

Diagnose (GIST) Gastrointestinale Stromatumoren?



Wir geben Antworten!



Diagnose GIST... Sie haben Fragen? Wir geben Antworten!

Jährlich erkranken im deutschsprachigen Raum etwa 100.000 Menschen an Tumoren im Magen-Darm-Bereich, etwa 1% davon sind GIST (Gastro-intestinale Stromatumoren). Auf den ersten Blick findet man sich in einer entmutigenden Situation wieder und fühlt sich oftmals allein gelassen, gerade mit einer seltenen Tumor-Erkrankung wie GIST. Die Diagnose GIST verändert viele Lebensbereiche: Plötzlich sieht man sich vor Entscheidungen gestellt, die für die meisten von uns kaum alleine zu bewältigen sind.

Sie sind an GIST erkrankt oder haben gerade Ihre Diagnose erhalten?

Eine Information ist für Sie nun ganz wichtig: Sie sind nicht allein mit dieser Erkrankung! Wir – der Bereich „Patienten-Hilfe Sarkome/GIST“ in der Deutschen Sarkom-Stiftung - geben Ihnen Antworten und unterstützen Sie in Ihrer Situation mit GIST. Genaue Kenntnisse über die Erkrankung, Kontakt zu erfahrenen GIST-Medizinern, Therapieoptionen, Chancen und Risiken, Austausch mit anderen Patienten, neue klinische Studien: Dies und vieles mehr dient als Orientierungshilfe und hilft Ihnen dabei, Ihre Entscheidungen bewusster und damit besser zu treffen. Als aufgeklärter Patient nimmt das Gefühl „des Ausgeliefertseins“ ab und schafft Raum für Initiative und einen aktiven Umgang mit der Erkrankung. Sie können als Betroffener mit der Diagnose GIST in den meisten Fällen weiterhin ein „normales“ Leben führen: Jahre, in denen das Wissen aus der GIST-Forschung fast monatlich zunimmt und weitere neue Therapieoptionen gefunden werden.

Werden Sie aktiv – nehmen Sie Kontakt mit uns auf!

**Ihre „Patienten-Hilfe Sarkome/GIST“
der Deutschen Sarkom-Stiftung**

Hinweis: Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in dieser Broschüre überwiegend die männliche Form gewählt. Die weibliche Form ist der männlichen Form natürlich gleichgestellt.



GIST sind Weichteil- oder Weichgewebstumoren (Sarkome) im Magen-Darm-Trakt und machen ca. 20% aller Sarkome aus. Sie entstehen mit etwa 50–60% am häufigsten im Magen, gefolgt von ca. 20–30% im Dünndarm. Wesentlich seltener haben sie ihren Ursprung im Enddarm bzw. Rektum (5-10%) oder in der Speiseröhre (<1%).

Zwischen 20 – 50% der Patienten haben bereits bei Diagnosestellung Metastasen (primäre Metastasierung), also Absiedlungen des Ursprungstumors in entfernten Organen. GIST-Metastasen findet man in der Regel in der Leber, im Bauchfell (Peritoneum) oder im Bauchraum, sehr selten in anderen Organen wie Lunge, Knochen, Gehirn oder in Lymphknoten. Das Vorkommen sogenannter E-GIST (extraintestinaler GIST) wird inzwischen angezweifelt. Hier handelt es sich vermutlich um Metastasen eines nicht entdeckten Primärtumors im Magendarmtrakt.

Das Tückische: GIST bleiben in frühen Stadien oft unbemerkt, da diese Tumoren sich schleichend entwickeln. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 65 und 70 Jahren (Bereich: 16-94 Jahren). Allerdings gibt es auch vereinzelt Patienten im Kindes- und Jugendalter (Pädiatrische GIST). Experten schätzen die Häufigkeit (Inzidenz) auf ca. 15 Neuerkrankungen je 1 Mio. Einwohner, also ca. 1.200 neue Fällen pro Jahr in Deutschland.

1.1. SYMPTOME

GIST rufen kaum Symptome hervor. Deshalb sind sie häufig schon groß, wenn sie diagnostiziert werden. Die ersten Anzeichen hängen von der Größe und der Lokalisation (Ort) des Ursprungs- oder Primärtumors im Körper ab. Die häufigsten Symptome bei Tumoren im Magen oder Zwölffingerdarm sind Völlegefühl, Schmerzen, Blutungen im Magen-Darmtrakt (Teerstuhl) oder Übelkeit. Dünndarm-Tumoren erreichen häufig eine beträchtliche Größe, bevor sie durch die Verdrängung anderer Organe vor allem zu Schmerzen, Blutungen oder Verstopfung führen. Dickdarm-Tumoren können sich durch Blutauflagerung auf dem Stuhl und Verstopfung bemerkbar machen. Bei einer Erstsiedlung in der Speiseröhre führt unter Umständen auch eine Schluckstörung zum Arztbesuch.

1.2. URSACHEN UND AUSLÖSER

Einige Krebsarten können z.B. durch Rauchen, Giftstoffe, Strahlen, Viren oder andere Einflüsse entstehen. Bei anderen Krebsdiagnosen wie auch bei GIST ist nicht bekannt, was zur Tumorentstehung führt. Allerdings ist heute schon gut erforscht, warum und wie sich die GIST auf „Zell-Ebene“ entwickeln.

In einem gesunden Körper werden exakt so viele Zellen neu produziert wie benötigt werden. Manchmal aber schert eine Zelle trotz einer Vielzahl von Schutzmechanismen aus: Das Gleichgewicht aus Zellneubildung und Zelltod wird gestört und die Zelle teilt sich ungebremst, Krebs entsteht. Heute ist bekannt, dass den meisten bösartigen Tumorerkrankungen Veränderungen (Mutationen) in den Genen bestimmter Körperzellen zugrunde liegen. Gene sind einzelne Abschnitte unserer Erbsubstanz im Kern jeder Zelle, der DNA. Gene beinhalten „Bauanleitungen“ für viele „Bauteile“ des Körpers, wie zum Beispiel für Eiweiße (Proteine). Wird ein Gen durch bestimmte Einflüsse geschädigt, führt dies zu einer fehlerhaften „Bauanleitung“. So kann ein defektes Protein oder eine falsche Anzahl an Proteinen produziert werden – mit eventuell ernstzunehmenden Folgen.

Bei den meisten GIST liegen Veränderungen (Mutationen) im KIT-Gen (ca. 80-85%), bei einer kleineren Gruppe im PDGFRA-Gen vor (ca. 10-15%). Bei einer dritten Gruppe (ca. 10%) kann trotz genauester Diagnostik keine Mutation in KIT oder PDGFRA nachgewiesen werden. Man nennt diese Gruppe bisher vereinfacht „Wildtyp-GIST“. Inzwischen wird dieser Begriff jedoch immer mehr in Frage gestellt, da andere seltene Mutationen gefunden wurden, wie z.B. in BRAF oder den RAS-Genen. Der relativ neue Begriff „quadrupel negative GIST“ beschreibt die

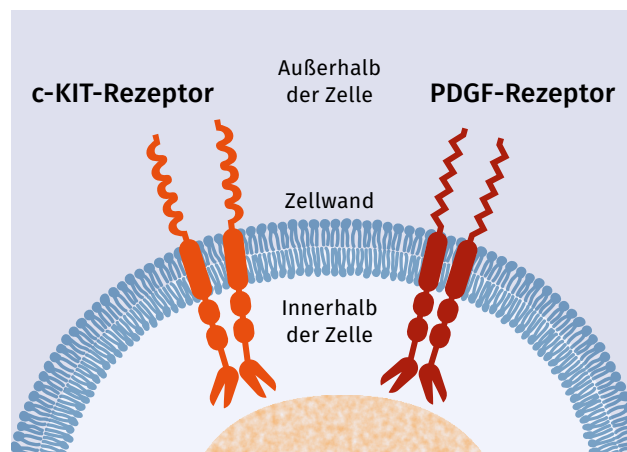
Besonderheit, dass keine der bekannten aktivierenden Mutationen nachgewiesen werden kann. (Weiteres hierzu finden Sie unter Punkt 1.8.)

KIT- und PDGFRA-Gene beinhalten die „Bauanleitungen“ für spezielle Rezeptor-Proteine (KIT- oder PDGFRA-Rezeptoren) an der Oberfläche von Zellen. Diese Rezeptor-Proteine sind die Signalempfänger der Zelle – vergleichbar mit Antennen. Bei einer gesunden Zelle docken „Botenstoffe“ (Wachstumsfaktoren) außen z.B. an dem KIT-Rezeptor an. In der Folge wird ein Enzym (Tyrosinkinase) als Teil des Rezeptors aktiviert und sendet so Teilungssignale im Inneren der Zelle an den Zellkern. Der so angeregte Teilungsprozess ist jedoch nur ein kurzer Impuls und wird auf natürliche Weise wieder gestoppt.

Aufgrund von Veränderungen (Mutationen) im KIT- oder PDGFRA-Gen sind bei GIST-Zellen die Rezeptor-Proteine – also die Antennen – fehlerhaft aufgebaut. Hier kommt es z.B. im KIT-Rezeptor zu einem dauerhaften Teilungssignal der Tyrosinkinase an den Zellkern - ohne den Impuls durch Botenstoffe (Wachstumsfaktoren) von außen. Das heißt: Bei der Erkrankung GIST ist dieses Enzym dauerhaft aktiv und lässt sich auf natürliche Art nicht mehr „abschalten“. Als Folge kommt es zu einem unkontrollierten Zellwachstum, und somit zu einem Tumor.

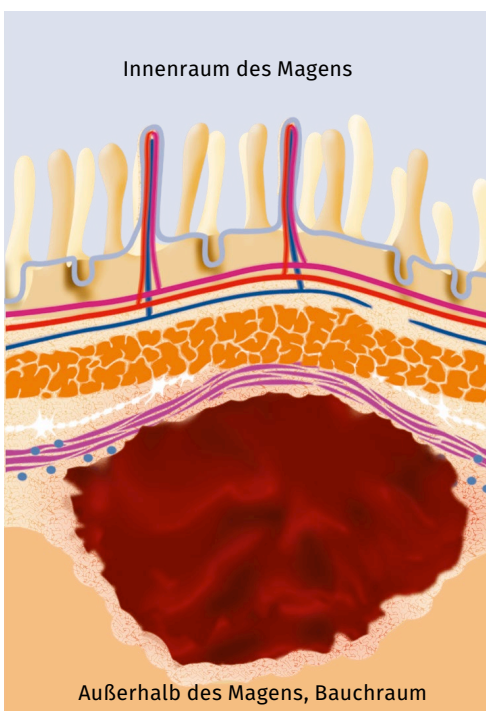
Obwohl wir hier von „fehlerhaften Genen“ sprechen, hat dies nichts mit Vererbung zu tun. Nach bisherigen Erkenntnissen treten GIST durch spontane Veränderungen (sporadische Mutationen) in den Genen auf und werden demnach nicht vererbt.

In nur etwa 5 bis 10 Prozent aller Krebsdiagnosen beruht eine Erkrankung auf einer angeborenen genetischen Veranlagung. Beispiele hier sind familiärer Brustkrebs oder familiärer Darmkrebs.



1.3. ENTSTEHUNGSRORTE

GIST entwickeln sich aus den so genannten „Cajal-Zellen“ oder entsprechenden Vorläuferzellen (Vorstufen). Dies sind kleine Zellen in den äußeren Wandschichten des Verdauungstraktes, welche für die Muskeltätigkeit im Magen-Darm-Trakt (Peristaltik) verantwortlich sind. GIST entstehen also in den Wänden der Verdauungsorgane. Sie wachsen von dort meistens nicht in die Organe z.B. in den Magen hinein, sondern breiten sich ungehindert in den Bauchraum aus. Daher werden sie oft auch erst spät und in einer teilweise erheblichen Größe diagnostiziert.



*GIST entstehen in den äußeren Bereichen
z.B. der Magenwand*

Vor einigen Jahren haben Wissenschaftler zufällig festgestellt, dass (je nach Untersuchungsgruppe) bis zu 25% der Gesamtbevölkerung (über 50 Jahre) so genannte „Mikro-GIST“ (< 1cm) haben. Die interessante Fragestellung ist nun: Warum haben statistisch 25% von 1 Mio. Einwohnern unauffällige „Mikro-GISTs“ – während etwa 15 Menschen je 1 Mio. Einwohner eine GIST-Erkrankung entwickeln? Anders gefragt: Wie kann ein Mikro-GIST zu einem klinisch relevanten GIST – also zu einer GIST-Erkrankung – werden? Dies ist seit mehreren Jahren Gegenstand von Forschungsprojekten.

1.4. DIAGNOSE

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der GIST erfordern eine enge Zusammenarbeit unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen (interdisziplinär), im Wesentlichen von Pathologen, Radiologen, Gastroenterologen, Chirurgen und Onkologen.

Entscheidend für den Verdacht auf einen GIST ist die „Lokalisation“ der Tumors, also der Ort, an dem er entstanden ist. Ob jedoch tatsächlich ein GIST vorliegt, kann nur die Untersuchung einer Gewebeprobe klären. Dabei werden die modernen Methoden der Pathologie wie z.B. Histologie, Immunhistochemie, Molekulargenetik (NGS Next Generation Sequencing) eingesetzt, indem man nach bestimmten „Markern“ sucht.

Bei GIST sind dies vor allem KIT (CD117) und DOG-1, die sich bei 95% aller GIST nachweisen lassen. Mit GIST erfahrene Pathologen (pathologisch = krankhaft/krankheitsbezogen) sind in der Lage, GIST von anderen ähnlichen Tumoren zu unterscheiden, c-KIT negative GIST zu diagnostizieren (nur etwa 5% aller Fälle), eine Risikoklassifizierung vorzunehmen sowie eine Mutationsanalyse durchzuführen.

1.5. RISIKOFAKTOREN

Risikofaktoren für die Entwicklung von GIST sind bisher nicht bekannt. Es gibt auch keine wirksamen Maßnahmen zur Vorbeugung oder Früherkennung im Sinne von Screening-Programmen.

Weltweit sind nur ganz wenige Familien bekannt, in denen mehr als ein Familienmitglied an GIST erkrankt ist (familiärer GIST). Hat ein Patient also die Diagnose GIST, ist das erbliche Risiko äußerst gering, auch an GIST zu erkranken. Zu den erblichen Faktoren, die das GIST-Risiko erhöhen können, gehören Erkrankungen wie Neurofibromatose Typ 1 = NF1 (auch Morbus Recklinghausen) und die Carney-Stratakis-Dyade (Syndrom).

