Journal für
Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen
Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Gastrointestinale Stromatumoren:

Aktuelle medikamentöse Strategien

Reichhardt A, Reichhardt P

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

2012; 10 (4), 19-24

Homepage:

www.kup.at/gastroenterologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

www.oeggh.at

ÖGGH

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

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

P.b.b. 03Z035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Gastrointestinale Stromatumoren: Aktuelle medikamentöse Strategien

A. Reichardt, P. Reichardt

Kurzfassung: Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Lokalisierte GISTs werden vollständig chirurgisch entfernt. Eine intraoperative Tumorruptur ist unbedingt zu vermeiden, da sie mit einem sehr hohen Risiko einer peritonealen Streuung einhergeht. Da Lymphknotenmetastasen bei GISTs regelhaft nicht vorkommen, ist eine Lymphknotendissektion nicht angezeigt. Kleinere GISTs können nach den Regeln der Tumorchirurgie laparoskopisch entfernt werden.

Abhängig von der Tumorgröße, der Mitosezahl und der Lokalisation des Primärtumors kann das Rezidivrisiko nach potenziell kurativer Resektion beträchtlich sein. Patienten mit intermediärem und hohem Risiko gemäß der Klassifikation von Miettinen sollten 3 Jahre lang adjuvant mit Imatinib behandelt werden. Dies führt nicht nur zur signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Therapie über 1 Jahr, sondern auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Ausgenommen sind Patienten, deren Tumor eine D842V-Mutation im Exon 18 des PDGFRα aufweist. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nur durch einen mutilierenden Eingriff vollständig reseziert werden können, sollte eine primäre systemische Therapie durchgeführt werden.

Therapiestandard bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten GISTs ist Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag. Patienten mit Mutationen im Kit-Exon 9 sollten mit 800 mg Imatinib pro Tag behandelt werden, da sie davon mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben profitieren. Die Therapie mit Imatinib sollte unbedingt bis zum Progress oder zur Intoleranz fortgesetzt werden. Im Falle eines Progresses unter 400 mg Imatinib empfehlen die ESMO-Guidelines die Dosiserhöhung auf 800 mg pro Tag. Bei weiterem Progress wird die Umstellung auf eine Zweitlinientherapie mit Sunitinib empfohlen. Nach Ausschöpfen zugelassener Therapieoptionen sollte den Patienten eine experimentelle Therapie im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.

Schlüsselwörter: gastrointestinaler Stromatumor, Imatinib, Sunitinib, neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie

Abstract: Up-To-Date Strategies in the Medical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. For localized GISTs, complete surgical resection is the standard of care. Tumor rupture should be avoided since it has a high risk of peritoneal metastases. Lymph node metastases rarely occur in GISTs, so lymph node dissection is not necessary. For small tumors, a laparoscopic approach is acceptable, maintaining the standards of oncologic surgery. Depending on the tumor size, mitotic count, and localization of primary, the risk of recurrence might be very high after potentially curative surgery. Patients with intermediate and high risk according to the Miettinen classification should be treated with imatinib adjuvantly for 3 years. Recent data show that this does significantly increase not only the progression-free but also the overall survival compared with 1-year adjuvant treatment, with the exemption of patients with a D842V mutation in exon 18 of the PDGRFA receptor. They should not be treated adjuvantly. For resectable, locally advanced tumors, where complete surgery might be mutilating, neoadjuvant treatment is recommended.

