Diagnose und Behandlung von Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in der Schweiz

Empfehlungen einer multidisziplinären Expertengruppe

Michael Montemurro[a,1], Stephan Dirnhofer[b,2], Markus Borner[c], Roger Burkhard[d], Nicolas Demartines[a], Markus Furrer[e], Louis Guillou[a], Christoph Kettelhack[b,2], Claudio Knüsli[f], Igor Langer[a], Urs Metzger[d], Claudio Redaelli[g], Luigi Tornillo[b,2], Markus von Flüe[f], Roger von Moos[e,3], Serge Leyvraz[a,1]

[a] Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, [b] Universitätsspital, Basel, [c] Inselspital, Bern, und Spitalzentrum, Biel, [d] Stadtspital Triemli, Zürich, [e] Kantonsspital Graubünden, Chur, [f] St. Claraspital, Basel, [g] Klinik Hirslanden, Zürich

Quintessenz

- Dieser Bericht enthält Empfehlungen für Diagnostik, Behandlung und Beobachtung von GIST-Patienten.
- Erstdiagnostik und Verlaufskontrollen sollten mittels Computertomographie erfolgen.
- Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist sinnvoll zur raschen Bestimmung des Behandlungsansprechens und ergänzt die Ausbreitungsdiagnostik.
- Vor jeder systemischen Therapie ist eine Mutationsanalyse empfohlen.
- Chirurgische Resektionen sollten nur mit dem Ziel einer kompletten Resektion (R0) durchgeführt werden. Eingriffe zur Verringerung der Tumorlast sind zu vermeiden.
- Eine adjuvante Therapie mit Imatinib 400 mg/Tag wird für Patienten mit mittlerem oder hohem Rückfallrisiko empfohlen.
- Eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib ist vor komplexen Operationen unbedingt in Erwägung zu ziehen.
- Metastasierte oder nichtresezierbare GIST werden mit Imatinib 400 mg/Tag, bei KIT-Exon-9-Mutation mit 800 mg/Tag behandelt.
- Die Therapie soll bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten von Unverträglichkeiten fortgesetzt werden.
- Bei Krankheitsprogression soll Imatinib auf 800 mg/Tag erhöht werden.
- Die Zweitlinientherapie erfolgt mit Sunitinib 37,5 mg/Tag ohne Therapiepausen.

Summary

- *This report provides recommendations for the diagnosis, treatment, and monitoring of patients with GIST.*
- *Primary diagnosis and monitoring should be done with CT.*
- *PET allows early assessment of response and supplements monitoring.*
- *Mutational analysis is recommended before initiating systemic therapy.*
- *Complete remission (R0) has to be the primary aim of surgical resection. Surgery to reduce the tumor burden should be avoided.*
- *Adjuvant therapy with imatinib 400 mg/day is recommended for patients at intermediate or high risk of recurrence.*
- *Neoadjuvant therapy with imatinib shall be considered before complex surgery.*
- *Imatinib 400 mg/day is recommended for treatment of metastastatic or nonresectable GIST. In case of a KIT Exon 9 mutation imatinib 800 mg/day is recommended.*

Einleitung

Inzidenz und Prävalenz gastrointestinaler Stromatumore (GIST) wurden lange Zeit unterschätzt, bis grosse epidemiologische Studien jährliche Inzidenzraten von 10 bis 20 pro Million Einwohner zeigten [1].

Während die chirurgische Entfernung kleiner GIST in der Regel kurativ ist, gab es in der Vergangenheit keine effektive chirurgische oder zytotoxische Behandlung fortgeschrittener oder metastasierter GIST [2]. Die Entdeckung, dass GIST und deren Vorläuferzellen das Oberflächenantigen KIT (CD117) exprimieren [3], und die Identifikation eines dauerhaft aktiven Rezeptors in den meisten GIST [4] führte 2001 zur Einführung des Tyrosinkinasehemmers (TKI) Imatinib als erste wirksame systemische Therapie.

Mehrere internationale Leitlinien haben diese Änderungen in der Diagnose und Therapie von GIST aufgenommen und publiziert [1, 5]. Allerdings weichen die Empfehlungen dieser Richtlinien teilweise voneinander ab, und zusätzlich beeinflussen länderspezifische Regeln die Anwendbarkeit in der Praxis der verschiedenen Gesundheitssysteme. Es ist daher das Ziel dieser Publikation, einen umfassenden Leitfaden zur Diagnose, Behandlung und Verlaufskontrolle von Patienten mit GIST in der Schweiz zur Verfügung zu stellen.

