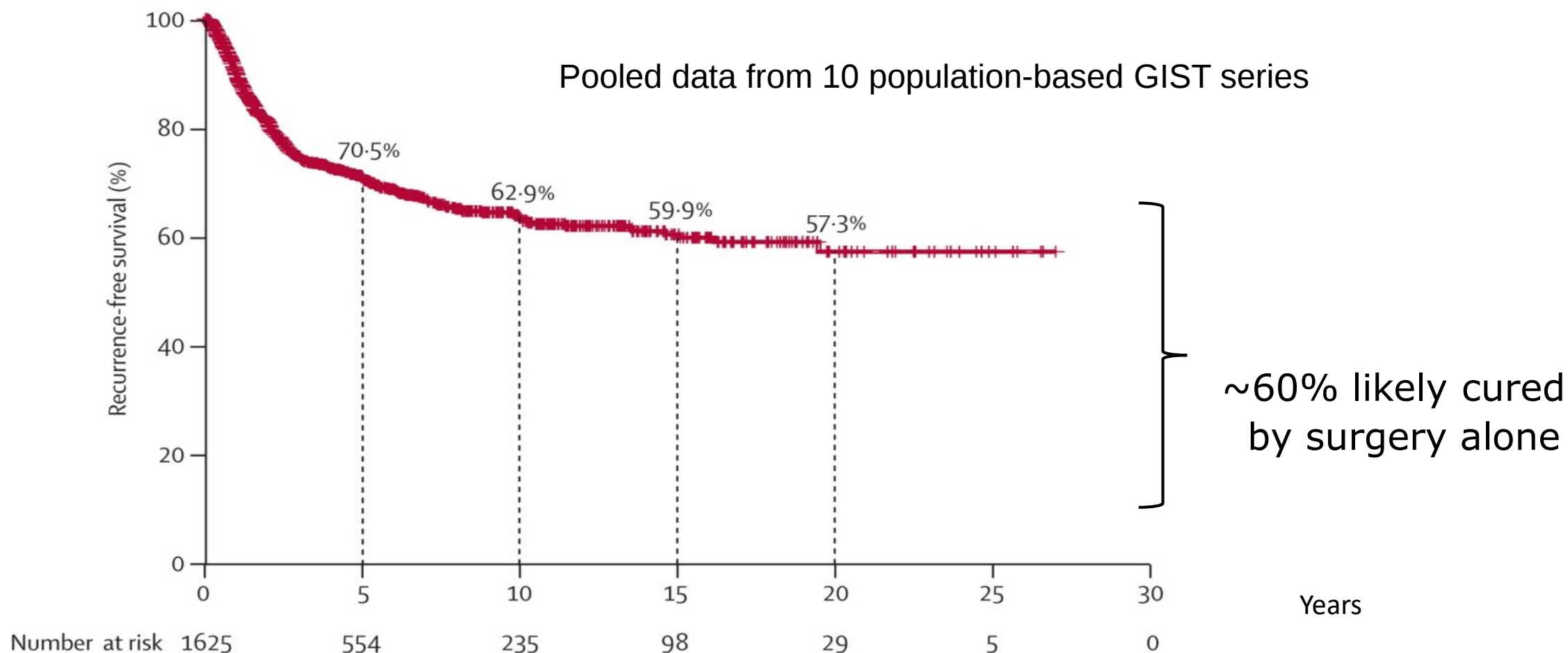


Adjuvante Therapie mit Imatinib bei GIST

1. TriNationales GIST-Patienten-Forum der Deutschen Sarkom-Stiftung

Medizinische Klinik III & SarkUM, LMU Klinikum
26.03.2021 | Lars H. Lindner



GIST**Rezidivrisiko nach alleiniger Operation**

GIST

AFIP Risikoklassifikation

Tumor parameters			% of patients with progressive disease during long-term FU and characterization of risk for metastasis			
Group	Size in cm	Mitotic rate	Gastric	Jejunal & ileal	Duodenal	Rectal
1	≤ 2	≤ 5 per 50 HPFs	0 none	0 none	0 none	0 none
2	> 2 ≤ 5	≤ 5 per 50 HPFs	1,9 very low	4,3 low	8,3 low	8,5 low
3a	> 5 ≤ 10	≤ 5 per 50 HPFs	3,6 low	24 moderate		
3b	> 10	≤ 5 per 50 HPFs	12 moderate	52 high	34 high †	57 high †
4	≤ 2	> 5 per 50 HPFs	0 †	50 †	5	54 high
5	> 2 ≤ 5	> 5 per 50 HPFs	16 moderate	73 high	50 high	52 high
6a	> 5 ≤ 10	> 5 per 50 HPFs	55 high	85 high		
6b	> 10	> 5 per 50 HPFs	86 high	90 high	86 high	71 high †