For not resectable, locally advanced, and metastatic GISTs, the standard of care is 400 mg imatinib daily. Patients with a Kit exon 9 mutation should be treated with 800 mg daily, since they have a significantly longer progression-free survival when given the higher dose. Imatinib therapy should by all means be continued until progression or intolerance. In case of disease progression, the ESMO guidelines recommend an increased dose of 800 mg daily. In case of further tumor progression a second-line therapy with sunitinib is recommended. Upon failure with approved treatments, patients should be referred for treatment within clinical trials. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (4): 19–24.**

Key words: gastrointestinal stromal tumor, imatinib, sunitinib, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy

Einleitung

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 Inzidenz liegt bei ca. 15/1.000.000/Jahr. Aufgrund der durch die aktuellen Therapiekonzepte dramatisch verbesserten Prognose ergibt sich eine Prävalenz von etwa 10.000 GIST-Patienten in Deutschland. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Ein Erkrankungsbeginn < 40 Jahren wird in < 10 % der Fälle beobachtet. 80 % der Patienten sind bei Diagnosestellung > 50 Jahre. GISTs im Kindesalter werden als eigenständige Entität definiert, die einige Besonderheiten gegenüber den klassischen GISTs aufweisen. Die Geschlechtsverteilung ist ungefähr gleich, je nach epidemiologischer Studie mit einer leichten Bevorzugung des männlichen Geschlechts von etwa 54 zu 46 %.

Pathogenese

Ein ätiologischer Faktor für gastrointestinale Stromatumoren ist nicht bekannt. Entscheidend für die Pathogenese scheint eine Mutation im Kit- oder PDGF-Rezeptor- (PDGFR-) α zu sein, die zu einer kontinuierlichen ligandenunabhängigen Aktivität der Rezeptortyrosinkinase führt. Mit bis zu 70 % am häufigsten betroffen ist das Kit-Exon 11, das für die juxtamembranäre Region kodiert, gefolgt von Exon 9 in ca. 10 % und PDGFRα-Exon 18 in ca. 6 % der Fälle. In etwa 10 % der Fälle ist keine Mutation im Kit- oder PDGFRα-Gen nachweisbar (Wildtyp). Aufgrund therapeutischer Konsequenzen muss in allen Fällen eine Mutationsanalyse durchgeführt werden.

Lokalisation und Metastasierungswege

Die häufigste Primärlokalisation von GISTs ist mit 50–60 % der Magen, gefolgt vom Dünndarm mit 20–30 %. Selten haben Primärtumoren ihren Ursprung im Duodenum, Kolon, Rektum oder Ösophagus. Etwa die Hälfte der Patienten mit neu diag-

Eingelangt am 14. Juli 2011; angenommen am 16. April 2012; Pre-Publishing Online am 12. Juni 2012

Aus der Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Peter Reichardt, Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, D-13125 Berlin, Schwanebecker Chaussee 50; E-Mail: peter.reichardt@helios-kliniken.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

nostiziertem GIST weisen bereits Metastasen auf. Die häufigsten Metastasierungsorte sind die Leber (bis zu 65 % der Fälle) und das Peritoneum (20 %). Lunge, Knochen und Lymphknoten sind nur sehr selten betroffen.

Klinik

Die primären Symptome von Patienten mit GISTs hängen von der Tumorgröße 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 Schmerzen und gastrointestinale Blutung. Ein relevanter Anteil der Tumoren wird im Rahmen einer Notfalloperation aufgrund von gastrointestinaler Obstruktion oder Tumorperforation mit abdominaler Blutung diagnostiziert. Unspezifische Allgemeinsymptome schließen Anorexie, Gewichtsverlust oder Übelkeit ein.

Diagnostik

Indiziert sind bildgebende und endoskopische Verfahren. Labordiagnostik, die über die Routineuntersuchungen hinausgeht, ist nicht erforderlich. Die Bestimmung von Tumormarkern hat derzeit keinerlei Stellenwert.

Die bildgebende Diagnostik dient der Erfassung des Primärtumors und eventuell vorhandener Metastasen. Je nach Lokalisation des Primärtumors kommen endoskopische Verfahren, wie Ösophagogastroduodenoskopie oder Koloskopie mit Gewinnung von Biopsien, zum Einsatz. Von besonderer Bedeutung ist zudem die Endosonographie. Zusätzlich sind Schnittbildverfahren zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und zur Erfassung lokoregionärer Tumormanifestationen, wie z. B. peritonealer Metastasen, oder von Fernmetastasen, die überwiegend in der Leber lokalisiert sind, unerlässlich. Bei Primärtumoren des Ösophagus, des Magens und des Dünndarms erfolgt die CT entsprechend optimiert: Hydro-CT-Technik für Magen und Duodenum, CT-Sellink-Technik für Dünndarmmanifestationen. GISTs des Rektums werden am besten mittels MRT beurteilt.