Diagnose und Prognose

Zwei Drittel der Patienten mit GIST werden erstmals wegen Symptomen wie Schluckstörungen, Verstopfung, gastrointestinalen Blutungen oder Unterleibsschmerzen usw. diagnostiziert [1]. Manche GIST werden zufällig bei endoskopischen, radiologischen oder chirurgischen Untersuchun-

[1] Der Autor hat Vortragshonorare der Firma Novartis erhalten.
[2] Der Autor hat Vortragshonorare und Forschungsunterstützung (unrestricted research grant) der Firma Novartis erhalten.
[3] Der Autor war als Advisor für Novartis tätig.

- *Systemic therapy with imatinib shall be continued until disease progression or intolerance to therapy.*
- *Upon disease progression imatinib dose escalation to 800 mg/day is recommended.*
- *Continuous sunitinib 37.5 mg/day is recommended as second-line therapy.*

gen und Behandlungen gefunden. Im allgemeinen werden GIST histologisch als Spindelzelltyp (70%), Epitheloidzelltyp (20%) oder gemischtzelliger Typ (10%) [3] klassifiziert. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen histologischem Subtyp, zugrundeliegender Mutation, Ansprechen auf Imatinib und Prognose ist derzeit nicht bekannt. Immunhistochemische Marker für GIST sind unter anderen KIT (positiv in 95% der Fälle), CD34 (60–70%) und smooth muscle actin (30–40%). KIT ist der diagnostische Marker mit der höchsten Spezifität und Sensitivität [6]. Neu identifizierte Marker für GIST, wie DOG-1 und PKC_{theta}, werden derzeit nicht in der Routinediagnostik verwendet.
Die Mehrheit der GIST (80–85%) besitzen eine onkogene Mutation im *KIT*-Gen, die zu einem dauerhaft aktivierten KIT-Protein führt [4]. Die Mutationen finden sich am häufigsten im Exon 11 (rund 65–70%), seltener im Exon 9 (rund 10%) und sehr selten im Exon 13 und Exon 17 (rund je 1%). Ungefähr 5 bis 8% der GIST zeigen aktivierende Mutationen im *PDGFR-alpha*-Gen, wobei Exon 18 häufiger betroffen ist als Exon 12 oder Exon 14. Bei den verbleibenden 5 bis 8% der Fälle können keine Mutationen identifiziert werden, und die Genese dieser sogenannten Wild-Typ-GIST ist derzeit unbekannt [1].
Die Bedeutung des GIST-Genotyps bei der Vorhersage des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie wurde in den klinischen Studien B2222, EORTC 62005 und S0033 gezeigt. Zwei Drittel der Patienten mit einer Mutation im KIT-Exon 11 zeigten nach den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ein objektives Ansprechen auf Imatinib, während nur 40% der Patienten mit einer Mutation im Exon 9 bzw. mit Wild-Typ-GIST auf Imatinib ansprachen [1]. Imatinib sollte auch bei Vorliegen einer PDGFRA-Mutation in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, auch wenn die Seltenheit dieser Fälle zurzeit klare Aussagen bezüglich der Ansprechraten verhindert.
Der Genotyp bei Erstdiagnose korreliert auch mit dem Ansprechen auf die Zweitlinientherapie mit Sunitinib. Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einem Wild-Typ- oder einer KIT-Exon-9-Mutation mehr von Sunitinib profitieren als Patienten mit einer KIT-Exon-11-Mutation [7]. Die Aussagekraft dieser vorläufigen Beobachtungen muss noch durch eine grössere Studie abgesichert werden.
Die Genotypisierung wird für alle GIST-Patienten empfohlen, für die eine systemische Therapie vorgesehen ist. Bei Fehlen eindeutiger immunhistochemischer Nachweise von KIT oder PDGFRA können GIST durch die Genotypisierung diagnostiziert werden. Diese Mutationsanalysen sollten nur in erfahrenen Labors durchgeführt werden, welche ein effektives Qualitätsmanagement implementiert haben und über ausreichende Erfahrung mit entsprechenden Fällen verfügen. Zufällig entdeckte, kleine Tumore (<2 cm) erfordern keine Mutationsanalyse, allerdings sollte eine engmaschige Nachsorge erfolgen [1].
Die Prognose, d.h. das Risiko eines Rückfalls oder des Fortschreitens der Krankheit, ist bestimmt durch die Grösse (Abb. 1), den mitotischen Index und neuerdings durch die Lokalisation des Primärtumors als wichtigen Risikofaktor (Tab. 1, 2) [3, 8]. So sind z.B. Stromatumoren des Dünndarms gegenüber solchen des Magens trotz vergleichbarer Grösse und mitotischen Index mit einem höheren Progressionsrisiko assoziiert. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit sollten die pathologischen Befunde beide prognostischen Klassifikationen beinhalten.
Biopsien können Blutungen des Tumors verursachen und das Risiko der Metastatisierung erhöhen, da GIST fragile Tumore sind. Eine Biopsie wird nur dann empfohlen, wenn bei der chirurgischen Resektion voraussichtlich keine tumor-