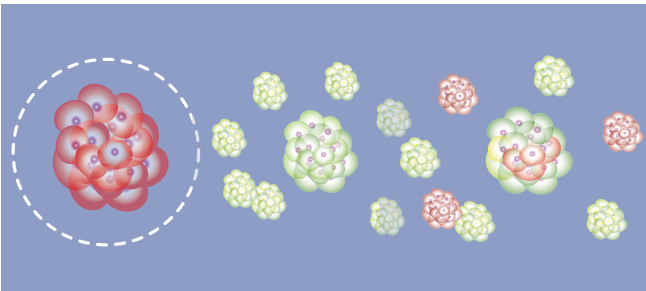
1.6. ERKRANKUNGSSTADIEN

GIST sind nicht gleich GIST! Die Erscheinungsformen reichen von 1-2 cm kleinen, fast unscheinbaren Tumoren, über gut abgekapselte, operable Tumoren, große, blutig wirkende Gewebewucherungen, bis zu Metastasierungsformen, die das Bauchgewebe perlenartig – mit vielen Metastasen – durchziehen.

Generell gilt, wie bei anderen Tumorarten auch: Je früher ein GIST entdeckt und fachgerecht behandelt wird, desto besser ist dies für die weitere Entwicklung und die Prognose eines Patienten. Im Wesentlichen gibt es hierbei die folgenden drei Erkrankungsstadien:

- Lokal begrenzter, operabler Primärtumor (keine Metastasen)
- Inoperabler/metastasierter (fortgeschrittener) GIST
- Progression = Fortschreiten der metastasierten Erkrankung unter medikamentöser Therapie

Grundsätzlich sollte das Wort gutartig (benigne) in Verbindung mit GIST nicht gebraucht werden, da alle GIST potenziell bösartig (maligne) sind, d.h. alle GIST – auch ganz kleine – können im Laufe der Jahre zu Streuherden (Metastasen) führen.



1.7. PROGNOSE

Kein Mediziner, der sich wirklich mit GIST auskennt, wird bei der Diagnose GIST eine persönliche Prognose hinsichtlich Ihrer Lebenszeit abgeben. Wie bereits erwähnt: GIST sind nicht gleich GIST! Die Entwicklung eines GIST ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z.B. Ort des Primärtumors, Tumorgroße, Zelltypus, Zellteilungsgeschwindigkeit, Mutationsstatus (Exon), Umfang der Entfernung bei Operation, Metastasierungsgrad, u.v.m. Daher ist es äußerst schwierig, die Entwicklung eines GIST vorauszusagen bzw. überhaupt eine Prognose abzugeben. Entscheidend für Patienten mit GIST ist: Die Prognose hat sich durch Operation, moderne Medikamente, Diagnose-/Behandlungsstandards und regelmäßige Nachkontrollen in den letzten 20 Jahren erheblich verbessert.



INFO

Mutationsanalyse

Die Mutationsanalyse stellt den Ort der Mutation im Rezeptor-Protein fest und ist heute wichtig für die Einschätzung des Krankheitsverlaufes und bei der Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapieoption. So ist z.B. heute bekannt, dass Patienten mit „Exon 11 Mutation“ sehr gut auf die medikamentöse Therapie mit Imatinib ansprechen, dass „Exon 9 Patienten“ von Anfang an mit der höheren Imatinib-Dosis von 800 mg/Tag behandelt werden sollten oder dass GIST mit der speziellen Primär-Mutation Exon 18 D842V nicht auf Imatinib ansprechen. Für diese Patienten mit Primär-Mutation Exon 18 D842V steht neuerdings die Therapie mit Avapritinib zur Verfügung.

Inzwischen gehört die Mutationsanalyse in vielen Ländern zu einem optimalen Therapiemanagement der GIST unbedingt dazu. Besonders neu diagnostizierte Patienten sollten bereits bei Diagnosestellung ihre Mutation erfahren oder zumindest wenige Wochen nach der GIST-Diagnose ihr Ergebnis haben.

Die Mutationsanalyse wird von Pathologen am Tumorgewebe durchgeführt. Dies kann von Frischgewebe z.B. direkt nach einer Gewebeentnahme (Biopsie) oder der Operation (Resektion) oder von in Paraffin eingebetteten (auch älteren) Tumorproben erfolgen. Diese müssen mindestens zehn Jahre in einem pathologischen Institut aufbewahrt werden. Wichtig sind Expertise und Erfahrung der jeweiligen Pathologen mit der Mutationsanalyse bei GIST!



WICHTIG

Sollten Sie als Patient oder Begleiter (Angehöriger) im Rahmen von Veröffentlichungen oder Vorträgen mit Überlebenskurven/-daten (engl. Survival Rates) konfrontiert werden, bedenken Sie bitte eines: Hier handelt es sich um historische, statistische Werte vieler Patienten – NICHT um eine für SIE persönlich zutreffende Prognose. Davon eine Prognose für die eigene Erkrankung abzuleiten, wäre falsch.

1.8. SELTEN UND SUPER-SELTENE GIST

Vor etwas mehr als 20 Jahren dachte man, dass GISTs ausschließlich durch Mutationen im KIT-Gen verursacht würden. Dann fand man GISTs mit unterschiedlichen Mutationen im KIT-Gen (Exon 9, 11, 13, 17), dann GISTs mit Mutationen im PDGFRA-Gen (Exon 8, 12, 14, 18) und in den letzten Jahren immer weitere noch speziellere (seltener) Mutationen. GIST sind daher heute nicht mehr nur eine einzige Diagnose, sondern eine komplexe Gruppe von Erkrankungen, verursacht durch sehr unterschiedliche Mutationen.

Wie unter 1.2. bereits beschrieben, weisen rund 90% aller GIST Mutationen im KIT-Gen oder im PDGFRA-Gen auf. Die anderen 10% werden als „Wildtyp“ bezeichnet und weisen weder im KIT- noch im PDGFRA-Gen Mutationen auf. Der Begriff „Wildtyp-GIST“ umfasst eine Gruppe verschiedener Subtypen, die sich in ihrem genomischen Hintergrund, in ihrer Pathologie und in ihrem Erkrankungsverlauf grundlegend von der allgemeineren Form von GIST (KIT, PDGFRA) unterscheiden.

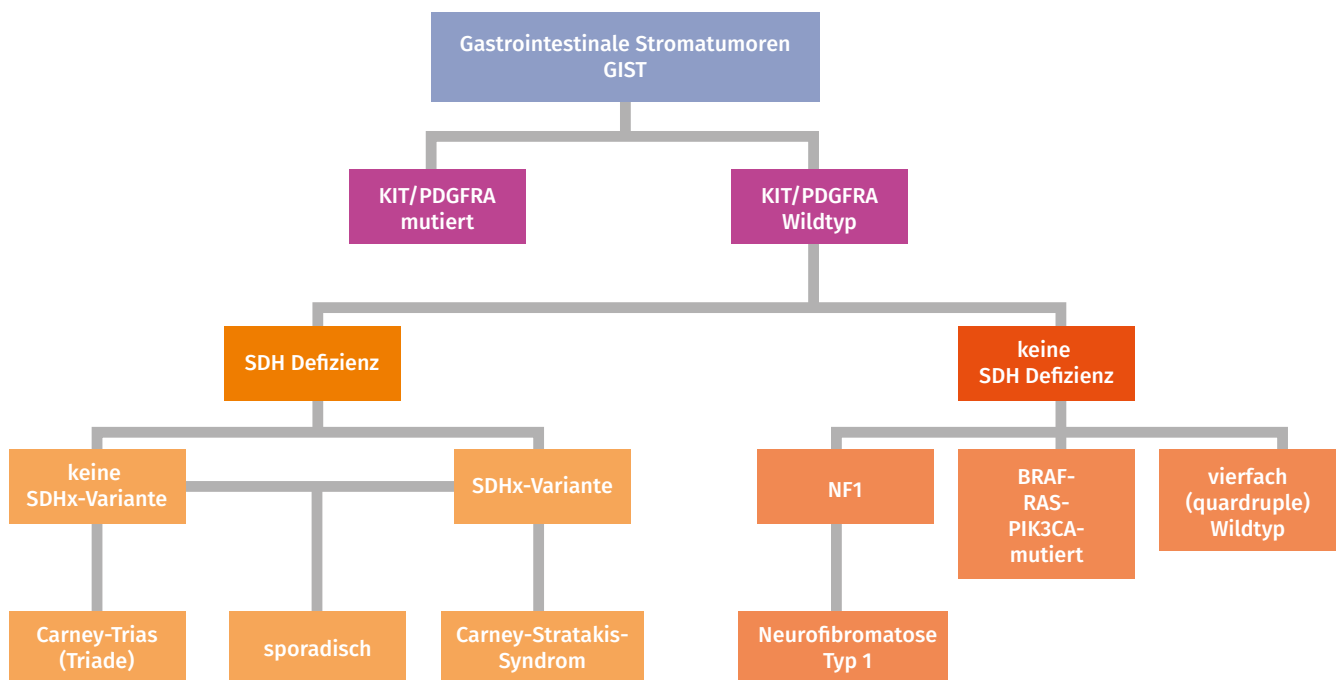
Inzwischen kennt man folgende Subtypen und spezielle Mutationen bei GIST:

„Klassische Formen“ von GIST:

- 75 % Primär-Mutationen in KIT (Exon 9, 11, 13, 17)
- 15 % Primär-Mutationen in PDGFRA Exon 8, 12, 14, 18)

Seltene und super-seltene Sub-Typen > KIT/PDGFRA „Wildtyp-GIST“:

Manche dieser seltenen / super-seltenen Subtypen liegen bei weit unter 1% aller GIST-Diagnosen. Beispiel 0,5% hieße bei etwa 1.200 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland = statistisch 6 Patienten.



WICHTIG

Die Seltenheit von KIT/PDGFRA „Wildtyp-GISTs“ mit insgesamt 10%, die etlichen seltenen und super-seltenen Subtypen, zum Teil andere Erkrankungsverläufe und wenig festgelegte Therapie-Standards benötigen Expertise und Erfahrung. Daher empfehlen wir Patienten mit Verdacht auf „Wildtyp-GIST“ oder entsprechender Diagnose, sich unbedingt in spezialisierten GIST-Zentren weiter diagnostizieren und behandeln zu lassen.

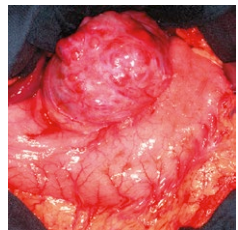


2. Lokal begrenzter, operabler Primärtumor (keine Metastasen)!

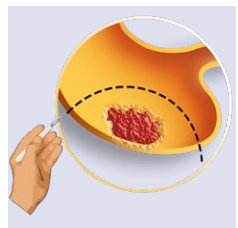
Bei diesem ersten Erkrankungsstadium handelt es sich um den lokal begrenzten Ursprungstumor, der noch keine Metastasen gebildet hat. In der Regel sind diese Primärtumoren gut und im Gesunden operierbar (resektabel).

Im Behandlungsplan von lokal begrenzten GIST spielt die Operation nach wie vor die zentrale Rolle: Kann der Tumor vollständig entfernt werden (R0-Resektion) ist das ein entscheidendes Kriterium für eine gute Prognose. Daher sollten Tumoren immer chirurgisch entfernt werden, wenn eine komplette Resektion auf Grund der Befunde möglich ist.

Eine alleinige Operation kann GIST jedoch in vielen Fällen nicht heilen. Etwa die Hälfte aller Patienten hat erfahrungsgemäß auch nach einer vollständigen Entfernung des Tumors einen Rückfall (Rezidiv) bzw. bekommen Metastasen. Daher sind – je nach Rückfall-Risiko – eine medikamentöse vorsorgliche (adjuvante) Therapie und/oder die Langzeitüberwachung der Patienten in kurzen Zeitabständen extrem wichtig.



*Lokal begrenzter
GIST-Primärtumor
am Magen*



*Sicherheitsabstand
im gesunden Gewebe*

2.1. RISIKOKLASSIFIZIERUNG

Das Rückfallrisiko ist von Patient zu Patient unterschiedlich und kann anhand verschiedener Faktoren eingeschätzt werden. Dazu gehören die Größe und Lage des Tumors, aber auch die Mitosezahl (Zellteilungsrate). Um das Rückfallrisiko einschätzen zu können, stehen den Medizinerinnen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Eine davon ist die Risikoklassifikation des „Armed Forces Institute of Pathology“ (AFIP), siehe Tabelle unten.

Wichtig hier:

1. Inzwischen ist bekannt, dass sich GIST z.B. am Dünndarm meist aggressiver verhalten als GIST am Magen.
2. Die Mitoserate hat von den drei genannten Kriterien den höchsten Einfluss, da sie ein Gradmesser für die Teilungsaggressivität der Tumorzellen ist.
3. Auch die zugrunde liegende Mutation ist ausschlaggebend für die Abschätzung des Risikos.
4. Eine Verletzung, ein Riss oder ein Aufbrechen des Tumors im Bauchraum, z.B. während der Operation, ist mit einem hohen Risiko für die Bildung von Metastasen im Bauchraum verbunden.

“ “ BEISPIEL

Beispiel 1:

Ein 10,5 cm großer GIST am Magen (ohne Metastasen) wird optimal entfernt. Der Pathologe ermittelt eine Mitose-/Zellteilungsrate von 8 Mitosen je 50/HPF (High Power Fields = Gesichtsfeldern unter dem Mikroskop). Nach der AFIP-Tabelle hat der Patient ein hohes Rückfallrisiko.

Beispiel 2:

Ein 4,0 cm großer GIST am Dünndarm (ohne Metastasen) mit einer Mitose-/Zellteilungsrate von 3 Mitosen je 50/HPF zeigt mit 4,3% ein niedriges Rückfallrisiko.