Risikoeinteilung

Grundsätzlich müssen alle GISTs als potenziell maligne angesehen werden, da selbst Tumoren von sehr geringer Größe und mit einer sehr niedrigen Zahl von Mitosen gelegentlich metastasieren. Das Rezidivrisiko nach potenziell kurativer Resektion ist abhängig von der Tumorgröße, der Mitosenzahl pro 50 High-Power-Fields und der Primärlokalisation. Die Einteilung erfolgt nach der Miettinen-Klassifikation (Tab. 1), die das Rezidivrisiko jeweils in Prozent berechnet.

Chirurgische Therapie

Der therapeutische Goldstandard für lokalisierte GISTs ist ihre vollständige chirurgische Entfernung. Alle verdächtigen Läsionen im GI-Trakt müssen ab einer Größe von 2 cm histologisch gesichert oder entfernt werden. Bei kleineren Befunden ist eine regelmäßige endoskopische/endosonographische Kontrolle ausreichend. Befunde im Rektum müssen unabhängig von der Größe obligat entfernt werden.

Eine präoperative histologische Sicherung von größeren Läsionen muss aufgrund des Risikos von Blutungen, Tumorrupturen und peritonealer Streuung (v. a. bei zystischen Läsionen) hinsichtlich ihres möglichen Einflusses auf die Therapie hinterfragt werden.

Standard ist die primäre vollständige Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm. Eine intraoperative Verletzung des Tumors ist unbedingt zu vermeiden, da eine Tumorruptur mit einem sehr hohen Risiko einer peritonealen Streuung einhergeht. Der Eingriff sollte bei Wahrung der Radikalität so klein wie möglich gehalten werden. Eine Lymphadenektomie ist standardmäßig nicht erforderlich, lediglich sichtbar vergrößerte Lymphknoten sollten entfernt werden.

Wenn technisch möglich, kann die Operation laparoskopisch nach den Richtlinien der Tumorchirurgie durchgeführt werden [2]. Patienten mit einem intermediären und hohen Rezidivrisiko nach Miettinen sollten nach potenziell kurativer Operation eine adjuvante Therapie erhalten.

Systemische Therapie

Vor dem Jahr 2000 existierte keine wirksame systemische Therapie für fortgeschrittene oder metastasierte GISTs. Alle Versuche der Mono- oder Polychemotherapie blieben mit An-

Tabelle 1: Risikoklassifikation nach Miettinen [1].

Tumorparameter		Risiko für Krankheitsprogress (%) nach Lokalisation			
Anzahl Mitosen	Tumorgröße	Magen	Duodenum	Dünndarm	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	0	0	0	0
≤ 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	1,9	8,3	4,3	8,5
≤ 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	3,6	34	24	57*
≤ 5/50 HPF	> 10 cm	12		52	
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	0*	#	50*	54
> 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	16	50	73	52
> 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	55	86	85	71
> 5/50 HPF	> 10 cm	86		90	

HPF: High-Power Field (Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Mikroskop).
keine Daten; * sehr geringe Fallzahlen
Gelb: intermediäres Risiko, rot: hohes Risiko.

sprechraten < 5 % erfolglos. Die Entdeckung der Wirksamkeit des selektiven Tyrosinkinasehemmers Imatinib bei GISTs führte mit der Entwicklung einer zielgerichteten hocheffektiven Therapie zu einem Durchbruch. Die mediane Überlebenszeit liegt heute bei etwa 5 Jahren.

Imatinib ist ein rational entwickeltes, oral applizierbares Phenylaminopyrimidinderivat, dessen Wirkmechanismus in einer kompetitiven Blockade der ATP-Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen besteht. Diese umfassen selektiv abl, Bcr-abl, Kit und den PDGF-Rezeptor.