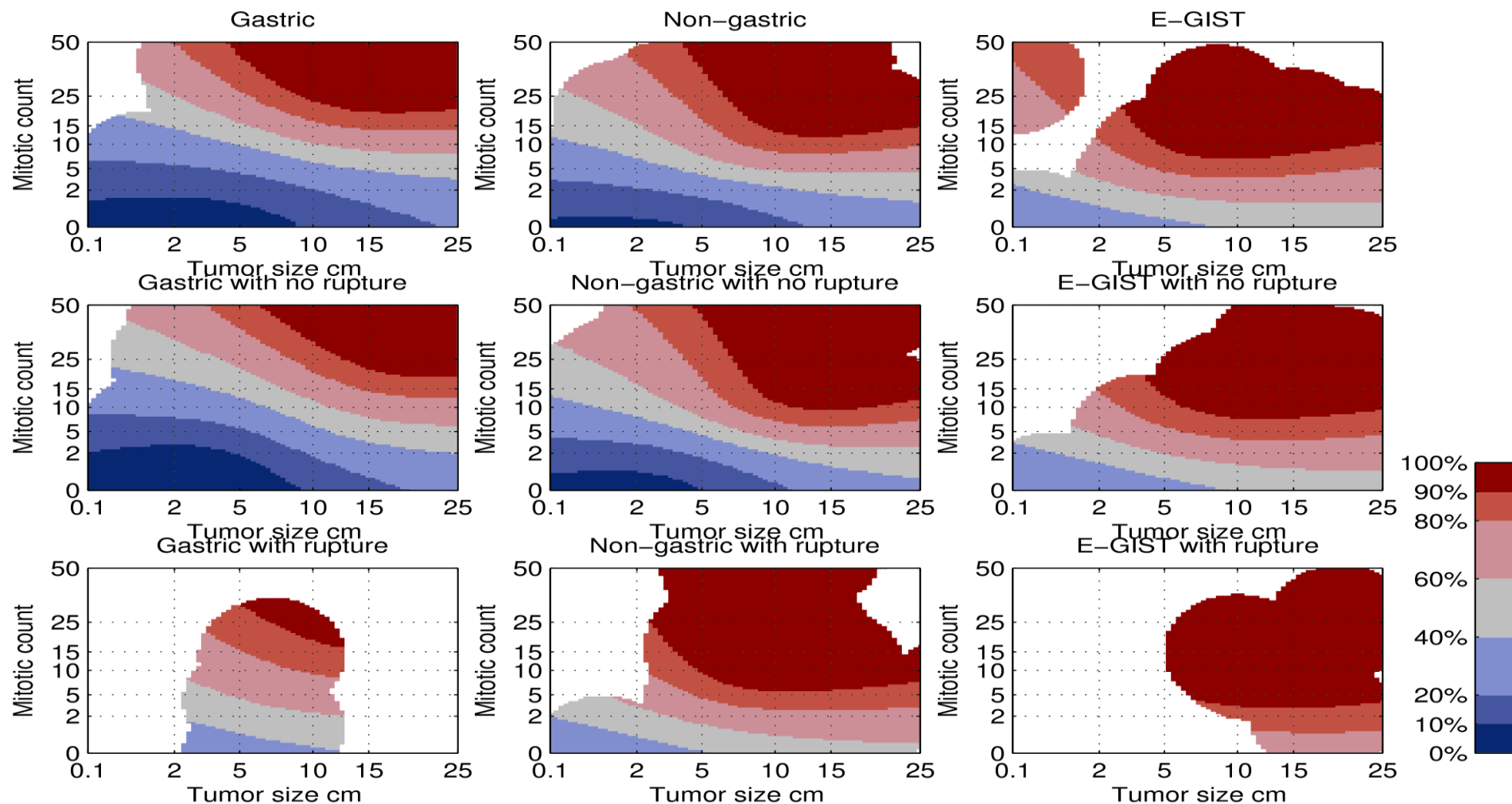
GIST

"HEAT-Maps"

Rupture ?

