudien.

Die Studie wurde von einem nordamerikanischen Onkologen (G.D. Demetri) in Zusammenarbeit mit dem pharmazeutischen Hersteller von Sunitinib (Pfizer) geplant und ausgewertet. Sie wurde von Patientenselbsthilfegruppen und Onkologen wegen ihres Designs heftig kritisiert. Bei GIST besteht – im Unterschied zu anderen soliden Tumoren – Konsens dahingehend, dass die Therapie mit Imatinib auch bei Progression nicht unterbrochen oder abgesetzt werden sollte, wenn nicht andere wirksame Alternativen angeboten werden können. Häufig schreiten einzelne Tumormanifestationen bei GIST durch neu aufgetretene Genmutationen fort, während andere Tumormanifestationen durch Imatinib noch kontrolliert sind bzw. im Wachstum gehemmt werden können. Deshalb muss in dieser Studie der Kontrollarm (Plazebo) als ethisch bedenklich eingestuft werden. Da die Studienteilnahme für Patienten mit fortgeschrittenen GIST damals die einzige Chance war, eine Therapie mit Sunitinib zu erhalten (notfalls durch „cross-over“), mussten sie akzeptieren, dass ein Drittel von ihnen zunächst nur Plazebo erhielt, also auf die weitere Einnahme von Imatinib verzichten musste. Vermutlich wären die Unterschiede zwischen den Studienarmen anders ausgefallen, wenn verblindet die Therapie mit Sunitinib gegen eine Fortführung der Therapie mit Imatinib in höherer Dosierung untersucht worden wäre. Auch die Autoren räumen in der Diskussion ein, dass ein Kontrollarm mit Imatinib die vernünftiger Alternative gewesen wäre und für diese Patienten eine bessere palliative Behandlung garantiert hätte. Ein weiterer Kritikpunkt an der Publikation ist die sehr kurze Nachbeobachtungszeit, die eine Aussage zu den mittel- und langfristigen UAW unter Sunitinib unmöglich macht. Die

Zwischenanalyse wurde im Januar 2005 und somit ca. 20 Monate vor der Publikation der Studie durchgeführt. Trotzdem wurde leider in der Publikation auf konkrete Hinweise zur Häufigkeit schwerer UAW, wie z.B. primäre Hypothyreose, verzichtet, obwohl sie einigen Autoren und Pfizer aufgrund einer parallel von 2002 bis 2004 durchgeführten Kohortenstudie hätten bekannt sein müssen (5, 6).

Fazit: Ergebnisse einer doppelblinden, plazebokontrollierten randomisierten Studie sprechen dafür, dass durch Sunitinib bei etwa 25% der Patienten mit GIST und Progress unter Imatinib ein klinischer Nutzen (objektives Tumoransprechen oder stabile Erkrankung) erreicht werden kann. Angesichts dieser begrenzten Wirksamkeit, der noch weitgehend unbekanntem mittel- und langfristigen UAW, und der sehr hohen Kosten von Sunitinib (Apothekenverkaufspreis für sechswöchige Therapie: 6403 EUR) werden dringend weitere randomisierte kontrollierte Studien benötigt (z.B. Sunitinib im Vergleich mit höher dosiertem Imatinib). Hoffentlich wurden derartige Studien auch bei den Auflagen gefordert, mit denen Sunitinib von der EMEA zugelassen wurde.

Literatur

1. Verweij, J., et al.: Lancet. 2004, **364**, 1127 . [Link zur Quelle](#)
2. Demetri, G.D., et al.: N. Engl. J. Med. 2002, **347**, 472 . [Link zur Quelle](#)
3. van Oosterom, A.T., et al.: Lancet 2001, **358**, 1421. [Link zur Quelle](#)
4. Demetri, G.D., et al.: Lancet 2006, **368**, 1329 17046465. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2006, **40**, 95. [Link zur Quelle](#)
6. Desai, J., et al.: Ann. Intern. Med. 2006, **145**, 660 . [Link zur Quelle](#)