Bereits die ersten klinischen Studien bestätigten eine objektive Ansprechrate von 50–60 % und eine Tumorwachstumshemmung bei > 80 % der Patienten [3]. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 19–24 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei ca. 5 Jahren [4]. Aktuelle Langzeitergebnisse zeigen ein Gesamtüberleben nach ≥ 9 Jahren von 35 %, wobei eine bemerkenswerte Zahl von Patienten noch unter Imatinib-Primärtherapie steht [5]. Die Wirksamkeit von Imatinib korreliert mit der zugrunde liegenden Mutation und ist am höchsten bei einer Mutation im Exon 11, gefolgt von Exon 9. Bei fehlendem Nachweis einer Mutation (Wildtyp) ist die Wirksamkeit wesentlich geringer.

Basierend auf den Ergebnissen zweier, großer randomisierter Phase-III-Studien, die 400 mg mit 800 mg Imatinib verglichen [6, 7], ist Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag der medikamentöse Therapiestandard bei fortgeschrittenem GIST. Ausnahmen sind Patienten, deren Tumor eine Mutation im Exon 9 aufweist. Diese Patienten sollten aufgrund der Ergebnisse der kombinierten Analyse der beiden randomisierten Phase-III-Studien [8] nach den aktuellen internationalen Leitlinien mit 800 mg Imatinib pro Tag behandelt werden. Die Dosisanpassung auf 800 mg bei Exon-9-Mutationen sollte zur besseren Verträglichkeit in mehreren Schritten erfolgen. Die Behandlung mit Imatinib ist eine Dauertherapie und sollte kontinuierlich erfolgen. Dies zeigen Ergebnisse einer randomisierten Studie aus Frankreich. Eine Therapieunterbrechung wies nach einer Zeitdauer von nur 3 Monaten bereits eine Progressionsrate von ca. 20 % auf. Die Studie wurde daraufhin vorzeitig abgebrochen. Nach Wiederaufnahme der Therapie mit Imatinib kam es in nahezu allen Fällen zu einem erneuten Ansprechen [9]. Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem GIST sollte deshalb bei Fehlen limitierender Nebenwirkungen unbedingt in voller Dosierung bis zum zweifelsfreien Nachweis einer Progression fortgesetzt werden. Dies gilt auch bei Erreichen einer kompletten Remission oder nach vollständiger Resektion residuellen Tumorgewebes.

Untersuchungen zur Korrelation von Imatinib-Blutspiegeln mit dem Erfolg der Behandlung zeigten, dass bei Patienten, die einen Basis-Blutspiegel < 1100 ng/ml aufwiesen, die Zeit bis zur Progression wesentlich kürzer war als bei Patienten, bei denen ein höherer Blutspiegel vorlag [10]. Vor diesem Hintergrund kommt der Compliance bei einer Imatinib-Therapie große Bedeutung zu. Denn eine Dosisreduktion ist wenn irgendwie möglich zu vermeiden und nur bei intolerablen Nebenwirkungen, die nicht durch supportive Maßnahmen beeinflussbar sind, in Betracht zu ziehen. Für die Compliance spielt vor allem die sorgfältige Aufklärung über Nebenwirkungen eine große Rolle, auch wenn Imatinib im Allgemeinen sehr gut verträglich ist. Nebenwirkungen treten meist nur in geringer bis moderater Ausprägung und häufig nur zu Therapiebeginn auf. Mehr als $^{2}/_{3}$ aller Patienten entwickeln Ödeme, insbesondere periorbital. Die häufigsten Nebenwirkungen sind leichte Übelkeit, Diarrhö sowie muskulo-skelettale Schmerzen, des Weiteren Bauchschmerzen, Hautausschläge und Kopfschmerzen. Bei vielen Patienten lässt sich innerhalb der ersten 4–6 Monate ein spontaner Rückgang der Beschwerden beobachten. Dennoch ist ein solides Nebenwirkungsmanagement gefragt [11]. Zur Behandlung der Ödeme können Diuretika erwogen werden. Um eine therapiebedingte Übelkeit zu vermeiden, sollte Imatinib stets mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Eine Umstellung der Einnahme auf abends oder ein Verteilen der Dosierung auf morgens und abends kann die Verträglichkeit verbessern. Zur Behandlung der Diarrhö empfehlen sich primär diätetische Maßnahmen, in schwereren Fällen kann z. B. Loperamid erwogen werden. Die bei etwa 40 % der Patienten auftretenden muskulo-skelettalen Schmerzen manifestieren sich in der Regel als Muskelkrämpfe, vor allem in Händen, Füßen, Waden und Oberschenkeln. Sie können für den Patienten sehr belastend sein. Erleichterung kann hier die Erhöhung der Trinkmenge und die Einnahme von Kalzium- und Magnesiumpräparaten bringen. Da die Muskelkrämpfe häufig durch Kältereize ausgelöst werden, lässt sich ihre Frequenz durch das Tragen von warmer Kleidung reduzieren. Die bedrohlichste Nebenwirkung bei der Behandlung von GISTs stellen gastrointestinale Blutungen dar, welche bei etwa 5 % der Patienten beobachtet werden und häufig mit einem Ansprechen auf die Therapie assoziiert sind.