Progressions-/Rezidivrisiko bei GIST nach Miettinen (AFIP, 2006)

Gruppe	Größe Mitoserate	Lokalisation			
		Magen	Dünndarm	Duodenum	Rektum
1	≤ 2 cm ≤ 5/50 HPFs	0%	0%	0%	0%
2	> 2 – 5 cm ≤ 5/50 HPFs	SN 1,9%	N 4,3%	N 8,3%	N 8,5%
3A	> 5 – 10 cm ≤ 5/50 HPFs	N 3,6%	M 24,0%	H 34,0%	H 57,0%
3B	> 10 cm ≤ 5/50 HPFs	M 12,0%	H 52,0%	H 34,0%	H 57,0%
4	≤ 2 cm > 5/50 HPFs	●	H 50,0%	◆	H 54,0%
5	> 2 – 5 cm > 5/50 HPFs	M 16,0%	H 73,0%	H 50,0%	H 52,0%
6A	> 5 – 10 cm > 5/50 HPFs	H 55,0%	H 85,0%	H 86,0%	H 71,0%
6B	> 10 cm > 5/50 HPFs	H 86,0%	H 90,0%	H 86,0%	H 71,0%

● sehr geringe Fallzahl
◆ keine Fälle

SN = sehr niedrig
N = Niedrig

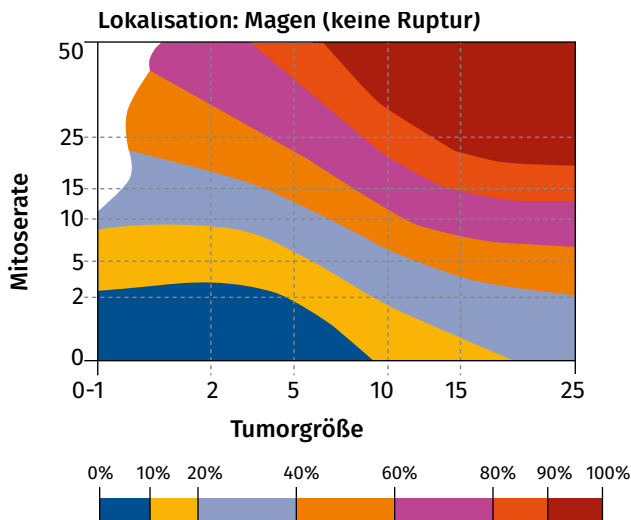
M = Mittel/Moderat
H = Hoch

Zahl = Rückfallrisiko in Prozent

2. Lokal begrenzter, operabler Primärtumor (keine Metastasen)

Die Herausforderungen der AFIP-Tabelle sind die strikten Definitionen der Werte.

Beispiel: Liegt eine Ungenauigkeit beim Zählen der Mitosen vor – kann dies einen Unterschied lt. Tabelle im Rückfallrisiko bedeuten. Dies entspricht aber nicht der Realität. Der Übergang von einer Risikoklasse zur anderen ist eher fließend. Daher nutzen erfahrene GIST-Mediziner zusätzlich sogenannte „Heat Maps“ zur Risikoeinteilung.



Für das praktische Management der lokal begrenzten, operablen GIST ist wichtig:

1. Die Operation des Primärtumors sollte unbedingt von einem mit GIST erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.
2. Die Operation muss R0 = tumorfrei erfolgen. Das bedeutet: Der Patient hat nach OP keine sichtbaren/messbaren Tumor-Anteile mehr.
3. Eine operative Entfernung von Lymphknoten (Lymphadenektomie) ist aufgrund der Seltenheit von Lymphknotenmetastasen in den allermeisten Fällen nicht erforderlich.
4. In den Fällen von GIST-Lokalisationen am Magen, ist eine komplette Entfernung des Magens (totale Gastrektomie) nur extrem selten notwendig. Ein Leben ohne Magen ist durchaus möglich – ist aber oft mit Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Sollte also eine „totale Gastrektomie“ erwogen werden, empfiehlt es sich vorher eine chirurgische Zweitmeinung einzuholen.
5. Bei jedem Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor, muss das individuelle Rückfallrisiko durch den Pathologen ermittelt werden. Dies erfolgt – wie bereits erläutert – anhand unterschiedlicher Methoden z.B. die AFIP-Risikoklassifikation und/oder den „Heat-Maps“.

6. Wichtig bei der Entscheidung, ob ein Patient eine nachfolgende medikamentöse Therapie erhalten soll, ist das Wissen um die Primär-Mutation. Daher ist es unerlässlich, dass bei Patienten mit Neudiagnose der Mutationsstatus des Primärtumors per Mutationsanalyse (Exon-Bestimmung) erhoben wird.
7. Keinesfalls dürfen GIST-Patienten nach erfolgreicher Operation als „geheilt“ entlassen werden. Hier sollte unbedingt Weiterbehandlung bzw. eine Verlaufskontrolle (Monitoring) über einen längeren Zeitraum durch einen GIST-erfahrenen Onkologen erfolgen.

2.2. TUMOR-RUPTUR

Manchmal kann es während der Operation eines lokal begrenzten, primären GIST passieren, dass der Tumor noch im Bauchraum reißt oder platzt. Dies wird als Tumor-Ruptur bezeichnet. Selbst wenn diese Situation dann durch die Chirurgen „beseitigt“ wurde, werden solche Situationen wie metastasierte GIST behandelt. Das heißt: Der Patient erhält auf jeden Fall eine langfristige Therapie mit Imatinib. Hintergrund: Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass das Metastasierungsrisiko nach einer Tumor-Ruptur nahezu 100% beträgt.

2.3. ADJUVANTE IMATINIB-THERAPIE

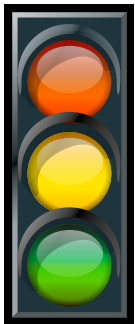
Selbst wenn Patienten mit lokal begrenzten Primärtumoren fachgerecht operiert worden sind, besteht bei GIST – wie bereits erläutert – ein durchschnittliches Rückfallrisiko von 50%. Und in der Regel findet dieser Rückfall nicht nur lokal, sondern in Form einer Metastasierung in die Leber und/oder den Bauchraum (Bauchfell = Peritoneum) statt. Um dieses Rückfallrisiko zu reduzieren, ist die vorsorgliche (adjuvante) Therapie mit dem Wirkstoff Imatinib (Tyrosinkinase-Inhibitor) seit Mai 2009 in Europa zugelassen.

Adjuvanz bei GIST bedeutet, dass die Wirkung der ersten Therapie – also der Operation – zusätzlich unterstützt wird. Hierbei handelt es sich um eine Art „vorsorgliche Therapie“, die nach kompletter Tumorentfernung als Vorbeugung (Prophylaxe) vor einem möglichen Rückfall (Rezidiv) eingesetzt wird. Die adjuvante Imatinib-Therapie zielt darauf ab, möglicherweise vorhandene, nicht sichtbare/messbare Tumorzellen oder Mikro-Metastasen zu behandeln und somit die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Rezidivs) zu senken.

Grundsätzlich stellen sich bei der adjuvanten Imatinib-Therapie zwei wesentliche Fragen:

1. Wer soll mit Imatinib adjuvant behandelt werden?

Die adjuvante Behandlung mit Imatinib ist am ehesten bei Patienten mit deutlichem (signifikantem) Risiko angezeigt, bei welchen das Rückfallrisiko nach den erwähnten Methoden – trotz erfolgreicher Operation – besonders hoch ist. Basierend auf der europäischen Zulassung, raten die führenden GIST-Experten zu folgendem Vorgehen nach einer Art „Ampel-Modell“:



- ROT** Niedrigrisiko-Patienten:
Sollten nicht behandelt werden
- GELB** Mittelrisiko-Patienten:
Können behandelt werden!
- GRÜN** Hochrisiko-Patienten:
Sollten unbedingt behandelt werden!

2. Wie lange soll mit Imatinib adjuvant behandelt werden?

Die adjuvante Imatinib-Therapie über 3 Jahre verbessert deutlich das rückfallfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit hohem Rückfallrisiko, verglichen mit der Patientengruppe, die in einer wichtigen Studie Imatinib nur 1 Jahr adjuvant erhalten hatten.

Noch bedeutsamer: Die Patienten der 36-Monats-Gruppe hatten eine höhere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der 12-Monats-Gruppe. Die Daten zeigten, dass das Risiko, innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose eines operablen Hochrisiko-GIST zu versterben, durch die 3-jährige adjuvante Imatinib-Therapie tatsächlich halbiert wird.

Auf Basis dieser Ergebnisse gelten 3 Jahre Behandlungsdauer bei Patienten mit deutlichem Rückfallrisiko als Standard. Doch die Frage der optimalen Behandlungsdauer ist abschließend noch nicht geklärt. Ein weitere aktuell laufende Studie (SSG XXII) untersucht bei Hochrisiko-Patienten ob nach 3 Jahren Therapie > 2 zusätzliche Jahre (gesamt also 5 Jahre) Vorteile bringen gegenüber nur Nachkontrolle.

2.4. NEOADJUVANTE IMATINIB-THERAPIE

Sollten Primärtumore zunächst nicht oder nur schwer operabel sein, setzen erfahrene GIST-Chirurgen Imatinib vor der Operation (neoadjuvant) ein. Das Ziel einer neoadjuvanten Therapie ist es, eine verbesserte Ausgangssituation für die Operation zu erreichen. Das heißt: Den Tumor überhaupt erst operabel zu machen oder die Ausmaße der Operation nach Möglichkeit zu verringern. Diese „präoperative“ Behandlung mit Imatinib sollte sich über mindestens 4 bis 6 Monate oder länger erstrecken, bis der optimale Zeitpunkt zur Operation, das „maximale Ansprechen“, erreicht ist.

Situationen in welchen man neoadjuvant behandeln würde sind z.B.:

- Größere Tumoren, die zunächst inoperabel erscheinen und anschließend auch adjuvant behandelt würden.
- Patienten, bei welchen durch eine umfangreiche (extensive, verstümmelnde) Operation möglicherweise erhebliche Beeinträchtigungen nach dem Eingriff auftreten könnten.



BEISPIEL

Durch die neoadjuvante Behandlung eines GIST am Rektum, also vor der Operation, könnte dem Patienten gegebenenfalls ein künstlicher Darmausgang erspart bleiben

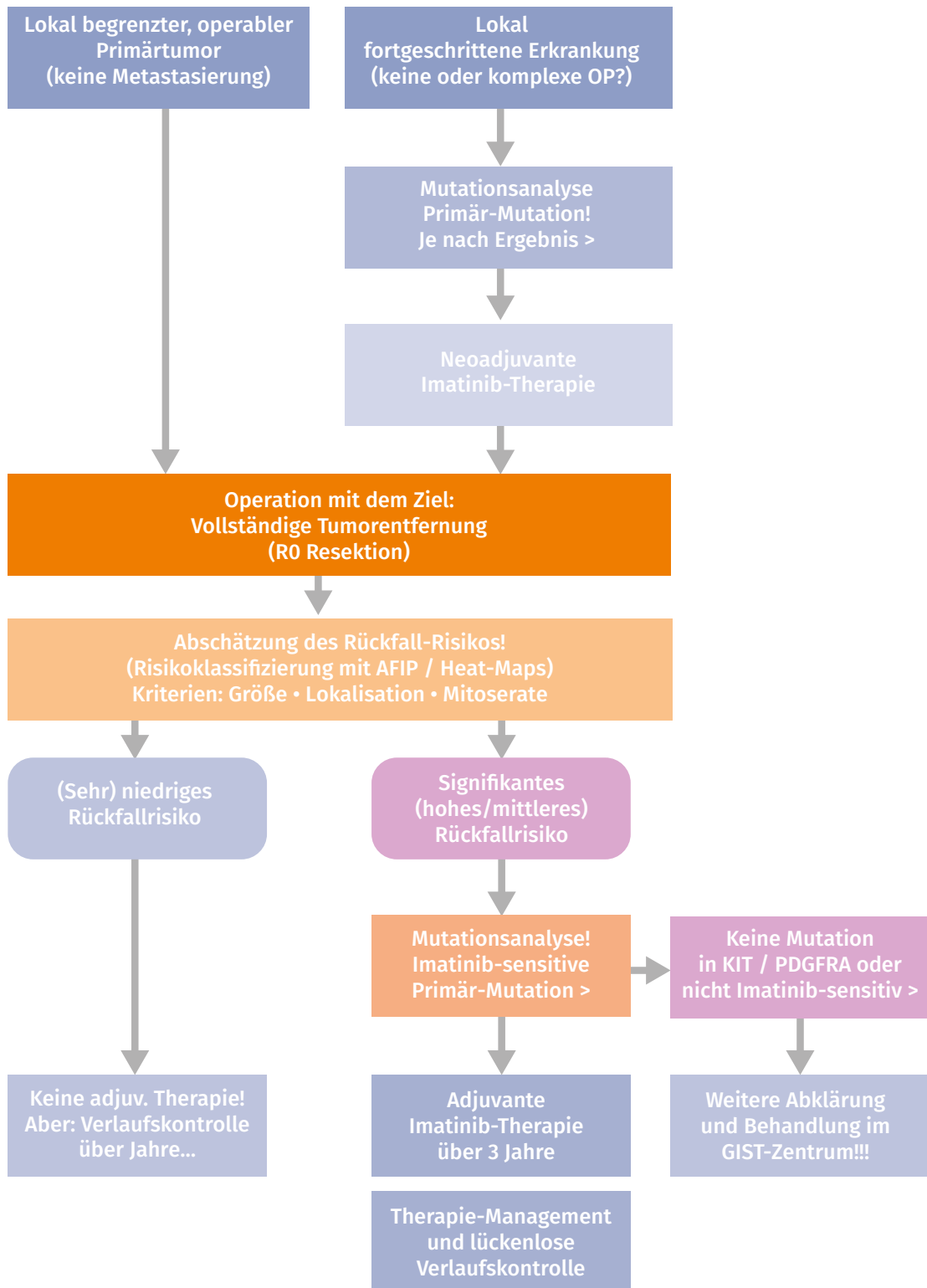


INFO

Imatinib (Glivec®)

Weitere Informationen über Imatinib finden Sie ab Seite 14 und im Kapitel 6 = „Kurzprofile der medikamentösen GIST-Therapien“ ab Seite 29.

Lokal begrenzte, operable Erkrankung: Einfacher Behandlungsablauf im Überblick





Bis zum Jahr 2000 bestand die einzige Behandlungsmöglichkeit, auch der fortgeschrittenen Erkrankung, in der Operation (Resektion). Primärtumoren und Metastasen reagierten kaum oder gar nicht auf klassische Chemo- und Strahlentherapie (Resistenz). Deshalb war ihre erfolgreiche Behandlung sehr problematisch, was diese Krebsform früher mit zu den am schwersten therapierbaren machte. So lag die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem GIST damals – vor den neuen medikamentösen Therapien – bei 12 Monaten.