No rupture

Rupture present

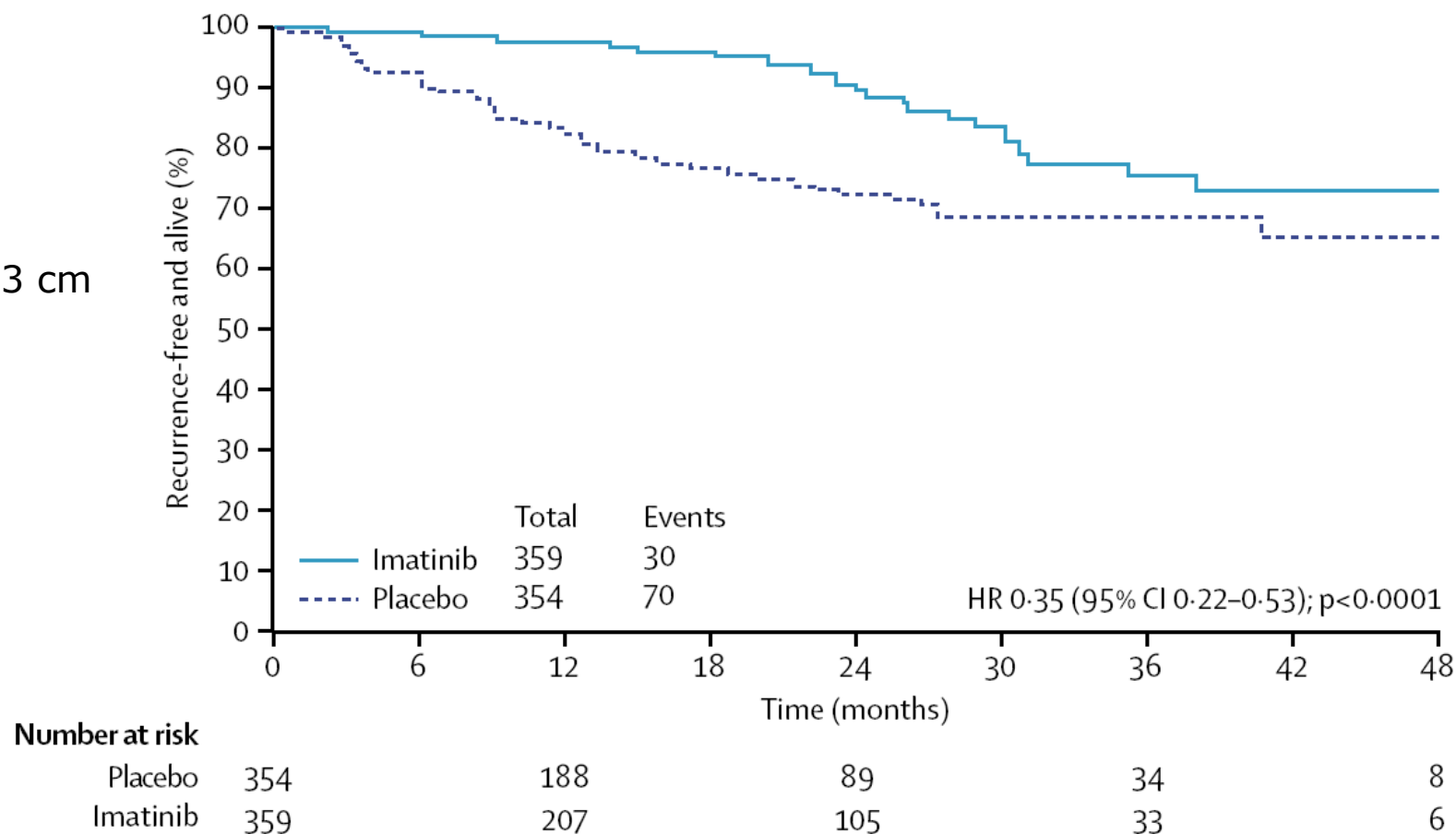


Z9001 (1 Jahr Imatinib adjuvant)

Rezidivfreies Überleben

N=713

R0
Größe > 3 cm
KIT pos.