Therapieoptionen bei Progress

Ein Progress eines gastrointestinalen Stromatumors unter Therapie mit Imatinib kann auf verschiedene Weise in Erscheinung treten. Zu unterscheiden ist ein umschriebener lokaler Progress oder auch das Neuauftreten einer Metastase von einer generalisierten Progression vieler oder aller Manifestationen. Die häufigste Ursache für eine Imatinib-Resistenz bei GIST sind sekundäre aktivierende Kit-Mutationen. Zudem können zu niedrige Imatinib-Blutspiegel zu einem Progress führen. Der erste Schritt sollte deshalb die Überprüfung und gegebenenfalls Verbesserung der Compliance sein.

Bei lokalisiertem Progress sollte interdisziplinär die Möglichkeit einer lokalen Intervention geprüft werden. Infrage kommen dabei sowohl die operative Entfernung der Metastase als auch lokal destruktive Verfahren, wie die Radiofrequenzablation oder die Embolisation. Die Imatinib-Therapie muss dabei unbedingt fortgesetzt werden.

Im Falle einer systemischen oder nicht lokal behandelbaren Progression unter 400 mg Imatinib pro Tag besteht die Therapie der Wahl in einer Dosissteigerung von Imatinib auf 800 mg pro Tag, da etwa 30 % der Patienten von der Dosissteigerung profitieren [12].

Zur besseren Verträglichkeit empfiehlt sich die schrittweise Erhöhung der Dosis.

Bei weiterem Progress ist der Wechsel auf eine Zweitlinientherapie mit Sunitinib angezeigt, einem Multikinasehemmer,

der Kit, PDGFR, FLT3 und alle VEGF-Rezeptoren hemmt. Die Zulassung erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer internationalen Phase-III-Studie, bei der Sunitinib einem Placebo signifikant überlegen war [13]. Die Standarddosierung von Sunitinib beträgt 50 mg/d über 28 Tage, gefolgt von 14 Tagen Therapiepause. Neuere Daten sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit einer Dauertherapie mit 37,5 mg pro Tag [14].

