



Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Erfolg der adjuvanten Therapierichtlinien, Mutationsanalyse und Drittlinientherapie

FREIES THEMA Die Schwerpunkte der wissenschaftlichen Präsentationen mit dem Thema *gastrointestinale Stromatumoren (GIST)* des diesjährigen gemeinsam abgehaltenen (**ECCO, ESMO und ESTRO**) Europäischen Krebskongresses (**ECC**) lagen bei 1.) Beobachtungsstudien zur Beschreibung der Einflussnahme rezenter veröffentlichter randomisierter Studien zur adjuvanten Therapie auf nationale und internationale Richtlinien, 2.) der Beschreibung neuer, prospektiv evaluierter Prognosefaktoren sowie 3.) dem Bericht der Lebensqualitätsdaten der Drittlinienstudie GRID (**NCT01271712**) beim metastasierten GIST.

Leitliniengerechte adjuvante Therapie

In der ersten Interimsanalyse des LOGIST, eines lokalen nichttherapeutischen GIST-Registers, wurden die Daten der ersten 215 Patientinnen präsentiert (insgesamt sind 400 Patientinnen mit nichtmetastasiertem GIST nach R0/R1-Resektion mit und ohne adjuvanter Imatinib-Therapie geplant). Bei 47 % der eingeschlossenen Patientinnen wurde ein intermediäres oder hohes Rezidivrisiko (basierend auf der Risikoevaluation nach Fletcher oder Miettinen) evaluiert. Bei über 60 % der Patientinnen wurde eine Mutationsanalyse durchgeführt, die bei fast 90 % der GIST eine c-Kit- oder PDGFRa-Mutation detektierte.

Jene Patientinnen, die adjuvant eine Imatinib-Therapie erhielten, waren zu 37 % der intermediären Risikogruppe und zu 52 % der Hochrisikogruppe zugeordnet. Nur 4,5 % der Hochrisikopatientinnen erhielten kein Imatinib, wobei insgesamt 5 Patientinnen mit niedrigerem oder sehr niedrigem Rezidivrisiko adjuvant Imatinib erhalten hatten.

Bei 1 % der Patientinnen wurde eine therapieassoziierte (Grad-1/2-SAE) schwere Nebenwirkung beschrieben. Dr. Reichardt und Kollegen kommen zu dem Schluss, dass die regionalen und nationalen Richtlinien zur adjuvanten Therapie mit Imatinib bei Patientinnen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko nach GIST-Resektion zentrumsbezogen eine Umsetzung finden.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen sowohl die Beschreibungen des tschechisch/slowakischen „reGISTeR“ (etwa 900 Patientinnen mit metastasierten oder rezidierten GIST) als auch der Bericht der GIST-Unit Palermo mit 114 eingebrachten Patientinnen.

Beide kommen zu dem Schluss, dass zur Ergebnisverbesserung die Behandlung von Patientinnen mit GIST in zentralisierten und spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte.

Mutationsanalysen

Delgado und Kollegen beschreiben in ihrer multizentrischen, prospektiv durchgeführten Beobachtungsstudie an 83 GIST-Patientinnen Unterschiede in den Mutationshäufigkeiten von Kit, PDGFR und BRAF abhängig vom klinischen Stadium der Erkrankung. So wurden z. B. Exon-18-Mutationen signifikant häufiger in lokalisierten als in bereits metastasierten GIST beschrieben. Die geplante Analyse der Relevanz dieser Unterschiede im Mutationsstatus in Bezug auf eine prädiktive Wertigkeit für das Ansprechen auf eine adjuvante Imatinib-Therapie versprechen die Autoren für nächstes Jahr.

Drittlinientherapie

In drei Abstracts wird auf die Lebensqualität (HRQoL), das Nebenwirkungsspektrum sowie auf pharmakologische Details der beschriebenen GRID-Studie zur Drittlinienbehandlung des metastasierten GIST mit Regorafenib eingegangen. In dieser internationalen Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit metastasiertem GIST nach Progression unter Imatinib und Sunitinib im Vergleich zu einer Placebogabe ein verbessertes progressionsfreies Überleben (DFS) haben. Hier wurde nun gezeigt, dass bei Therapieebenenwirkungen (diese traten häufig zu Beginn der Therapie auf) durch entsprechende Dosismodifikation eine gute Lebensqualität (vergleich-

bar mit jener der Placebogruppe) erhalten werden konnte. Die gemessenen Regorafenib-Plasmaspiegel wie auch die Spiegel der beiden Metaboliten hatten keinen Einfluss auf das DFS in dieser Patientinnenkohorte. Allerdings konnte in einer präliminären, kleinen Analyse gezeigt werden, dass höhere Medikamentenlevel mit verbessertem Gesamtüberleben und Tumormverkleinerung assoziiert waren.