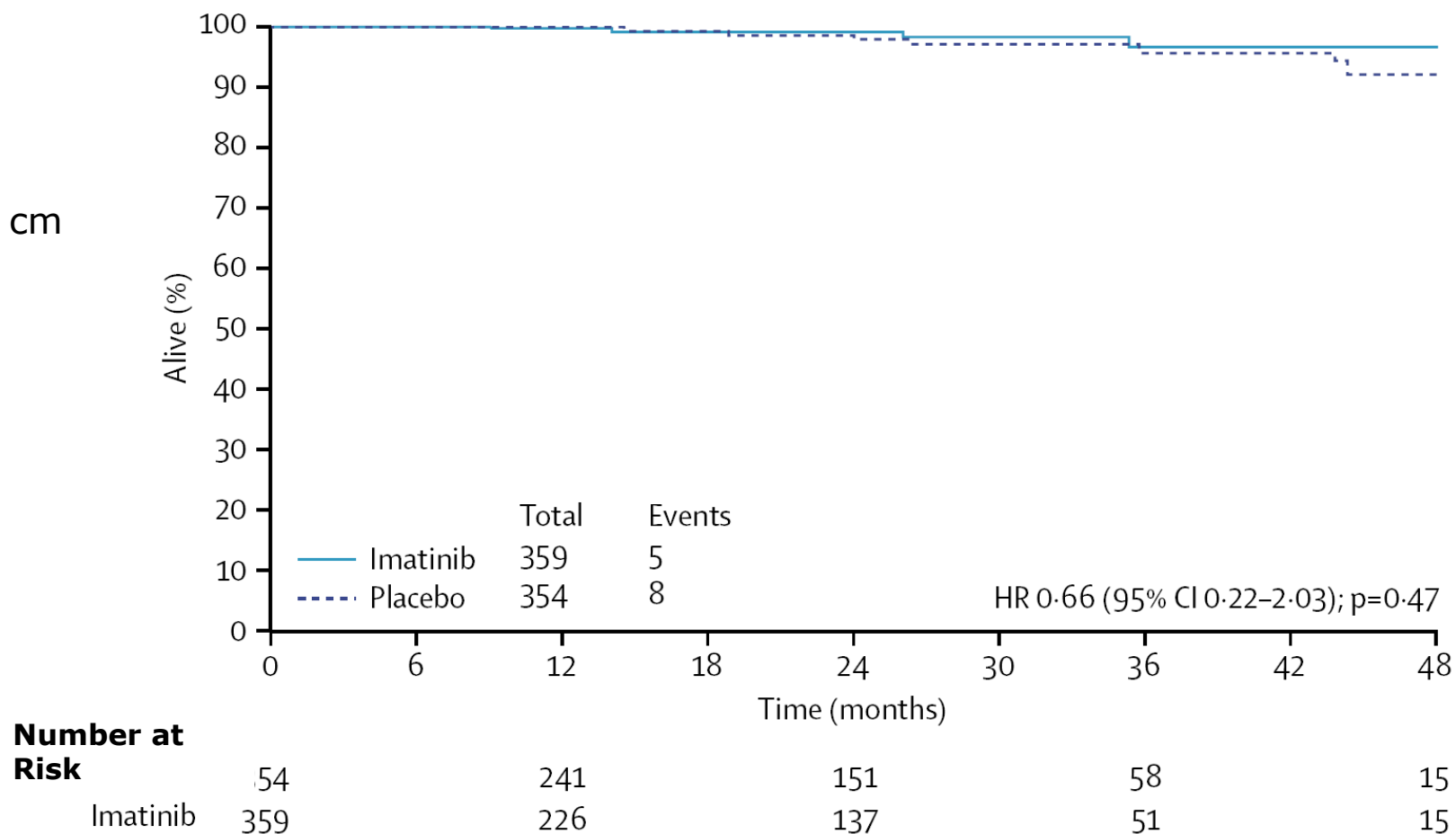
Zulassung USA / EMA

Z9001 (1 Jahr Imatinib adjuvant vs. Placebo)

Gesamtüberleben

N=713

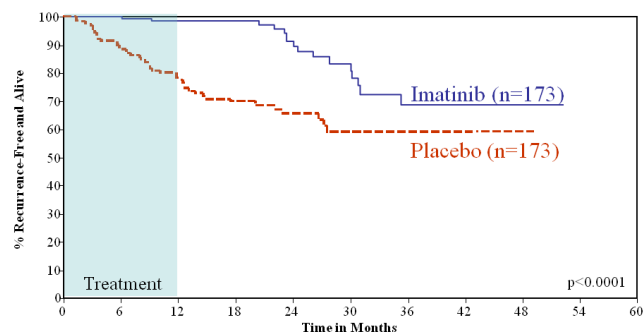
R0
Größe > 3 cm
KIT pos.



GIST

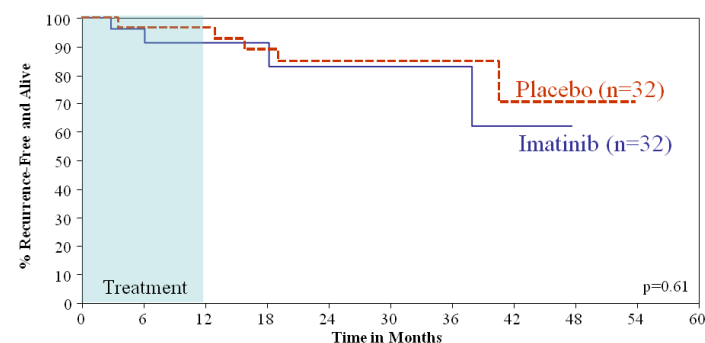
Einfluss des Mutationsstatus auf die adjuvante Therapie mit Imatinib

RFS for Exon 11

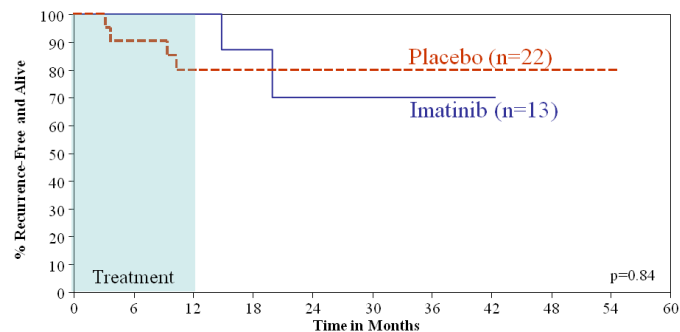


Corless CL et al. JCO 2010; 28(15s): suppl; abstract 10006.

RFS for Wildtype

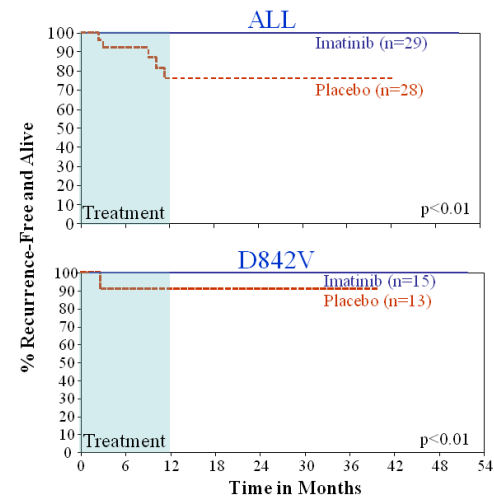


RFS for Exon 9



Corless CL et al. JCO 2010; 28(15s): suppl; abstract 10006.

RFS for PDGFRA



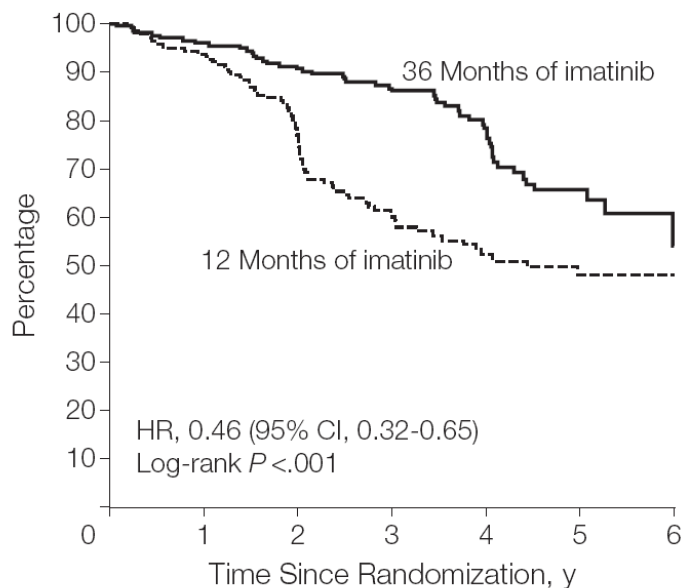
Corless CL et al. JCO 2010; 28(15s): suppl; abstract 10006.