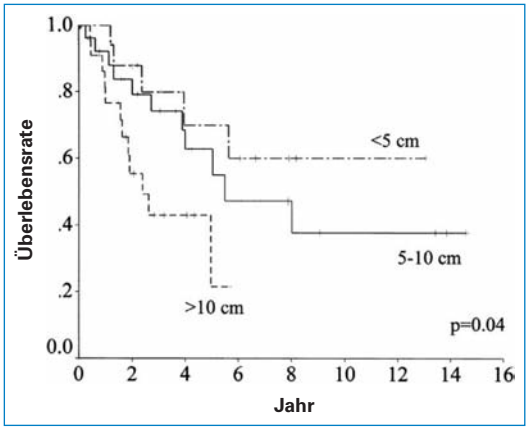

Abbildung 1
Nach Tumorgrösse geordnetes krankheitsfreies Überleben* von Patienten mit primären GIST nach kompletter Resektion (n = 80), die keinen Tyrosinkinasehemmer bekamen [2].
*GIST-unabhängige Todesfälle wurden zensiert.

Tabelle 1. Riskostratifizierung von primären GIST entsprechend der Tumorgrösse und der mitotischen Aktivität [3].

Risikogruppe	Grösse [cm]	Mitotischer Index / 50 HPF
sehr gering	<2	<5
gering	2–5	<5
mittel	<5	6–10
	5–10	<5
hoch	>5	>5
	>10	alle
	alle	>10
	Entfernte Metastasen bei Diagnose	

Tabelle 2. Risikostratifizierung von primären GIST unter Berücksichtigung der anatomischen Lokalisation zusätzlich zu Grösse und mitotischem Index [8].

		Risiko der Krankheitsprogression[1]			
Mitotischer Index	Grösse [cm]	Magen	Zwölffingerdarm	Jejunum oder Ileum	Rektum
≤5 pro 50 HPF	≤2	kein Risiko	kein Risiko	kein Risiko	kein Risiko
	>2 ≤5	sehr gering	gering	gering	gering
	>5 ≤10	gering	moderat	kA	kA
	>10	moderat	hoch	hoch	hoch
>5 pro 50 HPF	≤2	kein Risiko	hoch	kA	hoch
	>2 ≤5	moderat	hoch	hoch	hoch
	>5 ≤10	hoch	hoch	kA	kA
	>10	hoch	hoch	hoch	hoch

[1] Definiert als Metastasen oder tumorbezogener Tod; kA: Keine Angabe wegen zu weniger Daten.

freien Ränder garantiert werden können und daher eine präoperative Therapie in Betracht gezogen wird [1, 5]. Zur Vermeidung von Tumorruptur und Blutungen ist die endoskopische Biopsie der perkutanen Biopsie vorzuziehen.
Eine gewissenhafte pathologische Beurteilung zur Bestätigung der Diagnose und der Resektionsgrenzen ist erforderlich. Mutationsanalysen sind für GIST unter den oben angeführten Bedingungen empfohlen.