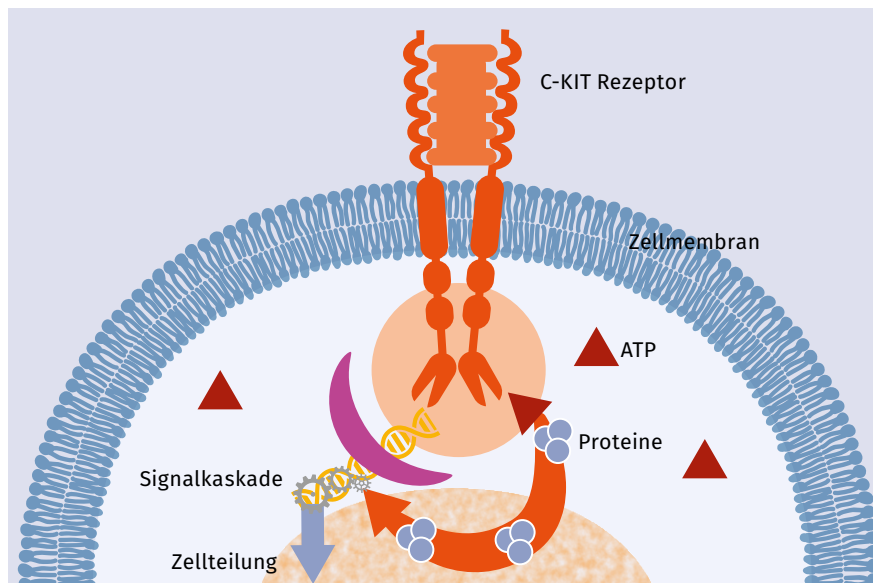
3.1. STANDARD-THERAPIE

Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (-Hemmer) Imatinib können seit 2001 beeindruckende Ergebnisse in der Behandlung von metastasierten und inoperablen GIST erzielt werden. Imatinib ist eine Tabletten-Therapie, deren Wirkmechanismus in einer Blockade der ATP-Bindungsstelle spezifischer Rezeptor-Proteine (Tyrosinkinasen) besteht. Einfacher gesagt: Bei Imatinib handelt es sich um ein spezielles Molekül, welches wie ein Schlüssel in die Tyrosinkinase (Schlüsselloch) passt und die Energiezufuhr blockiert. Das Teilungssignal kann nicht mehr weitergeleitet werden – das unkontrollierte Zellwachstum wird gestoppt.

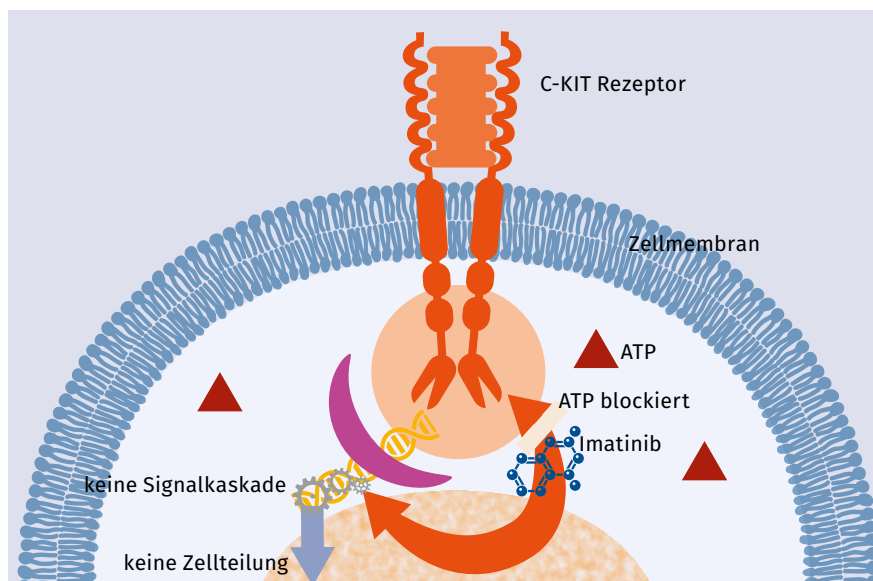
Mit 400 mg/Tag Imatinib steht GIST-Patienten in der Erstlinie eine Standard-Therapie zur Verfügung, die auf Grund der exzellenten Wirksamkeit (Ansprechraten von bis zu 90%) und der sehr guten Verträglichkeit einen deutlichen Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität mit sich bringt. Es gibt Patienten mit metastasiertem GIST, die inzwischen über 20 Jahre (Stand 2021) von der Imatinib-Therapie profitieren.

Tyrosinkinase-Inhibitor (-Hemmer)

Gesunde Zelle:
Mit Hilfe von ATP (= Energie)
kommt es zur Auslösung einer
Signalkaskade, die zur
Zellteilung führt.



GIST-Zelle: Das Molekül
Imatinib blockiert die
ATP-Bindestelle.
Ohne ATP (= Energie)
keine Auslösung einer
Signalkaskade, somit
Hemmung der Zellteilung.





WICHTIG

Der erste Einsatz von Imatinib in der Indikation GIST erfolgte vor ca. 20 Jahren bei einer 50-jährigen Patientin in Finnland mit einem metastasierten GIST. Schnell zeigten sich eindrucksvolle Rückbildungen der Lebermetastasen und bald danach das nahezu vollständige Verschwinden aller Metastasen unter fortgesetzter Therapie.

In mehreren Studien wurde die außerordentliche Wirksamkeit bestätigt. Aufgrund der Datenlage erfolgte 2002 die europaweite Zulassung von Imatinib für die Behandlung inoperabler oder metastasierter GIST. Imatinib wird in der üblichen Dosierung von 400 mg/Tag bis 800 mg/Tag überwiegend gut vertragen. Die Behandlung mit Imatinib mit mindestens 400 mg/Tag sollte nach zweifelsfreier Diagnosestellung eines inoperablen Tumors und/oder bei Nachweis von Metastasen unmittelbar begonnen werden.

Heute ist bekannt, dass das Wissen um die Primär-Mutation therapie relevant ist. In der nachfolgenden Tabelle sehen Sie das Ansprechen – abhängig von dem Mutationsstatus:

Dosierung von Imatinib (mg/Tag) in der Erstlinien-Therapie metastasierter GIST, abhängig von der Mutation

Mutation:	Dosierung pro Tag:
KIT Exon 11, 13, 17	400 mg
KIT/PDGFRA-Wildtyp*	Sehr selten 400 mg (Abklärung durch Experten!)
KIT Exon 9	800 mg
PDGFRA Exon 12, 14	400 mg
PDGFRA Exon 18 (D842V)-Mutation	Imatinib resistent > Avapritinib
PDGFRA Exon 18 andere Mutationen	Durchaus Imatinib-sensitiv

*meist SDH-defiziente GIST mit sehr geringer Ansprechrate auf Imatinib (2-8%). Hier sollte idealerweise vor Therapie eine genauere Mutationsanalyse vorgenommen werden!

Alle GIST-Experten sind sich einig: Auf keinen Fall sollte die Behandlung mit Imatinib bei einer metastasierten Erkrankung abgesetzt werden, solange der Patient sie verträgt und davon profitiert. Imatinib bei metastasierter Erkrankung ist also eine Dauertherapie – ein Leben lang oder bis zur Unwirksamkeit (Imatinib-Resistenz) des Medikamentes.



INFO

Generikum

Generika sind wirkstoffgleiche Kopien (Nachahmer-Präparate) von Arzneimitteln, die schon auf dem Markt sind und deren Patentschutz abgelaufen ist. 20 Jahre sind neu entwickelte Arzneimittel durch Patente geschützt. Nach Ablauf des Patentschutzes muss der Hersteller des Original-Präparates seine Forschungsergebnisse veröffentlichen. Andere Hersteller können den Wirkstoff nun ebenfalls produzieren und als Generikum auf den Markt bringen.

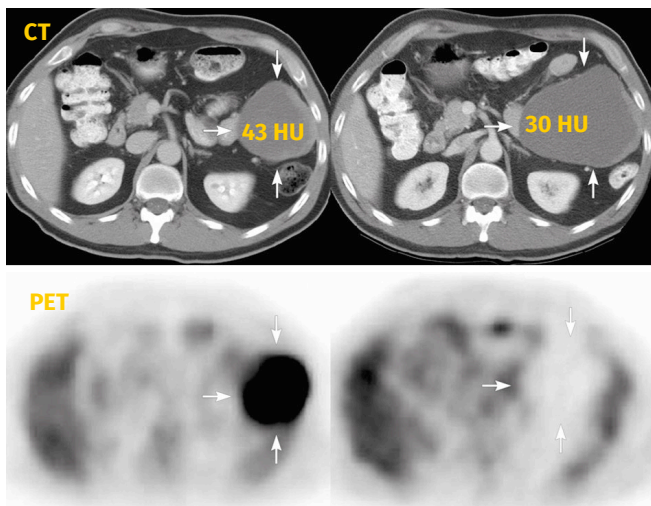
Grundsätzlich gilt: Generika in Deutschland sind sicher und wirksam!

Ende 2016 wurde Imatinib (Glivec®) generisch. Das heißt: Der Patentschutz zur Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) ist in Deutschland abgelaufen. Das Patent für Imatinib (Glivec®) bei GIST lief allerdings noch bis zum Jahr 2021 weiter. Derzeit sind bereits über 25 Imatinib-Generika in Deutschland erhältlich – zu sehr unterschiedlichen Preisen. Diese werden inzwischen auch GIST-Patienten verschrieben. Welches „Imatinib-Generikum“ Sie erhalten, ist zum Teil abhängig von Ihrer Krankenkasse.

Sollten Sie nun – aus welchen Gründen – das Original-Imatinib (Glivec®) benötigen – müssten Sie dies mit ihrem Arzt besprechen und mit Ihrer Krankenkasse klären. Grundsätzlich hätte der Arzt die Möglichkeit, den Handelsnamen (Glivec®) auf dem Rezept zu vermerken und „Aut Idem“ anzukreuzen. Damit weiß der Apotheker, dass Sie als Patient genau das auf dem Rezept vermerkte Arzneimittel erhalten sollen.

3.2. THERAPIE-ANSPRECHEN

Onkologen waren es früher gewohnt, dass sich ein Therapie-Ansprechen in einer „Größenreduktion“ des Tumors darstellt. Bei den so genannten Target-Therapien mit Imatinib, Sunitinib oder Regorafenib hat man hier in den letzten Jahren viel dazu gelernt. Ergänzend zu den WHO- oder RECIST-Kriterien, nach denen bisher das Ansprechen von Tumoren im CT nur aufgrund der Größenreduktion beurteilt wird, wurden neue Kriterien (CHOI-Kriterien) zur radiologischen Beurteilung von GIST entwickelt. Diese beruhen auf der Messung der Tumordichte, da auch bei unveränderter Tumorgöße aber gleichzeitiger Abnahme der Tumordichte von einem Therapieansprechen ausgegangen wird. Gemessen wird die Tumordichte im CT in HU (Hounsfield-Units). Wichtig ist weiterhin, dass beispielsweise Lebermetastasen erst durch abnehmende Dichte sichtbar werden können. Dies darf nicht mit einem Progress verwechselt werden.



Vor Beginn der Therapie mit Imatinib

Phänomen der „Pseudo-Progression“ nach 2 Monaten unter Imatinib: Klares Therapieansprechen – keine Progression!

3.3. METASTASEN-CHIRURGIE

Der Stellenwert der Metastasen-Chirurgie bei metastasierter, fortgeschrittener Erkrankung unter medikamentöser Therapie ist bisher noch ungeklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine operative Entfernung von Metastasen bei Patienten, die auf Imatinib ansprechen, vorteilhaft sein könnte. Allerdings ist die Durchführung klinischer Studien dazu schwierig. Aus diesem Grund empfehlen Experten, diese Option individuell mit dem Patienten zu besprechen und zu entscheiden.

3.4. SPEZIAL-THERAPIE (EXON 18 D842V)

Seit September 2020, gibt es eine weitere auch in Europa zugelassene Target-Therapie bei GIST für eine spezielle Patientengruppe. Hierbei handelt es sich um Patienten deren GIST eine spezielle Primär-Mutation in EXON 18 aufweist – die Mutation D842V. Bei dieser speziellen Mutation war die Standardtherapie mit Imatinib bisher unwirksam.

Alle Patienten mit der Diagnose GIST, sollten unbedingt auf Mutationen getestet werden (Mutationsanalyse), um festzustellen, welche Therapieform für sie geeignet sein könnte. Die häufigsten Mutationen bei GIST befinden sich im KIT-Gen. Allerdings haben 10 % der Patienten mit GIST eine Mutation im PDGFRA-Gen. Die häufigste Art von PDGFRA-Mutationen tritt in Exon 18 auf, einschließlich der D842V-Mutation.

Mit dem neuen Wirkstoff „Avapritinib“ (Ayvakit™ oder Ayvakyt®) steht dieser kleinen Patienten-Subgruppe eine wirkungsvolle Therapie zur Verfügung. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen zweier klinischer Studien. Hier hat das Medikament ein hohes und dauerhaftes Ansprechen gezeigt: Die Gesamtansprechrates für Patienten mit EXON 18 D842V Mutation lag in der Navigator-Studie bei über 90% und hielt im Mittel über 22,1 Monate an. Das mediane progressionsfreie Überleben (also die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung) lag bei 24 Monaten.

Avapritinib ist in Dosierungen von 100 mg, 200 mg und 300 mg erhältlich. Die Tablette wird einmal täglich mindestens 1 Stunde vor und mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg/Tag. Ihr Arzt kann die Dosis jedoch individuell anpassen, vorübergehend oder dauerhaft beenden, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

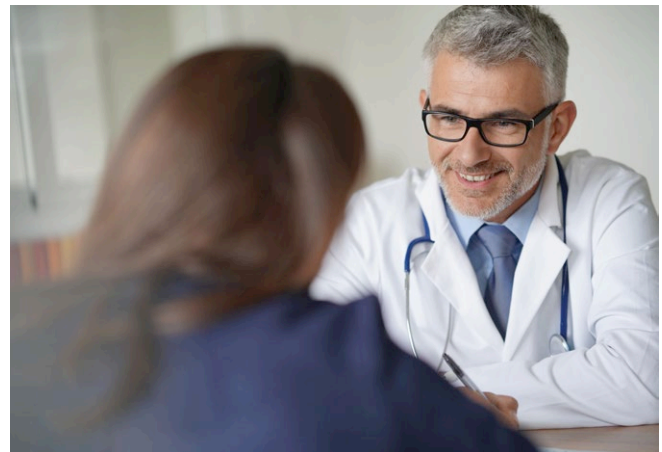
Es gibt etliche Nebenwirkungen unter Avapritinib, die auch von anderen Target-Therapien bekannt sind. Überraschend neu für Mediziner und Patienten sind bei Avapritinib Nebenwirkungen die unter dem Begriff „Kognitive Störungen“ zusammengefasst werden.