1 Jahr vs. 3 Jahre Imatinib

SSGXVIII/AIO

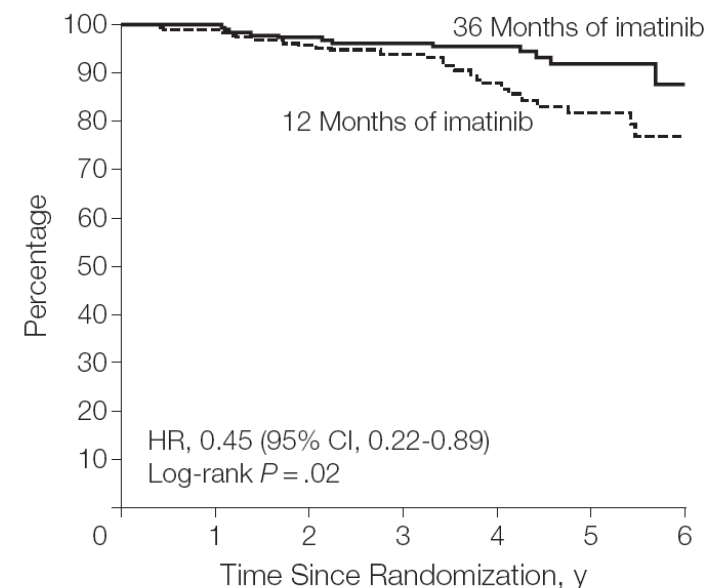
N=400

A Recurrence-free survival: intention-to-treat population



No. of patients							
36 Months of imatinib	198	184	173	133	82	39	8
12 Months of imatinib	199	177	137	88	49	27	10

C Overall survival: intention-to-treat population

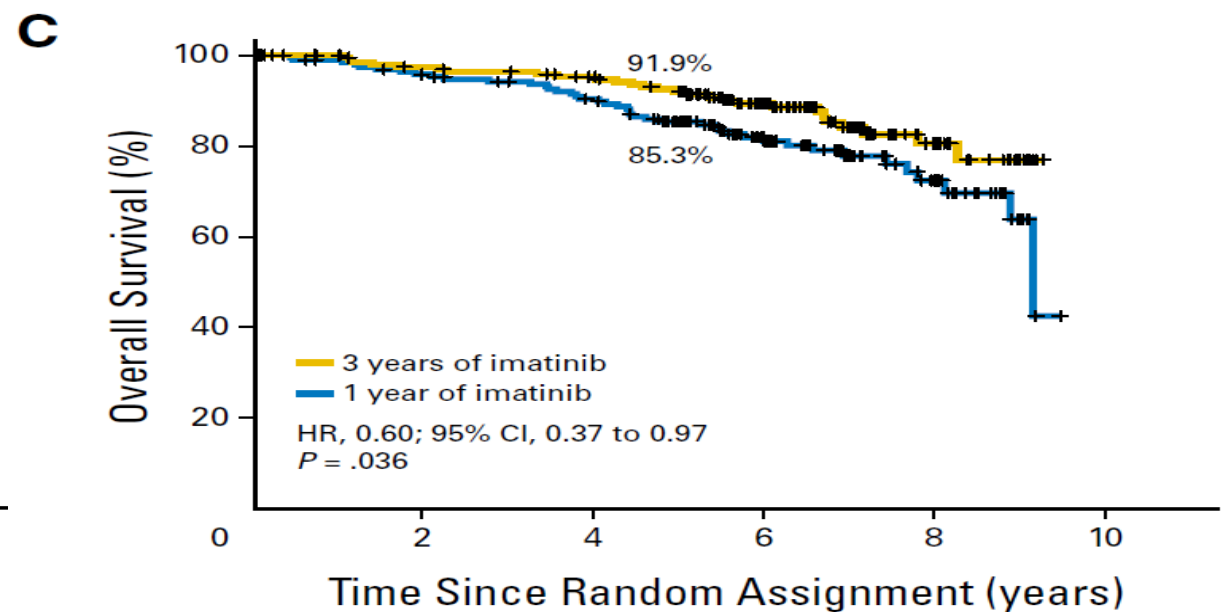
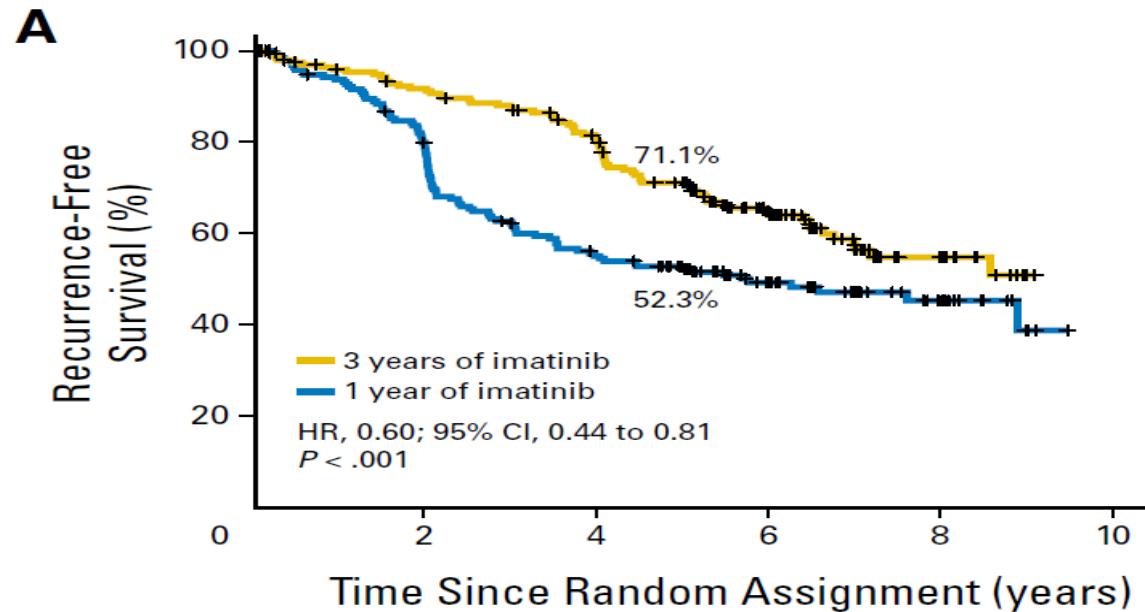