Therapie resezierbarer GIST

Chirurgie

Die Standardbehandlung lokalisierter, resezierbarer GIST ist die komplette chirurgische Entfernung aller sichtbaren Tumoranteile [1, 5]. Während der Operation sind Verletzungen des Tumors unbedingt zu vermeiden, damit es nicht zu einer intraperitonealen Verbreitung von Tumorzellen kommt, was mit signifikant verringertem Überleben assoziiert ist [1]. Der Nutzen einer Peritoneal-Lavage kann aufgrund der unsicheren Datenlage derzeit nicht abschliessend bewertet werden.
Eine Wedge-Resektion wird für kleine GIST des Magens empfohlen, während Segmentresektionen für resezierbare, lokalisierte intestinale GIST empfohlen werden. Tumorgrösse und Lokalisation können auch eine umfangreichere Operation erfordern, z.B. eine partielle oder vollständige Magenresektion. Im Fall von ösophagealen, duodenalen oder rektalen GIST ist eine weitläufige Entfernung des Gewebes die Methode der Wahl.
GIST metastatisieren hauptsächlich über die Blutbahn. Daher ist die Lymphknotenentfernung nur für Patienten mit eindeutig befallenen Lymphknoten sinnvoll. Laparoskopische Methoden können für die Entfernung kleiner und mittlerer Tumore (<5 cm) eingesetzt werden, wohingegen die konventionelle Chirurgie für grössere GIST sowie Tumore an schwer zugänglichen Stellen empfohlen wird.
Die meisten Zentren setzen eine bestehende Thromboseprävention (z.B. für wirkstofffreisetzende Stents) mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel während der Chirurgie fort. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer antikoagulatorischen Therapie sollte jedoch immer individuell bestimmt werden.

Neoadjuvante Therapie

Die präoperative Behandlung mit Imatinib sollte zur Vermeidung stark belastender Operationen in Betracht gezogen werden. Dadurch kann das Tumorgewebe devitalisiert und einfacher entfernt werden (z.B. vollständige Magenresektion, Whipple-Operation).
Die genaue Bestimmung des Ansprechens auf die Behandlung ist gerade bei der neoadjuvanten Therapie bedeutend. Mittels PET/CT können Patienten identifiziert werden, die nicht auf die Therapie ansprechen und chirurgisch behandelt werden sollten. In den meisten PET-Studien wurde das PET/CT bereits ein Monat nach Therapiebeginn durchgeführt. Patienten, die auf die neoadjuvante Therapie ansprechen, sollten nach sechs bis zwölf Behandlungsmonaten operiert werden. Patienten mit ösophagealen oder rektalen Tumoren können bis zu einem Jahr neoadjuvant behandelt werden, dauerhaftes Therapieansprechen vorausgesetzt [1].

Adjuvante Therapie

Bei der grossen Mehrheit der Patienten mit Hochrisiko-GIST (Tab. 1, 2) kommt es zu einem Rückfall, wobei das Risiko von der Grösse, dem mitotischen Index und der Lokalisation des Primärtumors abhängt [3, 8]. Dies belegt die medizinische Notwendigkeit einer wirkungsvollen adjuvanten Therapie.
Die Analyse der Nebenwirkungen in der Studie Z9000 bestätigte die gute Verträglichkeit von adjuvantem Imatinib auch bei diesen Hochrisiko-Patienten. Patienten dieser Studie, die zwölf Monate 400 mg Imatinib pro Tag einnahmen, zeigten eine Gesamtüberlebensrate von 99%, 97% und 97% nach 1, 2 bzw. 3 Jahren (rückfallfreies Über-

leben 94%, 73%, 61%) [9]. Die Interimanalyse einer weiteren adjuvanten Studie (Z9001) zeigte, dass Patienten in der Imatinib-Gruppe ein signifikant geringeres Rückfallrisiko hatten als die Patienten der Plazebogruppe [10]. Alle Patienten sollten nach erfolgreicher Resektion ihres GIST an einer prospektiven Studie mit adjuvantem Imatinib teilnehmen. In der Schweiz laufen keine derartigen Studien, weswegen angesichts des verbesserten rückfallfreien 1-Jahres-Überlebens in der Studie Z9001 (97% vs. 83%; p = 0,0000014) [10] die Verwendung von adjuvantem Imatinib für Patienten mit hohem und mittlerem Rückfallrisiko nach Fletcher empfohlen wird (Tab. 1) [3]. Die Lokalisation kann die Entscheidungsfindung ergänzen, war aber kein Kriterium der adjuvanten Studien (Tab. 2) [8]. Die adjuvante Behandlung mit Imatinib sollte mindestens ein Jahr dauern und über eine weitere Verlängerung entsprechend den jeweils aktuellen Daten der laufenden Studien entschieden werden.