Zu diesen gehören unter anderem Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen, kognitive Störungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Amnesie, geistige Beeinträchtigungen/Verwirrtheit, Enzephalopathie, Demenz, abnormales Denken, geistige Störungen und retrograde Amnesie. Weiterhin kann Avapritinib zu Schlafstörungen und zu Stimmungsschwankungen führen, die sich in Unruhe, Angstzustände, depressive Verstimmungen, Depressionen, Dysphorie, Reizbarkeit, Nervosität, Persönlichkeitsveränderungen und sogar Selbstmordgedanken äußern können.

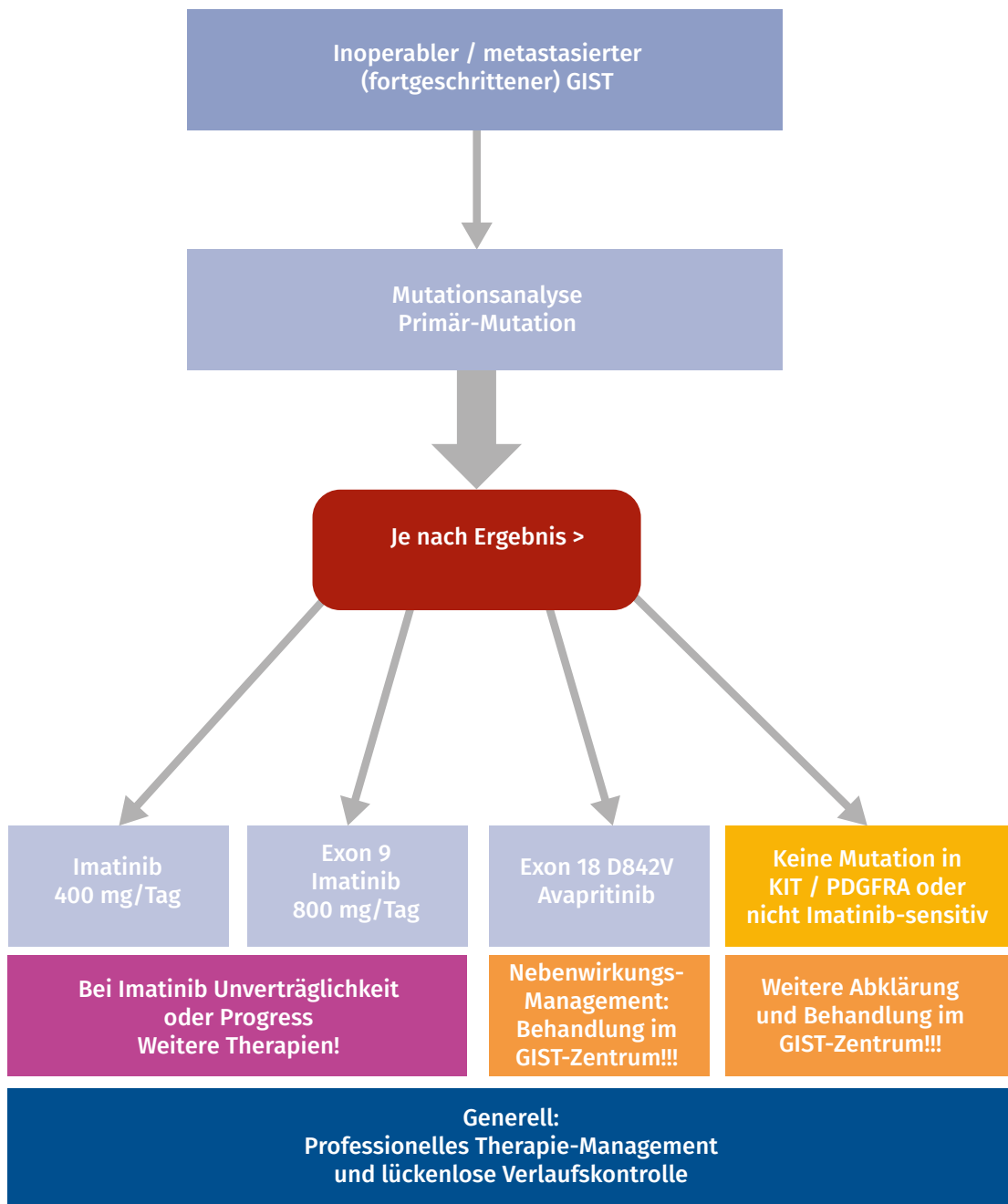
Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen mit kognitiven Effekten in den Studien war Grad 1 und war im Allgemeinen durch Dosisanpassungen beherrschbar. Dennoch erfordern besonders diese Nebenwirkungen ein anspruchsvolles und engagiertes Therapie- und Nebenwirkungsmanagement, welches idealerweise nur von erfahrenen GIST-/Sarkom-Experten (Zentren) durchgeführt werden sollte.

Bei allen Patienten unter Avapritinib-Therapie ist eine enge und kompetente klinische Überwachung dringend angezeigt.

- Die kognitiven Funktionen der Patienten sollten zu Therapie-Beginn beurteilt und während der gesamten Behandlung mit Avapritinib sorgfältig auf das Auftreten kognitiver unerwünschter Ereignisse überwacht werden.
- Auch die Angehörigen sollten in das Therapie- und Nebenwirkungsmanagement von Avapritinib von Beginn an einbezogen werden. Denn Begleiter können unter Umständen kognitive Veränderungen der Patienten früher und deutlicher wahrnehmen als die Betroffenen selbst.
- Andere Lebensumstände wie z.B. die Tatsache, dass Patienten alleine leben sollten ebenfalls in das Management der Therapie unbedingt mit einbezogen werden.
- Behandler und Patienten müssen vorher bedenken: Autofahren oder das Bedienen von Maschinen unter Avapritinib kann zur eigenen Gefährdung und zur Gefährdung Dritter führen.
- Patienten/Angehörige sollten das Behandlungsteam sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen.



Inoperable/metastasierte Erkrankung: Einfacher Behandlungsablauf im Überblick





4. Progression: Fortschreiten der metastasierten Erkrankung unter medikamentösen Therapien

In der Regel ist die Behandlung mit Imatinib eine wirksame und gut verträgliche Erstlinien-Therapie. Eine primäre Imatinib-Resistenz (Unempfindlichkeit) ist bei nur ca. 10% der Patienten zu beobachten, gekennzeichnet durch ein Fortschreiten der Erkrankung bereits in den ersten 3 bis 6 Therapiemonaten. Spätestens hier empfehlen wir dringend eine Vorstellung in einem mit GIST erfahren Zentrum, bevor man einfach auf andere Therapien umstellt.

Trotz der guten Wirksamkeit von Imatinib bei GIST ist leider ein Fortschreiten der Erkrankung (Progress, Progression) bereits nach 2 Jahren bei einem erheblichen Teil der Patienten (ca. 40 – 50%) zu beobachten. Man nennt dies auch Imatinib-Resistenz.

4.1. ABKLÄRUNG DER PROGRESSION

Die erste Maßnahme bei Verdacht auf eine Progression der Erkrankung ist die genaue Abklärung (Verifizierung), ob es sich wirklich um einen Progress handelt und ob dieser nur an einem Tumorherd (lokal, fokal) vorliegt oder an mehreren Stellen (systemisch). Nicht selten wird bei GIST ein Progress diagnostiziert, welcher sich – nach Einholung einer Experten-Meinung in einem mit GIST erfahrenen Zentrum – nicht bestätigt.

Daher gibt es zentrale Fragen, die bei Verdacht auf Progression gestellt werden müssen:

1. Ist der Patient „therapie-treu“ (auch: „compliant“). Das heißt: Nimmt er regelmäßig sein Medikament ein?
2. Nutzt der Patient evtl. begleitende (komplementäre) Therapien, welche die Wirkung der GIST-Therapie negativ beeinflussen können?
3. Ist eine Progression im klaren Sinne überhaupt bestätigt?
4. Liegt der Mutationsstatus vor? Stimmt die histologische Diagnose GIST wirklich?
5. Welche Symptome hat der Patient? Besteht tatsächlich eine Gefahr, eine Bedrohung?
6. Gibt es – in Ergänzung zu weiteren medikamentösen Optionen – lokal wirksame Maßnahmen (Resektion, RFA, LITT, SIRT etc.) die interdisziplinär besprochen und ggf. durchgeführt werden könnten?

Kaum etwas ist kritischer, als bei Verdacht auf Progress überstürzt zu handeln. Und so sind häufig die größten Probleme bei der Diagnose „Progress“ Panik und Aktionismus. Manchmal werden kurzfristig Operationen durchgeführt oder laufende Therapien unbedacht abgesetzt.

Obwohl Forschung und Behandlung der GIST in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht haben, sind die Optionen noch immer limitiert. Das heißt ganz klar: Es ist ein „Spiel auf Zeit“. Betroffene und Ärzte sollten darauf achten, dass Patienten möglichst lange von der jeweiligen Therapie profitieren – bei akzeptabler Lebensqualität.

Wichtig ist also bei Verdacht auf Progress – ein systematisches, wohlüberlegtes Abklären der Situation mit Expertise und Erfahrung. Im Einzelfall können erfahrene GIST-Experten durchaus auch ein individuelles Vorgehen vorschlagen. Sollte es sich z.B. wirklich um einen Progress handeln und dieser aber nur sehr langsam voranschreiten, könnte „Watch & Wait“ (Beobachten & Abwarten) eine Option sein: Dies bedeutet eine engmaschige Kontrolle der fortschreitenden Erkrankung bis eine Therapie-Änderung notwendig wird oder neue Optionen in Form von klinischen Studien zur Verfügung stehen.

Ganz besonders im Fall eines Progresses ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit enorm wichtig, um zu klären, ob wirklich ein Progress vorliegt und welche medikamentösen und/oder chirurgischen Optionen sich bieten.

4.2. PROGRESS: GENERELLE OPTIONEN

Falls der Progress bestätigt ist: Die erste Maßnahme bei Progress unter Imatinib-Therapie kann eine Dosiserhöhung von Imatinib auf 800 mg/Tag sein. Hiervon profitiert ein Teil der Patienten, manche sogar etliche Monate.

Sollte diese Maßnahme nicht angezeigt sein, stehen mit Sunitinib und Regorafenib zwei weitere zugelassene, wirksame Standard-Therapien zur Verfügung.

Darüber hinaus sind bereits jetzt weitere Therapie-Optionen

- in Zugangs Programmen verfügbar (z.B. Ripretinib) oder
- aufgrund von vorhandenen Daten im Off Label Use evtl. einsetzbar (z.B. Nilotinib, Ponatinib, Sorafenib, etc.)





Übersicht über zugelassene (medikamentöse) GIST-Therapien:

Erst-Linie	Imatinib	Glivec®/Gleevec™	Novartis	Adjuvanz Metastasiert
	Inzwischen als Generikum erhältlich			
Zweit-Linie	Sunitinib	Sutent®	Pfizer	Metastasiert
	Voraussichtlich im Laufe 2021 als Generikum			
Dritt-Linie	Regorafenib	Stivarga®	Bayer	Metastasiert
	In Deu: Nur per Antrag über Auslandsapotheker erhältlich			
Viert-Linie	Ripretinib	Qinlock®	Deciphera	Metastasiert
	In Europa (EMA) noch nicht zugelassen!			
Spezial	Avapritinib	Ayvakit™/Ayvakyt®	Blueprint	Metastasiert
	Nur bei GIST mit der Primär-Mutation Exon 18 D842V			

Weitere Informationen finden Sie im Kapitel 6 unter „Kurzprofile der medikamentösen GIST-Therapien“

4.3. SUNITINIB-THERAPIE

Mit dem Multikinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) ist, für Patienten mit metastasierten GIST nach Imatinib-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit eine weitere effektive Therapie verfügbar. Die Zulassung erfolgte im Juli 2006 für Patienten mit GIST, die eine Therapie mit Imatinib aufgrund einer Resistenz oder Unverträglichkeit abbrechen müssen. Im Gegensatz zu Imatinib (einer Dauertherapie) wurde Sunitinib in den klinischen Studien als Zyklustherapie im 6-Wochen-Zyklus (4 Wochen Therapie, gefolgt von 2 Wochen Pause) in einer Dosierung von 50 mg/Tag gegeben. Patienten mit einer GIST Primär-Mutation in Exon 9 oder ohne Mutation in KIT oder PDGFRA (Wildtyp) profitieren länger von der Sunitinib-Therapie – hier bis zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung.

Aufgrund nicht unerheblicher Nebenwirkungen von Sunitinib, etablierten sich dann in der klinischen Praxis eine Dauertherapie (ohne Pausen) mit einer Dosierung von 37,5 mg/Tag oder sogar flexible, also patienten-individuelle Dosierungen.

Hochinteressant waren daraufhin die Ergebnisse von etwa 1.100 Patienten bzgl. einer „Flexiblen Dosierung von Sunitinib“, die beim ESMO 2011 von P. Reichardt et al vorgestellt wurden: Diese Daten zeigten deutlich, dass Patienten, die Sunitinib in einer „Flexiblen Dosierung“ statt der „Fixen Dosierung der Zyklustherapie“ erhielten, deutlich besser von der Therapie profitierten. Patienten waren in der Lage, die Nebenwirkungen besser zu tolerieren und länger unter Therapie zu bleiben. Patienten mit „Flexibler Dosierung“ profitierten im Schnitt doppelt so lange von der Sunitinib-Therapie und das sowohl bei der Zeit bis zur Tumorprogression als auch beim Gesamtüberleben. 2012 konnte die gleiche Arbeitsgruppe

zeigen, dass bestimmte Patienten durchaus weiter von der Sunitinib-Therapie profitieren – auch wenn bereits ein lokaler Progress vorlag. (Siehe „Watch & Wait“ Seite 20)

Insgesamt sind Nebenwirkungen der Schweregrade 1-2 unter der Behandlung mit Sunitinib häufig, sie erreichen aber selten den Schweregrad 3-4. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die jeweils bei über 50% der Patienten auftreten, sind Fatigue (Müdigkeit), Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sowie Bauchschmerzen.

Wie bei Imatinib, steht auch bei Sunitinib im Laufe des Jahres 2021 das Patent-Ende bevor, was bedeutet, dass das Medikament dann auch als Generikum (siehe Seite 15) verfügbar sein wird.

4.4. REGORAFENIB-THERAPIE

Seit Juli 2014 ist die Drittlinien-Therapie bei GIST die Therapie mit Regorafenib (Stivarga®). Regorafenib ist ein Multikinase-Inhibitor, der oral verabreicht wird und bestimmte Kinasen hemmt, welche für das Tumorwachstum mit verantwortlich sind. Blockiert werden die Angiogenese (Blutversorgung) des Tumors, die Tumorbildung sowie weitere Kinasen in der Mikroumgebung des Tumors. Die Zulassung für Regorafenib beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie GRID, in der eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Regorafenib im Vergleich zum Placebo (Scheinmedikament) gezeigt werden konnte, wenn die Krankheit trotz einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib weiter fortgeschritten war. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug in der Regorafenib-Gruppe 4,8 Monate, verglichen mit 0,9 Monaten in der Placebo-Gruppe.