No. of patients							
36 Months of imatinib	198	192	184	152	100	56	13
12 Months of imatinib	199	188	176	140	87	46	20

Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial

7.5 Jahre Follow Up

Heikki Joensuu, Mikael Eriksson, Kirsten Sundby Hall, Annette Reichardt, Jörg T. Hartmann, Daniel Pink, Giuliano Ramadori, Peter Hohenberger, Salah-Eddin Al-Batran, Marcus Schlemmer, Sebastian Bauer, Eva Wardelmann, Bengt Nilsson, Harri Sihto, Petri Bono, Raija Kallio, Jouni Junnila, Thor Alvegård, and Peter Reichardt



2 Jahre Imatinib vs. Placebo EORTC

VOLUME 33 • NUMBER 36 • DECEMBER 20 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

N=908

Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas

Paolo G. Casali, Axel Le Cesne, Andres Poveda Velasco, Dusan Kotasek, Piotr Rutkowski, Peter Hohenberger, Elena Fumagalli, Ian R. Judson, Antoine Italiano, Hans Gelderblom, Antoine Adenis, Jörg T. Hartmann, Florence Duffaud, David Goldstein, Javier M. Broto, Alessandro Gronchi, Angelo P. Dei Tos, Sandrine Marnéaud, Winette T.A. van der Graaf, John R. Zalberg, Saskia Litière, and Jean-Yves Blay

