

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Adjuvant Therapy
in Primary GIST: State-of-the-Art**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2012; 10 (4), 38-39

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Adjuvant Therapy in Primary GIST: State-of-the-Art

Reichardt P, et al. *Ann Oncol* 2012; 23: 2776–81.

Das Management von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) hat sich mit Einführung der adjuvanten Therapie weiterentwickelt. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse der Scandinavian Sarcoma Group (SSG) und Deutschen Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) repräsentieren eine signifikante Änderung in der Evidenz für die Therapiedauer im adjuvanten Setting. Zielsetzung des European Expert Panel Meeting war, ein optimales Management und die beste Praxis bei der systemischen Behandlung von Patienten mit primärem GIST zu beschreiben.

Wichtigste Aussage: Die adjuvante Imatinib-Therapie 400 mg/Tag über den Zeitraum von 3 Jahren ist die Standardbehandlung für alle Patienten mit signifikantem Rezidivrisiko nach Resektion des primären GIST.

GISTs sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts mit einer Inzidenz von ca. 10 Fällen/Million/Jahr [1]. Die Entwicklung der GISTs wird hauptsächlich durch Mutationen im KIT-Gen und in geringerem Ausmaß durch solche im PDGFRA-Gen verursacht. 30–50 % der Patienten mit einem operativ entfernten primären GIST rezidivieren innerhalb von 5 Jahren, Hochrisikopatienten sogar früher [1, 2]. Imatinib, ein potenter Inhibitor der KIT- und PDGFR-Rezeptoren, ist die Hauptsäule in der Therapie von metastasierenden GISTs. Die Prognosen bei Patienten mit metastasierendem GIST haben sich seit der Einführung von Tyrosinkinasehemmern um etwa das 3-Fache verbessert und das mediane Überleben bei fortgeschrittener Erkrankung hat sich auf 57 Monate erhöht [3]. Patienten mit geringerem Tumolvolumen haben dabei bessere Erwartungen [4]. Die Wirksamkeit von Imatinib im metastasierenden Setting lieferte eine klare Rationale für Untersuchungen im adjuvanten Setting.

Die ACOSOG-Z9001-Studie (n = 713) war die erste, randomisierte placebokontrollierte Studie, in welcher ein Benefit der adjuvanten Imatinib-Therapie mit 400 mg/Tag bei 1-jähriger Therapiedauer gezeigt wurde. Nach einem medianen Follow-up von 19,7 Monaten lag das 1-Jahres-rückfallfreie Überleben („relapse-free survival“ [RFS]) im Imatinib-Arm bei 98 % im Vergleich zu 83 % im Placeboarm (HR: 0,35; p < 0,0001) [5]. Dieses Ergebnis führte zur Zulassung von Imatinib 400 mg/Tag für ein Jahr bei Patienten mit einem signifikanten Rezidivrisiko.

SSG und AIO berichteten kürzlich von der randomisierten SSG-XVIII/AIO-Studie, in welcher die Ergebnisse einer adjuvanten Therapie mit Imatinib über 3 Jahre mit jenen über 1 Jahr verglichen wurden [6]. Beim 5-Jahres-Follow-up (Median: 54 Monate) traten bei 42 % der Patienten der 1-Jahres-Behandlung gegenüber 25 % der Patienten der 3-Jahres-Behandlung GIST-Rezidive auf. Das RFS der Patienten mit 3-jähriger Ima-

tinib-Behandlung lag beim 3-Jahres-Follow-up bei 87 % gegenüber 60 % bei 1-jähriger Behandlung und bei 66 % bzw. 48 % beim 5-Jahres-Follow-up (HR: 0,46; p < 0,0001). Das Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]) lag beim 3-Jahres-Follow-up bei 96 % (3-Jahres-Behandlung) bzw. 94 % (1-Jahres-Behandlung) und beim 5-Jahres-Follow-up bei 92 % bzw. 82 % (HR: 0,45; p = 0,019). Die 3-jährige Behandlung verlängert also sowohl das RFS als auch das OS – ein Umstand, der eine Revision der derzeitigen Behandlungsempfehlungen für die adjuvante Therapie in primären GISTs rechtfertigt.