Kommentar

Nach GIST-Resektionen erleben etwa die Hälfte aller Patientinnen ein Rezidiv innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre. Seit der ACO-SOG-Z9001-Studie ist bekannt, dass durch adjuvante Imatinib-Therapie (1 Jahr) das Rezidivrisiko (98 % vs. 83 % rezidivfrei nach einem medianen Verlauf von 20 Monaten für den Imatinib-Arm) jener Patientinnen mit „signifikanter Risiko“ (Risikostatifizierung nach den Miettinen-Kriterien, den NIH-Kriterien [nach Joensuu], dem Gold-Nomogram oder den Konsensuskriterien [nach Fletcher]) deutlich verringert werden kann. In der rezent veröffentlichten SSGXVIII/AIO-Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass eine Verlängerung der adjuvanten Therapie von einem auf 3 Jahre bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (Tumorgöße mehr als 10 cm, Mitoseindex mehr als 10/50 HPF oder Tumorruptur) zu einer DFS-Verbesserung um 18 % nach 5 Jahren Beobachtungszeit führt. Die oben beschriebenen Abstracts zeigen auf, wie schnell diese neue Evidenz zu notwendigen Veränderungen bei nationalen Richtlinien und in der klinische Praxis geführt hat. Die derzeitige Standardtherapie des rezidierten GIST mit hohem (teilweise auch intermediärem) Rezidivrisiko bei entsprechender Mutationsanalyse ist die adjuvante

Imatinib-Therapie für 3 Jahre. Ob es Patientinnen gibt, die eventuell von einer noch längeren Therapiedauer profitieren, ist derzeit nicht bekannt. In der Situation des metastasierten GIST mit Progression nach Imatinib und Sunitinib stellt die rezent veröffentlichte GRID-Studie (NCT01271712) mit einem medianen DFS von 4,8 Monaten im Therapiearm versus 0,9 Monate im Placeboarm (HR: 0,27; 95%-KI: 0,19–0,39; $p < 0,0001$) sicherlich die derzeit stärkste Evidenz für diese selektierten Patientinnen dar.

Literatur (Auswahl):
- Demetri GD et al., Lancet 2013 Jan 26; 381(9863):295–302
- Miettinen M et al., Semin Diagn Pathol 2006; 23:70–83
- Schoppmann SF et al., Clin Cancer Res 2013 Oct 1; 19(19):5329–39
- Joensuu H et al., JAMA 2012; 307(12):1265–72
- DeMatteo RP et al., Lancet 2009; 373:1097–104

Hinweis: Dieser Beitrag enthält Informationen zu bis dato behördlich nicht zugelassenen Formen der Anwendung von Substanzen und dient ausschließlich der medizinisch-wissenschaftlichen Information von ärztlichen Fachkreisen.

Entgeltliche Einschaltung mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH



Glivec® – über 10 Jahre bewährt als Goldstandard in der Therapie KIT-positiver GIST

GIST kontrollieren mit Glivec® bedeutet

- **Mehr Lebenszeit für GIST-Patienten**
 - 3 Jahre adjuvante Glivec®-Therapie verlängert das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben*
- **Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens**
 - bei primären GIST^{1,2} und fortgeschrittenen GIST³
- **Gesamtüberlebensvorteil nur bei rechtzeitigem Therapiebeginn**
 - der nachgewiesene Gesamtüberlebensvorteil kann bei einem späten Therapiebeginn, bei bereits fortgeschrittener Erkrankung nicht mehr aufgeholt werden*



1. Joensuu H, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. JAMA 2012; 307 (12): 1265–1272
2. Blanke C, 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 (4): 620–625
3. GLIVEC Fachinformation; Stand Juli 2013
- * Charles D. Blanke, M.D., F.A.C.P., F.R.C.P.C., Präsentation ASCO 2011, Plenary Session AT1310145190 Datum der Erstellung: Oktober 2013

Fachkurzinformation siehe Seite: 105
AT1310147185