Nebenwirkungen der Schweregrade 1 und 2 sind unter der Behandlung mit Sunitinib häufig, sie erreichen aber selten den Schweregrad 3–4. Fatigue, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis treten am häufigsten auf. Eine therapiebedürftige Hypertonie tritt bei nahezu der Hälfte der Patienten auf. In bis zu 11 % der Fälle ist eine Einschränkung der kardialen Pumpfunktion beschrieben. Ein Drittel der Patienten entwickelt unter Sunitinib eine Hypothyreose, sodass vor allem bei längerer Anwendung eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenwerte erfolgen sollte. Relativ häufig sind darüber hinaus hämatotoxische Nebenwirkungen, wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Besonders problematisch ist das Hand-Fuß-Syndrom. Auch hier sind Aufklärung und Nebenwirkungsmanagement von zentraler Bedeutung. Zur Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms können topische und keratolytische Cremes eingesetzt werden. Der Patient sollte auf die prophylaktische Verwendung von pflegenden Hand- und Fußcremes und auf die Vermeidung von Druckstellen hingewiesen werden. Gegebenenfalls sollte vor Therapiebeginn mit Sunitinib eine Fußpflege erfolgen. Da in der Therapiepause ein zügiges Nachlassen der Symptome zu erwarten ist, ist es für eine gute Compliance wichtig, den Patienten darüber zu informieren.

Für Patienten, die nach Behandlung mit Imatinib und Sunitinib einen Progress erleiden, steht keine etablierte Drittlinientherapie zur Verfügung. Sie sollten in erfahrenen Zentren im Rahmen experimenteller Therapiekonzepte behandelt werden.

Der Multikinasehemmer Sorafenib, der unter anderem die RAF-Kinase, Kit, VEGFR und PDGFRβ hemmt, wurde in 3 Serien von Reichardt [15], Kindler [16] und Kyu [17] untersucht. Mit mindestens Krankheitsstabilisierung bei 65–75 % der Patienten zeigte Sorafenib eine gute Aktivität. Das mediane progressionsfreie Überleben lag zwischen 5 und 6 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 10 Monaten.

Auch der Multikinasehemmer Regorafenib zeigte in einer Phase-II-Studie vielversprechende Aktivität [18]. Bei 73 % der Patienten konnte nach 16 Wochen zumindest eine Krankheitsstabilisierung beobachtet werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 10 Monaten. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit kann das Gesamtüberleben noch nicht bestimmt werden. Regorafenib wird derzeit in Deutschland in mehreren Zentren im Rahmen einer internationalen Phase-III-Studie untersucht.

Neoadjuvante Therapie

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nur durch einen mutilierenden Eingriff vollständig reseziert werden können, sollte aufgrund der außerordentlich hohen Wirksamkeit von Imatinib eine primäre systemische Therapie durchgeführt werden. Dies betrifft vor allem GISTs des gastroösophagealen Übergangs, Duodenums und Rektums. Es konnte gezeigt werden, dass durch die neoadjuvante Therapie mit Imatinib die Resektabilität verbessert und die postoperative Morbidität verringert werden kann [19, 20]. Um die korrekte Dosierung sicherzustellen und damit das bestmögliche Ansprechen zu erreichen, sollte in jedem Falle eine Mutationsanalyse erfolgen. Die Resektion sollte dann zum Zeitpunkt der optimalen Tumorrückbildung erfolgen. Als minimale Behandlungsdauer sind wegen des häufig verzögerten, bildgebend fassbaren Ansprechens mindestens 4–6 Monate zu empfehlen.

Adjuvante Therapie

Der Stellenwert einer adjuvanten Therapie wurde in 3 randomisierten Studien untersucht. Erste Ergebnisse einer daraufhin vorzeitig beendeten amerikanischen Studie (ACOSOG Z9001) zeigten eine hochsignifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens unter einer Imatinib-Behandlung über ein Jahr im Vergleich zu Placebo (98 % vs. 83 %; $p < 0{,}0001$) [21]. Ob sich der Unterschied im rezidivfreien Überleben in einen Vorteil hinsichtlich des Langzeitüberlebens übersetzen wird, kann aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit bislang nicht beurteilt werden. Die adjuvante Zulassung für Imatinib in Europa durch die EMA erfolgte im April 2009. Im Unterschied zum US-amerikanischen Label, welches keine Spezifizierung hinsichtlich der zu behandelnden Patienten enthält, präzisiert die EMA die Zulassung für Patienten „mit signifikantem Rezidivrisiko“. Wichtig für die adjuvante Therapie sind weiterhin die aktuellen Daten zur Bedeutung des Mutationsstatus. Unter Berücksichtigung der Risikoklassifikation von Miettinen sollten Patienten mit intermediärem und hohem Risiko adjuvant mit Imatinib behandelt werden. Ausgenommen hiervon sind Patienten, deren Tumor eine Mutation im Exon 18, D842V, aufweist. Diese Mutation ist einerseits durch ein sehr geringes Rezidivrisiko, andererseits durch eine primäre Resistenz gegenüber Imatinib gekennzeichnet. Noch unklar ist das Vorgehen bei Vorliegen eines Wildtyps. Aufgrund von Subgruppenanalysen ist hier kein Benefit von einer adjuvanten Therapie zu erwarten.