Dazu wurde ein Gremium bestehend aus Onkologen aus verschiedenen europäischen Sarkom-Forschungsgruppen zu einem 1-tägigen Workshop eingeladen. Verschiedene Fragen und Diskussionspunkte wurden vorab vom Organisationskomitee ausgewählt. Die Experten besprachen die aktuelle Literatur aller verfügbaren klinischen Studien zum Thema adjuvante Therapie von primären GISTs, beurteilten die Qualität und formulierten Empfehlungen zu allen Diskussionspunkten.

Klinische Aspekte wurden identifiziert und provisorische klinische Stellungnahmen wurden für die adjuvante Behandlung hinsichtlich Patientenauswahl, Imatinib-Dosierung, Behandlungsdauer, Patienten-Wiedereinberufungen, Mutationsanalyse und Follow-up bei primären GIST-Patienten formuliert.

Die begleitende Behandlung mit 400 mg/Tag Imatinib über 3 Jahre stellt die Standardbehandlung bei allen Patienten mit einem signifikanten Rezidivrisiko nach Resektion bei primären GISTs dar. Die Patientenselektion für die adjuvante Therapie sollte auf einem der 3 allgemein verwendeten Risikostratifizierungsschemata basieren. Eine R1-Resektion (vs. R0) alleine ist keine Indikation für eine adjuvante Imatinib-Behandlung bei GIST mit geringem Risiko.

Da das Risiko für ein Rezidiv eines GIST in den ersten 1–2 Jahren nach Absetzen der Therapie am größten ist, kann ein neuerlicher Therapiebeginn in dieser Zeit das Risiko verringern. Auch hat die BFR-14-Studie im metastasierten Setting gezeigt, dass Patienten, die progredient waren, von einem neuerlichen Therapiebeginn profitierten.

Es wird daher empfohlen, Patienten, die in den vergangenen 3 Monaten eine 1-jährige Imatinib-Therapie beendet haben, wieder einzuberufen und die Imatinib-Therapie neu über einen Gesamtzeitraum von 3 Jahren zu starten. Bei Patienten, die eine Therapieunterbrechung bis zu einem Jahr hatten, sollte eine Entscheidung von Fall zu Fall erfolgen.

Eine Mutationsanalyse wird bei allen Fällen von GIST empfohlen. Eine Behandlung bei Imatinib-resistenten D842-V-Mutationen wird nicht empfohlen.

Während der adjuvanten Therapie wird eine klinische Beurteilung alle 1–3 Monate empfohlen.

CT oder MRI wird alle 6 Monate empfohlen.

Nach Beendigung der adjuvanten Imatinib-Therapie wird folgendes Schema empfohlen: CT-Scans alle 3–4 Monate für die Dauer von 2 Jahren, wenn das Rezidivrisiko am höchsten ist, danach alle 6 Monate für weitere 3 Jahre und danach jährlich bis zum zehnten Jahr nach Behandlungsende.

Die optimale Behandlungsdauer von GIST ist nicht bekannt. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine metastasierte Erkrankung besteht, kann eine Therapiedauer über 3 Jahre hinaus erwogen werden, auch wenn eine komplette chirurgische Entfernung angenommen wird.

Dazu zählen nicht nur Fälle von Tumorruptur, sondern auch Fälle von extra-gastrointestinalem GIST und Patienten mit sehr großen oder inoperablen Tumoren.

Bei diesem Experten-Meeting wurden somit wesentliche Punkte in der systemischen adjuvanten Therapie und beim klinischen Management von primären GISTs ebenso wie offene Fragen identifiziert und auch (provisorisch) beantwortet bzw. Empfehlungen abgegeben.

Literatur:

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–78.
2. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–9.
3. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–5.
4. Blesius A, Cassier PA, Ray-Coquard IL, et al. Who are the long responders to imatinib (IM) in patients with advanced GIST? Results of the BFR14 prospective French sarcoma group randomized phase III trial. *ASCO Meeting Abstr* 2011; 29: # 10048.
5. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–104.
6. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265–72.

*Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH*

AT121005868

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)