Patienten mit A) intermediärem oder B) hohem Risiko

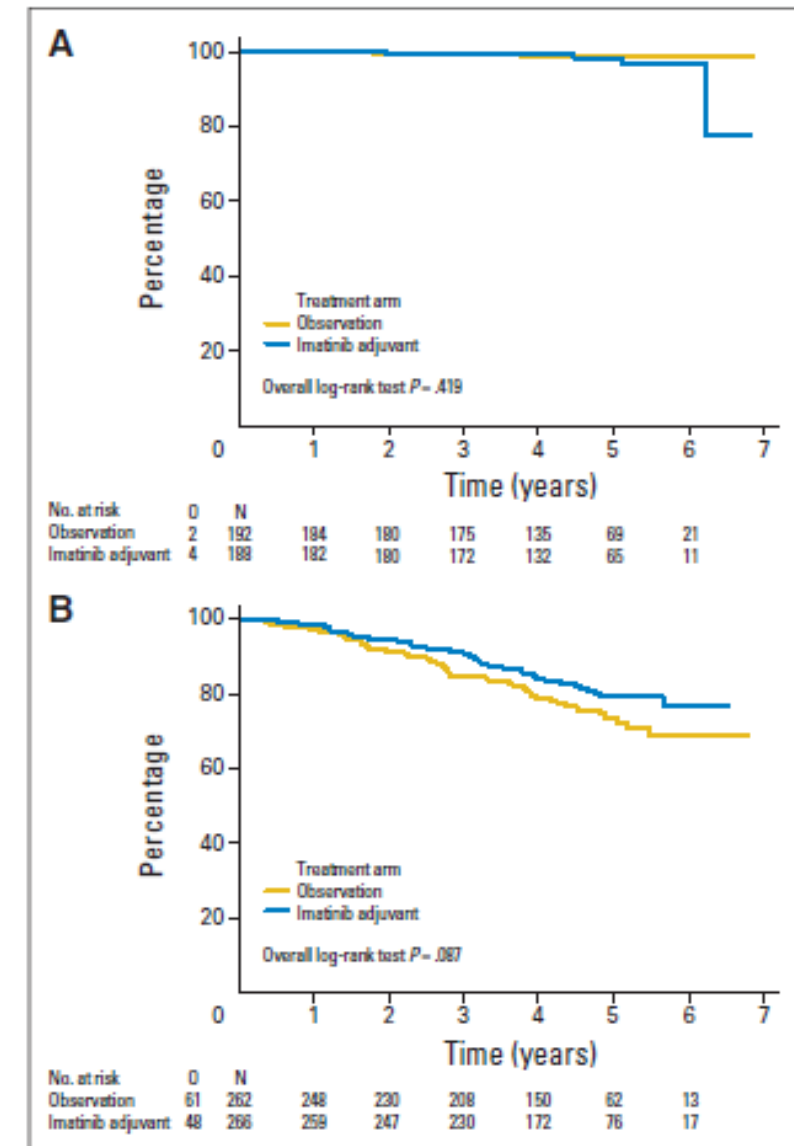


Fig 3. Imatinib monotherapy failure-free survival in (A) intermediate- and (B) high-risk patients, classified according to 2002 National Institutes of Health classification. N, number of patients; O, number of observed events.