Die Tatsache, dass viele Patienten nach Beendigung einer 1-jährigen adjuvanten Therapie im Rahmen der amerikanischen Phase-III-Studie später ein Rezidiv erlitten, warf die Frage auf, ob die Behandlungsdauer über 1 Jahr möglicherweise zu kurz und ob eine längere Therapie folglich von Vorteil wäre. Hierzu wurden nun auf dem amerikanischen Krebskongress die Daten der skandinavisch-deutschen Studie SSGXVIII in der Plenarsitzung präsentiert [22]. Die randomisierte Phase-III-Studie, die von 2004–2008 insgesamt 400 Patienten eingeschlossen hat, verglich eine Behandlungsdauer von 1 Jahr mit einer Dauer von 3 Jahren. Die Patienten wurden stratifiziert in R0-Resektion, keine Tumorruptur vs. R1-Resektion oder Tumorruptur. Der primäre Endpunkt war das rückfallfreie Überleben (RFS), sekundäre Endpunkte waren die Behandlungssicherheit und das Gesamtüberleben. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko gemäß den modifizierten Konsensuskriterien und einem Intervall zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie von < 3 Monaten. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung des RFS mit einer Behandlung über 36 Monate im Vergleich zu 12 Monaten ($p < 0{,}0001$; HR

= 0,46). Konkret lebten im 36-Monats-Arm nach 5 Jahren noch 65,6 % der Patienten rückfallfrei im Vergleich zu 47,9 % im 12-Monats-Arm. Weitaus bedeutsamer war jedoch das Ergebnis der Gesamtüberlebensanalyse. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die längere Behandlungsdauer (p = 0,019; HR = 0,45). So lebten nach 5 Jahren noch 92 % der Patienten gegenüber 81,7 % mit der kürzeren Behandlungsdauer von 1 Jahr. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Probleme. Die Rate von 26 % vorzeitiger Therapieabbrüche im 36-Monats-Arm dürfte eher der adjuvanten Fragestellung und der Unsicherheit über die erforderliche Therapiedauer geschuldet sein als Problemen mit therapiebedingten Nebenwirkungen.

Somit ist nun nicht nur die Frage, ob 3 Jahre adjuvante Therapie einer Therapie über 12 Monate überlegen sind, beantwortet, sondern insbesondere die Kardinalfrage, ob eine adjuvante Therapie mit Imatinib bei Patienten mit einem operativ vollständig entfernten GIST und hohem Rückfallrisiko das Überleben verbessert. Insgesamt ist nun die adjuvante Therapie über 3 Jahre bei entsprechenden Patienten als Goldstandard anzusehen.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Gastrointestinale Stromatumoren treten vorzugsweise im Magen und Dünndarm, seltener im Rektum oder Ösophagus auf. Operable lokalisierte GISTs sollten vollständig chirurgisch entfernt werden. Gemäß der Klassifikation von Miettinen erfolgt nach potenziell kurativer Resektion die Einteilung der Tumoren nach ihrem Rezidivrisiko. Standard ist zudem die Bestimmung des Mutationsstatus. Patienten mit einem signifikanten Rezidivrisiko werden 3 Jahre adjuvant mit 400 mg Imatinib behandelt mit Ausnahme von Patienten mit einer D842V-Mutation.