Therapie metastasierter oder nichtresezierbarer GIST

R1/R2-Resektionen oder stark belastende Eingriffe werden nicht länger empfohlen. An deren Stelle ist der möglichst frühzeitige Beginn einer systemischen Therapie (siehe oben, «Neoadjuvante Therapie») empfohlen.

Die Einführung von Imatinib für die Behandlung von metastasierten oder nichtresezierbaren GIST hat deren Krankheitsverlauf deutlich verändert. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnose stieg zwischen 2000 und 2006 von 19 Monaten [2] auf 4,8 Jahre [1]. Überraschenderweise war der Überlebensvorteil/das Überleben bei objektivem Ansprechen identisch mit jenem alleiniger Stabilisation der Erkrankung. Imatinib-Startdosen von 400 bzw. 800 mg/Tag wurden in den Studien EORTC62005 und S0033 verglichen, wobei im Fall einer Krankheitsprogression ein Wechsel von 400 auf 800 mg/Tag möglich war. Patienten, deren Krankheit während einer Therapie mit 400 mg/Tag progredient war, profitierten von einer Imatinib-Dosiserhöhung auf 800 mg/Tag [1].

Die Analyse der zusammengefassten Daten (Meta-GIST) von EORTC62005 und S0033 zeigte, dass mit einer Imatinib-Startdosis von 800 mg/Tag ein signifikant besseres PFS für GIST-Patienten mit einer KIT-Exon-9-Mutation erreicht wird [11]. Aus diesem Grund wird bis zum Vorliegen der Mutationsanalyse eine Imatinib-Startdosis von 400 mg/Tag empfohlen. Bei Diagnose einer KIT-Exon-9-Mutation wird eine Imatinib-Dosiserhöhung auf 800 mg/Tag empfohlen.

Die französische Phase-III-Studie BFR14 zeigte für Patienten mit metastasierten oder nichtresezierbaren GIST, die auf Imatinib ansprachen, ein hohes Rückfallrisiko im Fall der Unterbrechung der Imatinib-Therapie nach einem Jahr [12]. Obwohl die meisten Patienten auf die Wiederaufnahme der Imatinib-Therapie ansprachen, sollte die Therapie niemals unterbrochen werden, sofern dies nicht Teil eines klinischen Studienprotokolls ist. Eine Therapie mit Imatinib sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einem Fortschreiten der Krankheit, Unverträglichkeit oder dem Wunsch des Patienten nach Beendigung kommt. Im Fall einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Imatinib zu bestimmen, da Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln die effektiv verfügbare Dosis beeinflussen können. Bei zu niedrigen Imatinib-Plasmakonzentrationen ist eine Dosiserhöhung auf 800 mg/Tag empfohlen (2× 400 mg/Tag zur besseren Therapietreue). Patienten der B2222-Studie, deren Imatinib-Plasmakonzentrationen über 1100 ng/ml lagen, waren signifikant länger frei von einer Krankheitsprogression als Patienten mit niedrigeren Imatinib-Plasmakonzentrationen (median TTP 30,6 vs. 11,3 Monate; p = 0,0029) [13]. Kommt es bei erhöhter Imatinib-Dosis zu einem Fortschreiten der Krankheit oder Unverträglichkeit, ist der Wechsel zur Zweitlinientherapie mit Sunitinib empfohlen [1]. Das zugelassene Behandlungsschema sieht eine Sunitinib-Dosis von 50 mg/Tag für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Therapiepause vor. Die kontinuierliche Gabe von 37,5 mg/Tag ist aber gleich effektiv [1], besser verträglich und könnte ein denkbares Wachstum des Tumors in der Therapiepause verhindern.

Aus diesen Gründen wird für die Schweiz die kontinuierliche Dosierung der Sunitinib-Zweitlinientherapie empfohlen. Für die Drittlinientherapie bietet sich Nilotinib an. In einer grossen retrospektiven Serie von 42 mit Nilotinib (nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen) behandelten Patienten fand sich ein klinischer Nutzen bei 45% der Patienten, wobei die Behandlungsdauer bei ⅓ der Patienten mehr als 4 Monate betrug [14].

Bei begrenzter Krankheitsprogression können chirurgische Eingriffe und lokale Therapien wie Radiofrequenzablation als therapeutische Optionen für ausgewählte Patienten in Betracht gezogen werden [1].