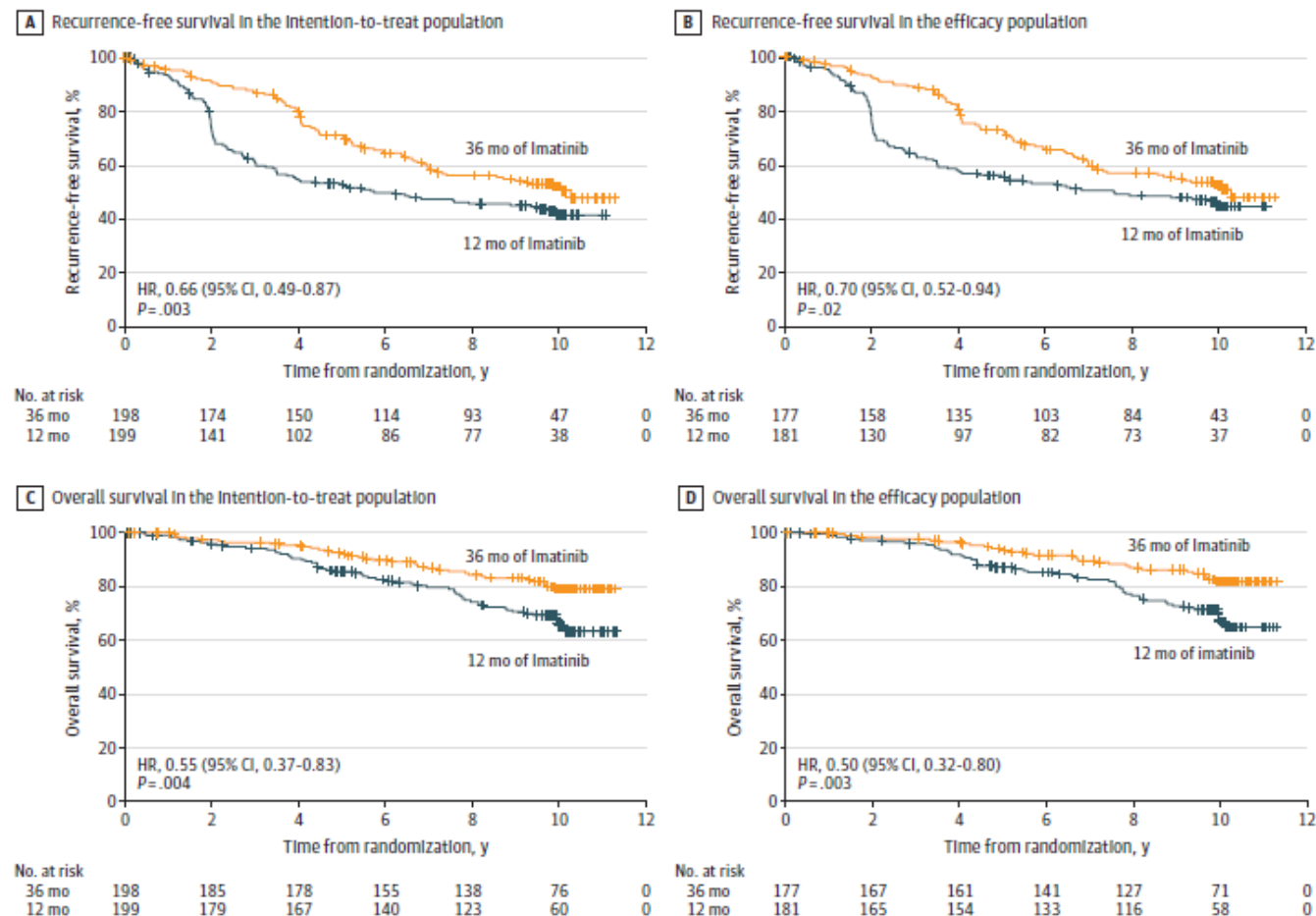
JAMA Oncology | Original Investigation

Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors

An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up

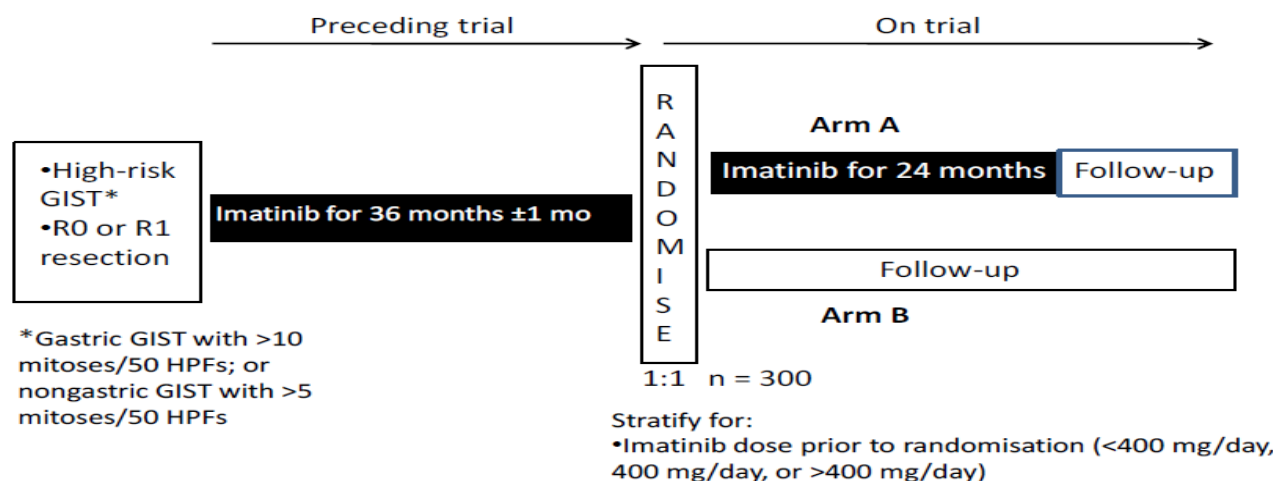
Heikki Joensuu, MD; Mikael Eriksson, MD; Kirsten Sundby Hall, MD; Annette Reichardt, MD; Barbara Hermes, MD; Jochen Schütte, MD; Silke Cameron, MD; Peter Hohenberger, MD; Philipp J. Jost, MD; Salah-Eddin Al-Batran, MD; Lars H. Lindner, MD; Sebastian Bauer, MD; Eva Wardelmann, MD; Bengt Nilsson, MD; Raija Kallio, MD; Panu Jaakkola, MD; Jouni Junnila, MSc; Thor Alvegård, MD; Peter Reichardt, MD

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Survival Outcomes



Three versus five years of adjuvant imatinib as treatment of patients with operable GIST with a high risk for recurrence: A randomised phase III study

Trial design



NUMBER OF PATIENTS	300 patients to be randomised in 1:1 ratio, 150 to imatinib for further 24 months and 150 to stop imatinib.
RANDOMISATION	Central randomisation. At randomisation, the patients are stratified by the imatinib dose preceding randomisation (< 400 mg/day, 400 mg/day, or >400 mg/day). The centres will keep a log of patients who received the informed consent.

Adjuvante Therapie bei GIST

Standard

- Durchführung der Risikoklassifikation
- Imatinib 400 mg für 3 Jahre bei hohem Rezidivrisiko
- Keine adjuvante Therapie bei Niedrigrisiko
- Mutationsanalyse obligatorisch
- Keine adjuvante Therapie bei Mutation in PDGFRA Exon 18 D842V
- Keine adjuvante Therapie bei KIT/PDGFRA Wildtyp

Imatinib

Arzneimittelinteraktionen

- Imatinib wird hepatisch über CYP3A4-Enzyme metabolisiert und ist ein Hemmstoff von CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5
- Verminderte Metabolisierung durch: Makrolidantibiotika, Azolantimykotika
- Verstärkte Metabolisierung durch: Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarabzepin), Dexamethason, Johanniskraut, Rifampicin, etc.
- Beeinflussung der Plasmaspiegel von: Cyclosporin, Statinen, Levothyroxin, Metoprolol, Cumarin-Derivate
- Generelle Empfehlung: Meiden von CYP3A4 hemmenden Lebensmitteln wie z.B. Grapefruitsaft

Imatinib (Glivec®)

Nebenwirkungsprofil

Die häufigsten Nebenwirkungen¹

- | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|--|----------------------|
| ■ Abdominalschmerzen | ■ Dyspepsie | ■ Muskelspasmen/
Muskelkrämpfe | ■ Neutrozytopenie |
| ■ Anämie | ■ Erbrechen | ■ Muskel- und Gelenk-
schmerzen einschließ-
lich Myalgie | ■ Periorbitale Ödeme |
| ■ Arthralgie | ■ Flüssigkeitsretention | ■ Müdigkeit | ■ Periphere Ödeme |
| ■ Dermatitis/Ekzem/
Hautausschläge | ■ Gewichtszunahme | | ■ Thrombozytopenie |
| ■ Diarrhoe | ■ Knochenschmerzen | | ■ Übelkeit |
| | ■ Kopfschmerzen | | |

- Die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen ist von der Dosierung und dem Stadium der Erkrankung abhängig.¹
- Nebenwirkungen führen bei nur 4 % der Patienten aufgrund von Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen zu einer Therapie-Unterbrechung.

Die meisten Nebenwirkungen sind kontrollier- und behandelbar.²

¹ GLIVEC® Fachinformation, Oktober 2013.

² Guilhot F et al. The Oncologist 2004; 9: 271-81.

Vielen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit!

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an Prof. Dr. med. Lars H. Lindner

E-Mail: lars.lindner@med.uni-muenchen.de

Tel.: +49 89 4400-74768