Die Standard-Dosierung für Regorafenib beträgt max. 160 mg/Tag, gegeben in einer Zyklustherapie von 21 Tagen Therapie und 7 Tagen Pause. Die Erfahrung hat gezeigt, dass ein Einschleichen der Therapie über 3 Wochen bis zur maximalen Dosis weniger Nebenwirkungen hervorruft bzw. besser vertragen wird. Sofern der Patient die Therapie gut verträgt wird in der 4. Woche 160 mg Regorafenib gegeben. Eine andere „flexible“ Dosierung wie bei Sunitinib ist ebenfalls denkbar.

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von mindestens 20%) bei Regorafenib-Patienten: Müdigkeit, Hand-Fuß-Syndrom, Durchfall, verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Bluthochdruck, Entzündungen der Mundschleimhaut, Beeinträchtigungen der Stimme, Infektionen, unspezifische Schmerzen, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Fieber und Übelkeit. Die Nebenwirkungen unter Regorafenib treten generell früh auf (innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen), weshalb zu einer engmaschigen Überwachung der Patienten geraten wird.



WICHTIG

Für Patienten, die Regorafenib benötigen:

Bayer hat den Vertrieb von Regorafenib in Deutschland eingestellt, die Zulassung von Regorafenib zur Behandlung von GIST (u.a.) bleibt aber weiter bestehen. Patienten, die ihre laufende Therapie fortsetzen müssen oder die Regorafenib benötigen, können das Medikament über einen Einzelimport nach §73, Abs. 1 AMG weiter erhalten. Betroffene müssen sich hierfür an ihren behandelnden Arzt wenden. Weitere (jeweils aktuelle) Informationen hierzu finden Sie auf unserer Homepage unter www.sarkome.de im Bereich „Patienten-Hilfe Sarkome/GIST“.

4.5. RIPRETINIB-THERAPIE

(Bisher in Europa (EMA) noch nicht zugelassen!)

Im Mai 2020 gab die US-Zulassungsbehörde FDA die Zulassung von Ripretinib (Qinlock®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem GIST bekannt. Die Patienten müssen zuvor mit mindestens drei Tyrosinkinase-Hemmern behandelt worden sein, einschließlich Imatinib.

Basis für die Zulassung ist die internationale Phase-III-Studie INVICTUS, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ripretinib im Vergleich zu Placebo (Scheinmedikament) bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST untersucht hat. Die Studienteilnehmer hatten vorher mindestens drei Vortherapien einschließlich Imatinib, Sunitinib und Regorafenib erhalten. Ripretinib ist ein sogenannter „Switch-Pocket-Inhibitor“, der einen anderen Wirkmechanismus aufweist als die bisherigen GIST-Therapien. Ripretinib ist ein oraler Hemmer (Inhibitor) mit Aktivität über ein breites Spektrum von Mutationen. Dazu gehören die primären KIT-Exons 9, 11 und 17 sowie sekundäre KIT-Mutationen - Exons 13, 14, 17 und 18.

In der INVICTUS-Studie hatte Ripretinib einen überzeugenden klinischen Nutzen für das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das mediane Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Medianes PFS von Ripretinib vs. Placebo
= 6,3 Monate zu 1,0 Monate
Medianes OS von Ripretinib vs. Placebo
= 15,1 Monate zu 6,6 Monate

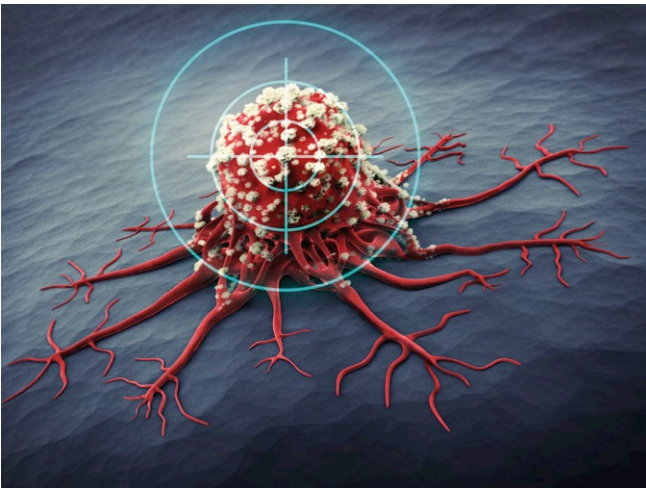
Ripretinib ist darüber hinaus gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Haarausfall, Müdigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Muskelschmerzen, Durchfall, verminderter Appetit, eine Art Hand-Fuß-Syndrom und Erbrechen. Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen führten, hatten bei 8% der Patienten, Dosierungsunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung traten bei 24% der Patienten auf und Dosisreduktionen aufgrund einer Nebenwirkung bei 7% der Ripretinib-Patienten auf.

Dem Medikament wurde der so genannte „Orphan Drug Status“ zuerkannt, der ein schnelleres Zulassungsverfahren für Arzneimittel gewährleisten soll. Die Zulassung der Therapie in Europa (EMA) ist Ende 2020 beantragt worden.



WICHTIG

Ein vorläufiges „Zugangsprogramm“ für GIST-Patienten, die Ripretinib benötigen, ist verfügbar. Hier sollten Patienten idealerweise Kontakt mit GIST erfahrenen Medizinern / Zentren aufnehmen.



4.6. LOKALER PROGRESS > LOKALE MASSNAHME

Ziel sollte es sein, dass Patienten möglichst lange von den medikamentösen GIST-Therapien profitieren - bei akzeptabler Lebensqualität. Dies kann z.B. sehr wichtig werden im Falle eines lokalen/fokalen Progresses. Das heißt, einfach erklärt: Die Erkrankung schreitet nur an einer Stelle z.B. an einer Lebermetastase voran. Hier könnte es - unter Umständen - ausreichen, diesen aktiven Tumorherd lokal zu entfernen und die bisherige medikamentöse Therapie einfach fortzusetzen.

Die Behandlung / Entfernung lokaler Herde erfolgt mit sogenannten „lokal ablativen Verfahren oder Therapien“. Für eine lokale Therapie von z.B. GIST-Metastasen in der Leber gibt es diverse Behandlungsoptionen – abhängig von Ort, Umfang und Größe der Metastasen. Derzeit werden hier z.B. individuell eingesetzt:

- Operation / Resektion
häufig
- SIRT Selektive Interne Radio-Therapie (innere Strahlentherapie mit radioaktiven Partikeln)
manchmal
- Thermische Verfahren mit Hitze oder Kälte
RFA = Radiofrequenzablation
häufig
- LITT = Laserinduzierte Thermotherapie
manchmal
- Kryoablation
sehr selten
- Chemoembolisation
selten



WICHTIG

Patienten sollten solche Verfahren unbedingt an Zentren durchführen lassen, die sich mit der Erkrankung GIST insgesamt gut auskennen. Bei der metastasierten (progredienten) Erkrankung geht es um eine systemische Erkrankung. Diese sollte interdisziplinär besprochen und behandelt werden. Hier geht es nicht nur um die Durchführung einer lokalen Therapie! Nicht jeder Mediziner der z.B. technisch RFA durchführt, kennt sich mit GIST und den damit verbundenen systemischen Therapien und Risiken aus.

4.7. WEITERE OPTIONEN

Sollte der Progress nach verschiedenen medikamentösen Therapien weiter voranschreiten, können von erfahrenen GIST-Experten weitere Substanzen im „Off-Label-Use“ eingesetzt werden. Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb des genehmigten Gebrauchs. Der Einsatz solcher Therapien erfolgt in Abstimmung (Genehmigung) des behandelnden Arztes mit der Krankenkasse. Für beispielsweise die Therapien Nilotinib (Handelsname Tasigna®), Ponatinib (Handelsname Iclusig®) und Sorafenib (Handelsname Nexavar®) stehen inzwischen Daten zur Verfügung, die zeigen, dass diese Substanzen – je nach Patientensituation – wirksam sein können.



INFO

Off-Label-Use

Engl.: Nutzung ohne Kennzeichnung.

Darunter versteht man die Verschreibung eines zugelassenen Medikamentes außerhalb des in der Zulassung genehmigten Gebrauchs, beispielsweise hinsichtlich der Erkrankung, der Dosierung oder der Behandlungsdauer.

Für GIST bedeutet dies: Es gibt einige Medikamente – zugelassen für andere Tumor-Erkrankungen, die in Klinischen Studien bei GIST getestet worden sind. Hierzu gibt es zum Teil gute, veröffentlichte Daten/Ergebnisse. Jedoch hat der Hersteller des Medikamentes keine Zulassung für GIST beantragt. Dennoch können Experten diese Substanzen – durch Beantragung bei der Krankenkasse verschreiben. Dabei muss der Arzt die Behandlung medizinisch gut begründen. Aus der Begründung muss sich z.B. ergeben, dass keine andere Behandlungsmöglichkeit besteht, dass das Arzneimittel schon ausreichend getestet ist und die Aussicht besteht, dass es sich positiv auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirkt.

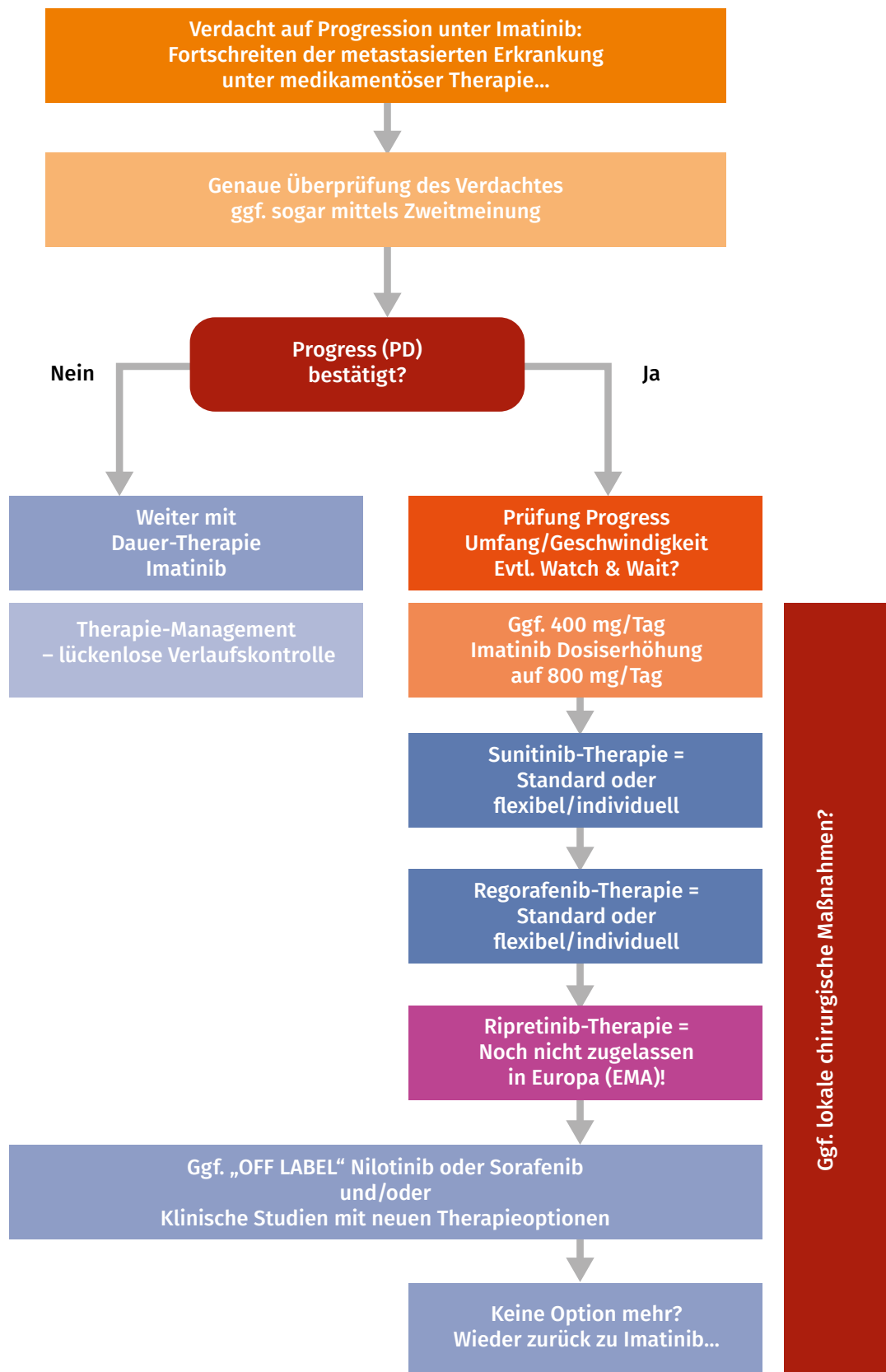
Eine weitere wichtige Option für GIST-Patienten stellen klinische Studien“ mit potentiellen neuen Substanzen dar. In klinischen Studien werden Therapien an einer größeren Anzahl von Patienten erprobt. Dies erfolgt hoch ethisch und wissenschaftlich geplant, systematisch überprüft und sorgfältig ausgewertet. Nur so ist es möglich festzustellen, wie wirksam, verträglich und sicher ein neues Arzneimittel gegen GIST sein könnte.

Mehr über laufende oder geplante Studien bei GIST finden Sie auf der Website der Deutschen Sarkom-Stiftung.

Auch Patienten, die in der Regel keine verfügbaren Optionen an systemischen Therapien mehr haben, bleiben nicht ohne Behandlung. Die meisten GIST-Experten verordnen eine Wiederaufnahme von Imatinib. Dies verlangsamt zumindest in der Regel das Fortschreiten der Erkrankung und hat sogar in einigen Fällen vorübergehend wieder zu einer stabilen Erkrankung geführt.

Was die meisten Experten eindeutig ablehnen, sind „Verzweiflungsverordnungen“ mit z.B. klassischen Chemotherapien. Diese zeigen keine Wirksamkeit und sind dem Patienten gegenüber ethisch höchst fragwürdig. Hier stehen im Widerspruch: Wenige Wochen verbleibende Lebensqualität versus falsche Hoffnungen und eventuell unnötige Qualen durch die Therapie.