Inoperable lokalisierte oder metastasierte GISTs werden primär systemisch mit 400 mg Imatinib behandelt. Patienten mit einer Exon-9-Mutation erhalten eine Dosierung von 800 mg Imatinib. Die Therapie wird kontinuierlich bis zum Progress oder zur Intoleranz fortgesetzt. Bei einem Progress wird die Dosis auf 800 mg Imatinib eskaliert. Bei einer weiteren Tumorprogression oder bei nicht supportiv beherrschbarer Unverträglichkeit erfolgt eine Therapieumstellung auf Sunitinib 50 mg/Tag über 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Therapiepause. Bei einem Progress unter Imatinib und Sunitinib stehen keine zugelassenen Optionen mehr zur Verfügung. Es erfolgt eine Vorstellung des Patienten in erfahrenen Zentren zum Einschluss in experimentelle Therapiekonzepte.

1. **In welche Organe metastasieren gastrointestinale Stromatumoren nur sehr selten?**
   a) Lunge
   b) Leber
   c) Lymphknoten
   d) Peritoneum
   e) Knochen
2. **Welche Risikokonstellation sollte nicht adjuvant behandelt werden?**
   a) Kleiner Dünndarm-GIST mit > 5 Mitosen
   b) Großer Magen-GIST mit < 5 Mitosen
   c) Kleiner Rektum-GIST mit > 5 Mitosen
   d) Großer Dünndarm-GIST mit < 5 Mitosen
3. **Welche Mutation spricht besonders gut auf 400 mg Imatinib an?**
   a) c-KIT-Exon 9
   b) c-KIT-Exon 11
   c) PDGFRα-Exon 18
   d) Wildtyp

Lösung

Interessenkonflikt

PR: Beratertätigkeiten für Novartis, Pfizer und Bayer. Vortragshonorare von Novartis und Pfizer.

Literatur:

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006; 23: 70–83.

2. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21: v98–v102.

3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347: 472–80.

4. 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.

5. von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 10016.

6. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127–34.

7. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol 2008; 26: 626–32.

8. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients. J Clin Oncol 2007; 25 (Suppl 18): # 10004.

9. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. J Clin Oncol 2007; 25: 1107–13.

10. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2009; 27: 3141–7.

11. Joensuu H, Trent JC, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. Cancer Treat Rev 2011; 37: 75–88.

12. Zalcberg JR, Verveij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751–7.

13. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, 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: 1329–38.

14. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer 2009; 45: 1959–68.

15. Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, et al. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl 15): # 10564.

16. Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 10009.

17. Ryu M, Park SH, Ryoo B, et al. A phase II study of sorafenib in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors with failure of both imatinib and sunitinib: A KGSG study. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 10010.

18. George S, van Mehren M, Heinrich MC, et al. A multicenter phase II study of regorafenib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST), after therapy with imatinib (IM) and sunitinib (SU). J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 10007.

19. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. J Surg Oncol 2009; 99: 42–7.

20. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). Eur J Surg Oncol 2009; 35: 739–45.

21. 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.

22. Joensuu H, Eriksson M, Hartmann J, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl 18): # LBA1.

PD Dr. med. Peter Reichardt

1977–1984 Medizinstudium an den Universitäten Hohenheim und Heidelberg. 1984–1992 Wissenschaftlicher Angestellter, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universität Heidelberg. 1985 Studienaufenthalt am M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA. 1992–2007 Oberarzt an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Seit 2007 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin III am HELIOS-Klinikum Bad Saarow und Leiter des Sarkomzentrums Berlin-Brandenburg und seit 2012 zusätzlich Chefarzt der Klinik für Interdisziplinäre Onkologie am HELIOS-Klinikum Berlin-Buch.

Richtige Lösung von S. 23: 1a, c, e; 2b; 3b

⬅ Zurück

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**