Bildgebende Verfahren und Verlaufskontrolle der Therapie

Die Computertomographie (CT) wird für die Initialdiagnostik, die Nachsorge und die Kontrolle des Ansprechens auf eine systemische Therapie empfohlen. Die NCCN-Richtlinien empfehlen eine CT innerhalb von 3 Monaten nach Beginn einer TKI-Therapie und wiederholte Aufnahmen in Intervallen von 3 bis 6 Monaten. Die Imatinib-Therapie kann kleine Metastasen in der Leber aufdecken, die im initialen CT nicht sichtbar waren, was nicht als Fortschreiten der Krankheit interpretiert werden darf. Intratumorale Blutungen als Teil des Ansprechens auf die Therapie können zu einer Vergrösserung des Tumors führen, wes-

Tabelle 3. Modifizierte CT-Ansprechkriterien [15].

Ansprechen	Definition
Komplettes Ansprechen	– Verschwinden aller Läsionen – keine neuen Läsionen
Partielles Ansprechen	– ≥10% Abnahme der Grösse ODER ≥15% Abnahme der Dichte (HU) im CT – keine neuen Läsionen – keine sichtbare Krankheitsprogression
Krankheitsstabilisation	– erfüllt weder die Kriterien für komplettes oder teilweises Ansprechen noch für Krankheitsprogression – keine symptomatische Veränderung in bezug auf Tumorprogression
Krankheitsprogression	– ≥10% Anstieg der Tumorgrösse UND Nichterfüllung der Kriterien für partielles Ansprechen nach der Tumordichte (HU) am CT – neue Läsionen – neue intratumorale Knoten oder Anstieg der Grösse bestehender intratumoraler Knoten

halb grössenbasierte Ansprechkriterien nur mit Vorsicht anzuwenden sind [1, 5].
^{18}FDG-PET in Kombination mit CT ermöglicht die Detektion von sonst nicht nachweisbaren Metastasen sowie die Bestätigung des Ansprechens auf eine systemische Therapie bzw. einer eventuellen Therapieresistenz.
Bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST und geplanter Chirurgie wird empfohlen, vor Beginn einer systemischen, neoadjuvanten Therapie eine ^{18}FDG-PET-Aufnahme durchzuführen. Das Ansprechen auf Imatinib kann mit dieser Methode bereits 24 Stunden nach Gabe einer einzelnen Dosis detektiert werden und ist prädiktiv für PFS sowie das Gesamtüberleben (OS). Daher könnten ^{18}FDG-PET-Aufnahmen als Ersatzmarker für Ansprechen und Ergebnis der Imatinib-Therapie verwendet werden [1].
Mit der Einführung der systemischen TKI-Therapie sind die traditionellen grössenbasierten Ansprechkriterien wie RECIST nicht mehr geeignet für die Bestimmung des Therapieansprechens und die Krankheitsprogression [15]. Modifizierte Ansprechkriterien nach Choi [15] oder Antoch [16] kombinieren Tumorgrösse und -dichte (Tab. 3) zur Bestimmung des Ansprechens auf die TKI-Therapie. Diese Kriterien korrelieren auch mit dem Ansprechen im PET.

Management von Nebenwirkungen

Im allgemeinen ist die systemische Therapie mit Imatinib gut verträglich, und die Nebenwirkungen nehmen mit der Behandlungsdauer ab [1]. Flüssigkeitsretention, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Unterleibsschmerzen und Ausschläge sind die meistbeobachteten Nebenwirkungen und in der Regel durch unterstützende Therapien zu handhaben (Diarrhoe – Loperamid; Ausschlag – Anti-Histaminika oder orale Steroide usw.). Hämatologische Nebenwirkungen (ANC $<1\times10^9$/L or PLT $<50\times10^9$/L) sind bei GIST von geringerer Bedeutung als bei CML und gehen meist innerhalb weniger Tage nach Unterbrechung der Therapie zurück. Dieser Unterschied lässt sich wahrscheinlich mit dem intakten Knochenmark und der funktionellen Hämatopoiese bei GIST-Patienten erklären. Ungeachtet dessen soll für einzelne Patienten mit anhaltenden hämatologischen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion von 800 auf 600 mg/Tag (bzw. auf 400 mg/Tag) in Betracht gezogen werden. Bei diesen Patienten kann die Bestimmung der Imatinib-Plasmakonzentration hilfreich sein.
Das Nebenwirkungsprofil von Sunitinib umfasst Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Unterleibsschmerzen, Mukositis, Appetitlosigkeit, Hautverfärbungen und hämatologische Effekte wie Anämie und Neutropenie. Nebenwirkungen kann durch Dosismodifikation entgegengewirkt werden [1].
Im Falle anhaltender nichtminimierbarer Nebenwirkungen ist der Wechsel zu einem anderen TKI empfohlen.