Fortschreiten der Erkrankung (Progression): Einfacher Behandlungsablauf im Überblick





Damit zielgerichtete Therapien bei GIST wirken können, ist unter anderem die regelmäßige Einnahme entscheidend. Das heißt: Patienten müssen „compliant“ - also therapietreu - sein. Doch „Compliance“ beinhaltet nicht nur das „Denken“ an die tägliche Einnahme der Tabletten oder Kapseln. Compliance - bei den oralen Target-Therapien - bedeutet weit mehr: Sie erfordert vor allem ein professionelles Therapie- und Nebenwirkungsmanagement durch das Behandlungsteam. Mit den wesentlichen Zielen, dass der Patient eine entsprechende Therapie gut verträgt, unter der Behandlung eine akzeptable Lebensqualität hat, mit seinen Nebenwirkungen nicht alleine ist und möglichst lange von einer Therapie profitiert.

5.1. DAS BESTE AUS DEN GIST-THERAPIEN HERAUSHOLEN!

Für Ärzte/Behandlungsteams sollte gelten: Die oralen Target-Therapien erfordern Expertise, Erfahrung und Engagement in Form eines kontinuierlichen und professionellen Therapie- und Nebenwirkungsmanagements sowie eine offene Kommunikation mit den Patienten. Sollte ein Arzt dies nicht leisten wollen oder können – sollte er schlichtweg keine Patienten mit diesen Therapien behandeln.

Für Patienten sollte gelten: Die oralen Target-Therapien erfordern ein Höchstmaß an Therapietreue – also die regelmäßige und richtige Einnahme. Ärzte haben täglich viele Patienten zu behandeln und können Situationen „nicht erahnen“. Daher: Sollten Patienten Fragen, Wünsche, Bedenken, Probleme, Nebenwirkungen haben – müssen Sie offen mit ihren Ärzten darüber sprechen – ja ihre Ärzte „fordern“. Es geht um die eigenen Interessen der Patienten – um ihr Leben, bei welchem Patienten die Verantwortung auch für die Therapien nicht einfach komplett abgeben sollten.

5.2. MANAGEMENT „UNERWÜNSCHTER“ WIRKUNGEN

Fast jedes Arzneimittel, welches Wirkung zeigt, verursacht auch „unerwünschte Wirkungen“ also Nebenwirkungen. Nebenwirkungsmanagement kann man grundsätzlich in vier „Eskalationsstufen“ einteilen:

PRÄVENTION Manche Nebenwirkungen der GIST-Therapien behandelt man nicht erst wenn sie aufgetreten sind, sondern hier können bereits Aufklärung und Präventionsmaßnahmen helfen.

HAUSMITTEL/TIPPS Bei etlichen Nebenwirkungen, braucht es nicht gleich zusätzliche Medikamente um sie zu managen. Oft reichen Hausmittel oder Tipps von Arzt/Pflegekraft zu Patient oder von Patient zu Patient aus. Solche Erfahrungen/Tipps bekommen Patienten häufig als Listen von ihren Behandlungsteams oder sie finden sie in GIST-Patienten-Foren oder auf Websites von Patientenorganisationen.

TEAM-SUPPORT Es gibt Nebenwirkungen, die brauchen natürlich medizinische Behandlung und ggf. die Verschreibung zusätzlicher Medikamente durch den Arzt. Wichtig hierbei ist, dass Mediziner für Patienten erreichbar und ansprechbar sind.

LABORWERTE/GEFAHR Patienten entwickeln unter den Therapien auch Nebenwirkungen, die sie selber gar nicht merken und die nur durch Mess-/Laborwerte sichtbar/messbar werden. Beispiele hierfür sind Werte das Blutbild betreffend, Schilddrüsenwerte oder hoher Blutdruck. Hier ist natürlich das Behandlungsteam mit regelmäßigem Monitoring gefordert. Auch Nebenwirkungen/Symptome, die für Patienten eine Gefahr darstellen könnten, müssen mit dem Patienten selbstverständlich besprochen werden.



WICHTIG

Weitere (jeweils aktuelle) Informationen hierzu finden Sie auf unserer Homepage unter www.sarkome.de im Bereich „Patienten-Hilfe GIST/Sarkome“.



5.3. NACHSORGE UND VERLAUFSKONTROLLE

Eine engmaschige Patientenüberwachung bei GIST und bei den medikamentösen Target-Therapien ist unerlässlich. Die Nachsorge-Intervalle – alle 3 bis 6 Monate – richten sich nach den Risikogruppen, die Untersuchungsmethoden nach der Lokalisation des Primärtumors und der Metastasierung. Die wichtigsten gängigen Untersuchungsmethoden sind hierbei: Allgemeine körperliche Untersuchung, Sonographie/Ultraschall (nur bedingt!), Blutuntersuchung/Laborwerte und vor allem CT (Standard!) oder MRT des Bauchraumes (Abdomen) bzw. des Beckens. Je nach Tumorlokalisation und -ausbreitung, Erkrankungsstadium, Therapie und Situation des Patienten können auch andere Untersuchungsverfahren ergänzend eingesetzt werden.



WICHTIG

Im eigenen Interesse sollten GIST-Patienten auf eine langfristige und (je nach Erkrankungssituation) engmaschige Kontrolle bestehen. Auch Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung oder nach Beendigung einer adjuvanten Imatinib-Therapie, sollten weit über 5 Jahre hinaus Verlaufskontrollen durchführen, da Rückfälle auch noch nach vielen Jahren vorkommen können.

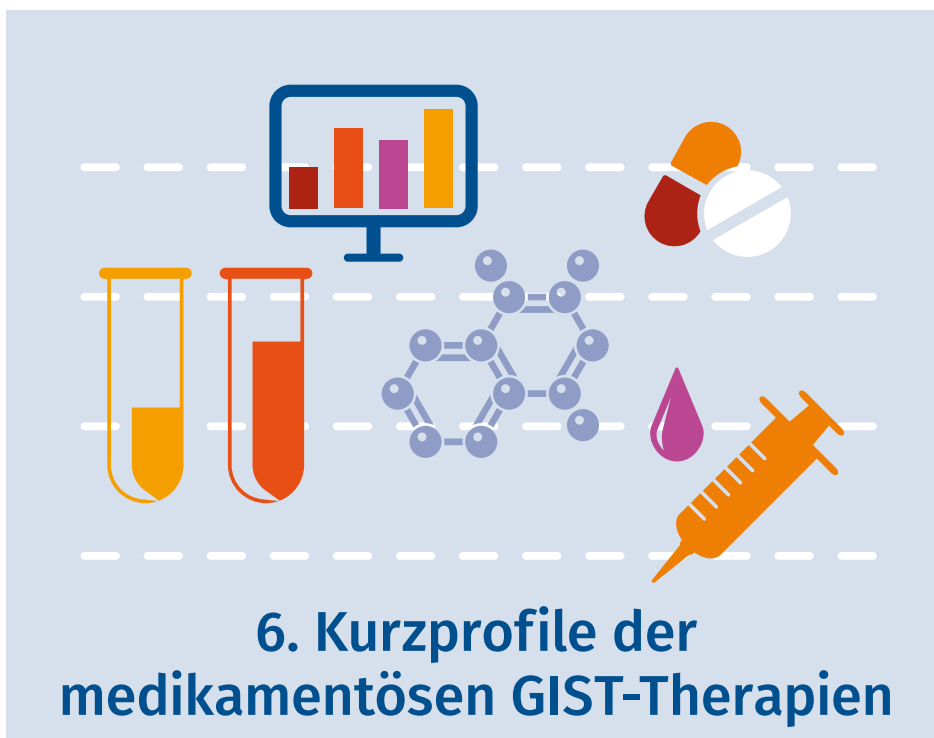
5.4. STUDIEN: TEIL DES BEHANDLUNGSKONZEPTE

Alle derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien wie Imatinib, Sunitinib, Regorafenib, Avapritinib oder Ripretinib wurden in klinischen Studien getestet, um zugelassen zu werden. Solche klinischen Studien haben eindeutig zu Fortschritten in der GIST-Therapie geführt und damit die Zukunftsaussichten für GIST-Patienten verbessert. Kontrollierte klinische Studien sind essentielle Voraussetzungen, um den Wert neuer Behandlungsformen und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten zu ermitteln. Auch bei GIST kann die Teilnahme an Studien für den Einzelnen wichtig sein: Um ggf. den Zugang zu alternativen oder sogar neuen Behandlungsoptionen zu bekommen. Doch Studien sind ebenfalls wichtig im Sinne von „Einer für Alle“. Denn nur, wenn Einzelne an Studien teilnehmen, können Fragestellungen für künftige GIST-Patienten ausreichend beantwortet werden.



WICHTIG

Bitte gehen Sie nicht davon aus, dass alle Ärzte die GIST behandeln auch alle Studien kennen oder in diese involviert sind. In der Regel werden diese Studien nur an ausgewählten GIST-/Sarkom-Zentren durchgeführt. Daher verfolgen Sie bitte über die Deutsche Sarkom-Stiftung, welche Studien wo angeboten werden.



6. Kurzprofile der medikamentösen GIST-Therapien

6.1. KURZPROFIL IMATINIB

Studien-Code:	STI 571
Wirkstoff:	Imatinib
Gruppe:	Target-Therapien
Art:	TKI = Tyrosinkinase-Hemmer (Inhibitor)
Produktname:	Glivec® (USA = Gleevec™)
Hersteller:	Novartis
Zulassung EMA:	Juni 2002: Erstlinien-Therapie bei metastasiertem GIST Mai 2009: Adjuvante Therapie bei GIST
Hemmung:	KIT, PDGFR und Bcr-Abl
Darreichung:	Oral = 100 mg und 400 mg Filmtabletten
Standarddosis:	400 mg/Tag (bei Exon 9 = 800mg/Tag)
Sonstiges:	Inzwischen in Deutschland auch als Generikum erhältlich.



Anwendungen:

- Adjuvante Imatinib-Therapie (3 Jahre) für Patienten mit signifikantem Rückfall-Risiko
- Neoadjuvante Imatinib-Therapie vor einer Operation zur Reduktion der Tumormasse
- Erstlinien-Therapie bei inoperablen/metastasierten, fortgeschrittenen GIST (400 mg/Tag als „lebenslange“ Dauertherapie (800 mg/Tag bei Primär-Mutation Exon 9)

6.2. KURZPROFIL SUNITINIB

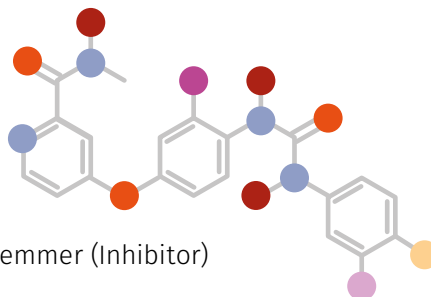


Studien-Code:	SU 11248
Wirkstoff:	Sunitinib
Gruppe:	Target-Therapien
Art:	TKI = Multikinase-Hemmer (Inhibitor)
Produktname:	Sutent®
Hersteller:	Pfizer
Zulassung EMA:	Juli 2006: Zweitlinien- Therapie bei metastasiertem GIST
Hemmung:	KIT, PDGFR, VEGF, FLT, RET, CSF
Darreichung:	Oral = 12,5 mg, 25 mg und 50 mg Hartgelatine-Kapseln
Dosierung:	Zyklustherapie über 6 Wochen: 4 Wo. Therapie + 2 Wo. Pause Dosis: 50 mg/Tag
Sonstiges:	Patenschutz läuft im Laufe 2021 aus - Generikum

Anwendungen:

- Bei initialer Imatinib-Unverträglichkeit
- Als Zweitlinien-Therapie nach Imatinib-Versagen
- Statt Zyklustherapie im Klinik-Alltag:
37,5 mg/Tag durchgehend oder „Flexible Dosierung“

6.3. KURZPROFIL REGORAFENIB



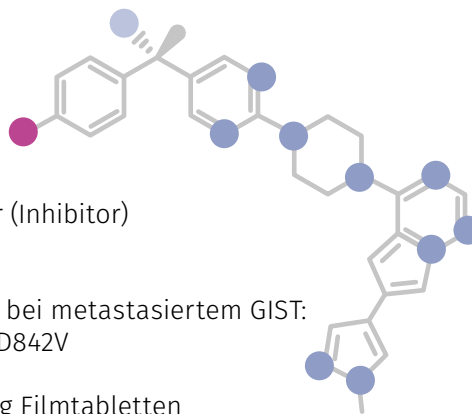
Studien-Code:	BAY 73-4506
Wirkstoff:	Regorafenib
Gruppe:	Target-Therapien
Art:	TKI = Multikinase-Hemmer (Inhibitor)
Produktname:	Stivarga®
Hersteller:	Bayer
Zulassung EMA:	Juli 2014: Drittlinien-Therapie bei metastasiertem GIST
Zugang Deutschland:	Mediziner – Antrag Krankenkasse – Import über Auslandsapotheker
Hemmung:	VEGFR 1-3, TIE-2, RAF-1, BRAF, BRAFV600, KIT, RET, PDGFR und FGFR
Darreichung:	Oral = 40 mg Filmtabletten
Dosierung:	Zyklustherapie über 28 Tage: 160 mg/Tag über 21 Tage, Therapiepause über 7 Tage

Anwendungen:

- Bei Imatinib-/Sunitinib Unverträglichkeit
- Als Drittlinien-Therapie nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen (Progression)
Je nach Verträglichkeit – Dosisreduktionen auf 120 mg/Tag
oder auch 80mg/Tag

6.4. KURZPROFIL AVAPRITINIB

Studien-Code:	BLU-285
Wirkstoff:	Avapritinib
Gruppe:	Target-Therapien
Art:	TKI = Tyrosinkinase-Hemmer (Inhibitor)
Produktname:	Ayvakyt® (USA = Ayvakit™)
Hersteller:	Blueprint Medicines
Zulassung EMA:	Sept. 2020: Spezial-Therapie bei metastasiertem GIST: Primär-Mutation in Exon 18 D842V
Hemmung:	KIT D816V, PDGFR α D842V
Darreichung:	Oral = 100mg, 200mg, 300 mg Filmtabletten
Dosierung:	Startdosis 300mg/Tag



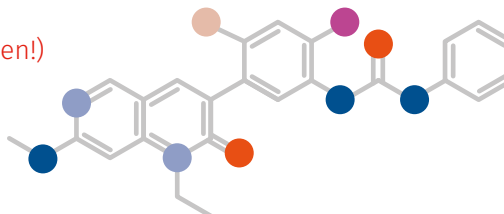
Anwendungen:

- Bei Nachweis der Primär-Mutation Exon 18 D842V
- Je nach Verträglichkeit und Nebenwirkungen > Dosisreduktionen

6.5. KURZPROFIL RIPRETINIB

(Bisher in Europa (EMA) noch nicht zugelassen!)