Laufende und patientenrekrutierende Studien in der Schweiz

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) führt eine multizentrische klinische Studie mit Dasatinib als Erstlinientherapie in GIST durch. Die Studie evaluiert die Sicherheit von Dasatinib und bestimmt die Wirksamkeit mittels PET/CT-Aufnahmen.
Am Universitätsspital Lausanne wird derzeit auch die Rolle der Radiotherapie während und nach der Krankheitsprogression unter TKI-Therapie untersucht.

Kostenwirksamkeit von Imatinib in der Behandlung von fortgeschrittenen GIST

Derzeit stehen zwei Publikationen zur Kostenwirksamkeit von Imatinib bei der GIST-Therapie zur Verfügung: eine kürzlich veröffentlichte Bewertung aus den USA, die auf klinischen Daten mit einer medianen Beobachtungszeit von 52 Monaten basiert [17], sowie eine systematische Bewertung (health technology assessment – HTA) des Britischen Nationalen Gesundheitsservice aus dem Jahr 2005 [18], die auf einer medianen klinischen Beobachtungszeit von 25 Monaten beruht. Unter Annahme einer Lebenserwartung von 5,8 Jahren bei der Imatinib-Therapie im Vergleich zu 3,1 Jahren ohne Imatinib (gefestigte Daten der US-Studie) wurde eine Kostenwirksamkeit von 38 723 US-Dollar pro QALY (Quality Adjusted Life Year) errechnet (rund 39 000 Franken). Die zu einem früheren Zeitpunkt erhobene britische Bewertung errechnete eine Kostenwirksamkeit von 21 404 bis 33 976 Pfund pro QALY (rund 43 000–68 000 Franken). Beide Beträge liegen innerhalb des Bereichs, der als gesellschaft-

Beiträge der Rubrik «Empfehlungen» werden nicht redaktionell reviewt. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autoren.

lich akzeptierter Aufwand für lebensverlängernde medizinische Behandlungen angesehen wird (100 000 US-Dollar je QALY in den USA bzw. 35 000 Pfund je QALY in Grossbritannien).

Danksagung

Die Arbeit wurde ermöglicht durch eine Unterstützung der Firma Novartis.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Serge Leyvraz
CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
serge.leyvraz@chuv.ch

Literatur

1 Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5 Suppl 2:S1–29; quiz S30.
2 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg. 2000;231:51–8.
3 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. 2002;33:459–65.
4 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. Science. 1998; 279:577–80.
5 Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol. 2005;16:566–78.
6 Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. J Clin Oncol. 2004;22:4514–22.
7 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, 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.
8 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006;23:70–83.
9 DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki R, Demetri GD, McCarter M, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008; Abstract 8.
10 DeMatteo RP. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=100001; Accessed 20 Nov 2007. 2007.
11 Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, Simes J, Crowley J, Group GM-a. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analyis based on 1,640 patients (pts). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25: 10004.
12 Blay J-Y, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective Multicentric Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2007;25:1107–13.
13 Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Blanke C, Joensuu H, von Mehren M. Imatinib Plasma Levels Correlate With Clinical Benefit in Patients (Pts) With Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008.
14 Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Joensuu H, Schütte J, Wendter CM, Hartmann JT, Elsig V, Leyvraz S. Nilotinib in advanced GIST: A retrospective analysis of nilotinib in compassionate use. J Clin Oncol. 2008; 26 Suppl., abstr. 10523.
15 Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol. 2007;25:1753–9.
16 Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. J Nucl Med. 2004;45:357–65.
17 Huse DM, von Mehren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W, et al. Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. Clin Drug Investig. 2007;27:85–93.
18 Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, Abram P, Gattuso J, Abdel-Rahman A, et al. Predictors of early recurrence in postmenopausal women with operable breast cancer. SABCS. 2006; Abstract 2091.