Studien-Code:	DCC-2618
Wirkstoff:	Ripretinib
Gruppe:	Target-Therapien
Art:	Switch-Pocket-Inhibitor
Produktname:	Qinlock™
Hersteller:	Deciphera
Zulassung FDA (USA):	Mai 2020: Viertlinien-Therapie bei metastasiertem GIST
Zugang Deutschland:	„Zugangsprogramm“ über GIST erfahren Mediziner/Zentren
Hemmung:	KIT, PDGFR alpha, PDGFR beta, KDR, cFMS
Darreichung:	Oral = 50mg Tabletten, weißlich, oval
Dosierung:	Startdosis 150mg/Tag



Anwendungen:

- Als Drittlinien-Therapie nach Imatinib-, Sunitinib-, Regorafenib-Versagen (Progression)
- Je nach Verträglichkeit – Dosisreduktionen oder individuelle Dosierung

10 Tipps für GIST-Patienten



1 Sarkome/GIST gehören in Experten-Hände!

Diagnose, Behandlung und Nachsorge sollten von Sarkom/GIST-Experten in multidisziplinären Sarkom-Zentren erfolgen. Die richtige Behandlung kann Ihr weiteres Leben entscheidend beeinflussen. Dafür sollte Ihnen kein Weg zu weit sein!

2 Informieren Sie sich!

Übernehmen Sie eine aktive Rolle, fragen Sie Ihre Ärzte, informieren Sie sich bei der Deutschen Sarkom-Stiftung und werden Sie zum kompetenten Manager Ihrer Erkrankung. Wissen ist Macht – Nicht-Wissen unter Umständen Ohnmacht.

3 Legen Sie IHREN Patientenordner an!

Kopien aller Untersuchungsbefunde stehen Ihnen rechtlich zu. Sammeln Sie von Beginn an alle Berichte, Befunde, Laborwerte, Gutachten, etc. Dies kann wichtig sein für den Gesamtüberblick, für Zweitmeinungen und vieles mehr.

4 Holen Sie eine Zweitmeinung ein.

Werden Sie richtig behandelt? Stehen Sie vor einer wichtigen Therapieentscheidung? Benötigen Sie Optionen? Auch eine Zweitmeinung steht Ihnen rechtlich zu. Patienten haben häufig – nach einer versierten Zweitmeinung – neue Wege gefunden oder konnten wieder positiver nach vorne schauen.

5 „Leben“ mit der Erkrankung

Vergessen Sie unnötige und teure Nahrungsergänzungsmittel, unsinnige Krebsdiäten oder andere „Wundermittelchen“. Eine insgesamt gesunde Lebensweise hilft, die Folgen von Therapien zu lindern und/oder sich für kommende Therapien zu stärken.

6 Rein hören und Hilfen nutzen!

Indem Sie ein „inneres Ohr“ entwickeln, können Sie Veränderungen in Ihrem Körper bemerken. Bei Unklarheiten wenden Sie sich an Ihren „Sarkom-/GIST-Experten“. Häufig müssen Sie als Patient Probleme, Schmerzen, Einschränkungen oder Nebenwirkungen gar nicht ertragen.

7 Target-Therapien: Fordern Sie Ihren Arzt!

Sollten Sie Fragen, Probleme oder Nebenwirkungen bezüglich Ihrer modernen Target-Therapie haben: Sprechen Sie mit Ihrem Arzt und FORDERN Sie ihn. Er muss in der Lage sein, diese innovativen Therapien zu managen. Es geht darum, das Beste aus jeder Therapie herauszuholen – also, dass Patienten möglichst lange von ihren Therapien profitieren.

8 Klinische Studien mit neuen Therapien.

Auch bei GIST kann die Teilnahme an klinischen Studien sehr hilfreich sein: Um ggf. den Zugang zu neuen Behandlungsoptionen zu bekommen. Wenn es also um mögliche GIST-Studien geht: Fragen Sie Ihren „Sarkom-/GIST-Experten“ oder uns in der Deutschen Sarkom-Stiftung.

9 Bleiben Sie zuversichtlich!

Bei keinem anderen Sarkom und bei wenigen anderen onkologischen Erkrankungen hat die Forschung so viel bewirkt wie bei GIST. Viele Patienten weltweit mit der Diagnose „Metastasierter GIST“ profitieren seit über 20 Jahren vom GIST-Wissen und den modernen Therapien.

10 Sie sind nicht alleine!

Wenn Sie ein offenes Ohr suchen oder Menschen, die wie Sie an GIST erkrankt sind und Ihnen Mut machen können, dann wenden Sie sich einfach an uns: Den Bereich „Patienten-Hilfe GIST“ in der Deutschen Sarkom-Stiftung.



Die Deutsche Sarkom-Stiftung



Die **Deutsche Sarkom-Stiftung** ist eine „Mitmach-Organisation“, in der Patienten und Sarkom-Experten gemeinsam und engagiert gegen Sarkome kämpfen! Hierbei widmet sich die gemeinnützige Stiftung der dringend notwendigen, bisher zu wenig geförderten Sarkom-Forschung, setzt sich für bessere Versorgungs-/Behandlungsqualität ein und unterstützt Sarkom-/GIST-Betroffene direkt. Damit mehr Patienten in Deutschland mit der Diagnose Sarkom/GIST überleben bzw. länger und besser leben!

Der „**Patienten-Bereich**“ der Stiftung ist Nachfolger des Vereins *Das Lebenshaus e.V. GIST/ Sarkome*. Das Kernziel ist es, Veränderungen für Sarkom-Patienten und ihre Angehörigen zu erreichen.

Veränderungen für einzelne Patienten:

Durch Beratung, Informations- und Hilfsangebote sowie die spürbare Solidarität mit solch einer seltenen Erkrankung nicht allein zu sein. In enger Zusammenarbeit mit anerkannten Sarkom-Zentren stärkt der Stiftungsbereich die Patienten-Kompetenz und verbessert das Patienten-Erleben.

Veränderungen für viele Patienten:

Durch aktive Interessenvertretung ist der Stiftungsbereich die „hörbare Patienten-Stimme“ in der Sarkom-Forschung und in der Gesundheits-/Versorgungspolitik.

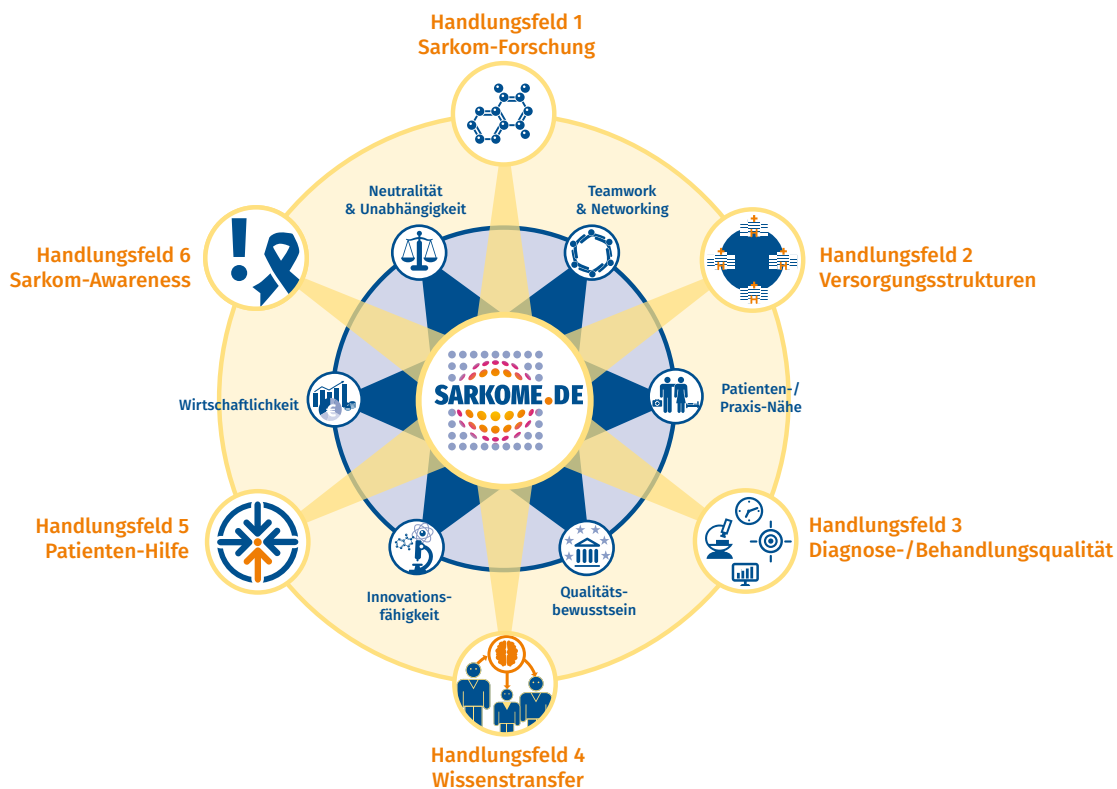
Mehr Informationen finden Sie auf unserer Website: www.sarkome.de

Sarcoma Patients EuroNet Assoc. (SPAEN)

Das Netzwerk der Sarkom-/GIST-Patientengruppen in Europa wurde von 11 europäischen Patientengruppen im April 2009 in Bad Nauheim formal gegründet. Einer der Hauptinitiatoren und „Treiber“ von SPAEN ist die Deutsche Sarkom-Stiftung (früher „Das Lebenshaus e.V.“)

Mehr Informationen (Englisch) unter: www.sarcoma-patients.eu

Handlungs- und Werte-Kompass der Deutschen Sarkom-Stiftung



Der Vorstand der Deutschen Sarkom-Stiftung

Der Vorstand der Deutschen Sarkom-Stiftung setzt sich aus medizinischen Experten und Patientenvertretern zusammen. Dies sind die aktuellen zehn Vorstandsmitglieder:



PD Dr. Peter Reichardt
(Vorsitzender)
Berlin-Buch



Markus Wartenberg
(Stellvertretender
Vorsitzender)



Karin Arndt
(Patientenvertreterin
Sarkome)



Susanne Gutermuth
(Patientenvertreterin
Sarkome)



Kai Pilgermann
(Patientenvertreter
GIST)



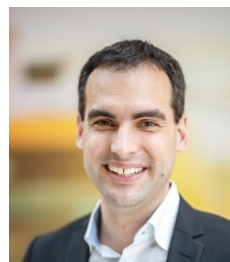
Prof. Dr. Sebastian Bauer
Essen



Prof. Dr. Uta Dirksen
Essen



Prof. Dr. Peter Hohenberger
Mannheim



Prof. Dr. Bernd Kasper
Mannheim



Prof. Dr. Eva Wardelmann
Münster



DANKSAGUNG

Wir danken den forschenden Unternehmen und den Krankenkassen für die Unterstützung verschiedener Projekte, welche die Deutsche Sarkom-Stiftung zusammen mit Mediziner/Experten für GIST- Sarkom-Betroffene jährlich durchführt. Wir weisen hierbei ausdrücklich darauf hin, dass diese Unternehmen keinerlei Einfluss auf Ziele, Konzeption, Inhalte, Vorbereitung, Durchführung oder Nachbereitung dieser Projekte haben. Die Kooperation der Deutschen Sarkom-Stiftung mit kommerziellen Unternehmen erfolgt nach jederzeit einsehbaren Richtlinien und dem FSA-Kodex.

Für diese Broschüre bedanken wir uns bei folgenden Unternehmen für ihre Unterstützung (Spende, Zuwendung oder Sponsoring):
Lilly Deutschland und Novartis Deutschland.

DISCLAIMER UND HAFTUNGSAUSSCHLUSS

ACHTUNG! Wir sind Patienten, Angehörige, Redakteure und freiwillige Mitarbeiter – keine Ärzte! Die Informationen dieser Broschüre dürfen auf keinen Fall als Ersatz für professionelle Beratung oder Behandlung durch ausgebildete und anerkannte Ärzte angesehen werden. Der Inhalt kann und darf nicht verwendet werden, um eigenständig Diagnosen zu stellen oder Behandlungen zu beginnen.

Wir haben versucht, diese Broschüre mit größtmöglicher Sorgfalt zu erstellen – dennoch sind Irrtümer und Änderungen möglich. Das ist menschlich! Hierfür übernehmen Herausgeber, Vorstand, Redakteure, Beiräte, Fremd-Autoren und Gestalter keine Haftung.

Sollten Sie Irrtümer und Änderungen finden, bitte machen Sie die Redaktion unmittelbar darauf aufmerksam: info@sarkome.de

Vielen Dank!

Patienten-Hilfe Sarkome/GIST

Auf die Plätze. **Fertig? Los!**



Kleine und große Erfolge für Sarkom-/GIST-PatientInnen brauchen Kompetenz, Engagement und Solidarität. Ziehen Sie mit uns an einem Strang! Wir brauchen Sie als ehrenamtliches Team-Mitglied! Nehmen Sie einfach Kontakt mit uns auf! Und lassen Sie uns besprechen, was wir gemeinsam für Sarkom-/GIST-PatientInnen bewegen können.

Wir freuen uns auf Sie!

patienten-hilfe@sarkome.de

Patienten-Helpline: 0700-4884-0700*



sarkome.de

*max. 14 Cent/Min Festnetzpreis, ggf. abweichende Mobilfunktarife






Kontaktadresse:

Deutsche Sarkom-Stiftung
Gemeinnützige Stiftung


Caspar-Bender-Weg 31
61200 Wölfersheim (Södel)
Deutschland


Patienten-Helpline: 0700-4884-0700*


**max. 14 Cent/Min Festnetzpreis, ggf. abweichende Mobilfunktarife*

 patienten-hilfe@sarkome.de

 www.sarkome.de

 Facebook: @sarkomstiftung

 Twitter: @sarkomstiftung

 Instagram: @sarkome.de

**Jede noch so kleine Spende hilft uns, Leben zu verändern:
Die Leben einzelner oder vieler Sarkom-/GIST-Patienten.**

Spenden-Konto: Deutsche Sarkom-Stiftung
Volksbank Mittelhessen
IBAN: DE51 5139 0000 0073 1063 11
BIC: VBMHDE5F

**Unter www.sarkome.de finden Sie viele Anregungen zum
„Mithelfen & Mitfördern“**

Diese Broschüre wurde überreicht durch: