

Österreichisches GIST-Register

Registrierung von Patienten mit
Gastro-Intestinalen-Stroma-Tumoren
In Österreich

Protokoll Version 2

Österreichisches GIST-Register

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Studiendesign
3. Untersuchungen
4. Einschlusskriterien
5. Ausschlusskriterien
6. Gründe für das Ausscheiden aus dem Österreichischen GIST-Registers
7. Patienteninformation und Einwilligung
8. Statistische Methoden
9. Protokollamendments und andere Änderungen
10. Dateneigentum und Veröffentlichungen
11. Literaturangaben
12. Mitarbeiter

GIST-Register

Das österreichische GIST-Register hat sich zum Ziel gesetzt, von verschiedenen Krankenhausabteilungen, die Patienten mit GIST operieren, medikamentöse Therapien verabreichen oder deren Gewebe untersuchen, retrospektive und prospektive Daten zu sammeln und in Statistiken aufzubereiten. Diese Auswertungen werden allen teilnehmenden Zentren zur Verfügung gestellt. Die medizinische Datenbank soll dazu beitragen, eine epidemiologische Datenbasis zu erstellen und mehr Informationen über diese seltene Erkrankung zu sammeln um künftig immer bessere Behandlungserfolge zu erzielen.

Daten dieser seltenen Tumorerkrankung sind besonders wertvoll, denn sie helfen aktuelle und entstehende Behandlungsmuster zu erfassen und Empfehlungen zur besten klinischen Praxis anzusprechen. Die Behandlung von GIST ist komplex und hat sich seit Zulassung von Imatinib für metastasierenden GIST schnell weiterentwickelt. Da inzwischen eine gezielte Therapie und neue Mittel verfügbar werden, werden sich die therapeutischen Möglichkeiten in Zukunft noch weiter entwickeln.

Zudem wird durch eine zentrale Erfassung und Auswertung der Daten ein wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung in der fächerübergreifenden Behandlung geschaffen.

1. Einleitung

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind bösartige Weichteiltumore im Magen-Darm-Trakt, die erst seit einigen Jahren eindeutig klassifiziert werden können. Da KIT-Expression anfangs nicht anerkannt war und GIST früher oft falsch klassifiziert wurden, gibt es keine genauen Daten über die Prävalenz und Inzidenz von GIST. In einer bevölkerungsgestützten Studie von Nilsson et al. wurde anhand von 1,3 – 1,6 Millionen Aufzeichnungen aller Patienten (1460) mit einer möglichen GIST-Diagnose in Westschweden zwischen 1983 und 2000 die jährliche Inzidenz von GIST auf 14,5 pro Million, die Prävalenz aller GIST-Risikogruppen auf 129 pro Million und die Prävalenz von offensichtlich bösartigem GIST oder von Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv auf 31 pro Million geschätzt¹.

Bis zum Jahr 2000 bestand die einzige Behandlungsmöglichkeit dieser seltenen Tumorerkrankung in der chirurgischen Resektion. Da sich diese Tumoren als äußerst resistent gegen Chemotherapie oder Bestrahlung erwiesen haben, war die Behandlung bisher sehr problematisch. Im Jahr 1998 wurde in Japan festgestellt, dass GIST Mutationen im c-KIT (90 %) und PDGF-Rezeptor (4 %) aufweisen². Diese Mutationen sind nun ein Angriffspunkt einer gezielten Therapie. Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib führt zu einer kompetitiven und selektiven Blockade der ATP-Bindungsstelle unspezifischer Tyrosinkinasen des c-KIT und PDGF-Rezeptors. Wie mittlerweile im Rahmen mehrerer internationaler Studien an über 1500 Patienten gezeigt werden konnte, führt die orale Applikation von 400 mg bis 800 mg Imatinib bei etwa der Hälfte der Patienten zu einer kompletten oder partiellen Remission. Bei einem weiteren Drittel der Patienten konnte zudem eine anhaltende

Tumorstabilisierung erreicht werden. Dabei scheint die Ansprechwahrscheinlichkeit von Imatinib stark von der genetischen Lokalisation der c-KIT-Mutation abhängig zu sein. So zeigten Patienten mit einer Mutation in Exon-11 ein signifikant höheres Ansprechen (85 %) als Patienten mit Exon-9 Mutationen (46 %) ³. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass neben primären Resistenzen auch sekundär erworbene Resistenzen auftreten. Optionen diesem therapeutischen Dilemma zu begegnen, bietet die Anwendung neuer TKIs (Sunitinib, Nilotinib).

Die Prognose war bei Patienten mit metastasierendem GIST und bei Patienten mit GIST-Rezidiv nach einer primären Resektion vor Einführung von Imatinib extrem schlecht. Die mediane Überlebenszeit reichte im Allgemeinen von 6 Monaten bis 18 Monate ⁴. Seitdem es eine Behandlung für GIST gibt, liegt das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen GIST nach 2 Jahren bei ca. 72 % ⁵. Die 5-Jahres-Überlebensrate reicht von 50 % bis 65 % nach vollständiger Resektion eines lokalisiertem primären GIST und sinkt bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und vollständiger chirurgischer Resektion auf ca. 35 %. Bei etwa 40 % bis 90 % aller chirurgischen GIST kommt es anschließend zu einem postoperativen Rezidiv oder zu Metastasen ⁴. Die chirurgische Resektion ist die primäre Wahlbehandlung für alle lokalisierten GIST und hat zum Ziel, den Tumor vollständig zu entfernen. Wenn eine vollständige Resektion möglich ist, kommt es in ca. 10 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren zu einem lokalen Rezidiv. Metastasen treten bei ca. 15 % auf. Gleichzeitiges Auftreten von lokalem Rezidiv und Metastasen entstanden bei 55 %. In bis zu 40 % der Fälle ist eine vollständige Resektion nicht möglich ⁵.

2. Studiendesign

Dieses multizentrische österreichische GIST-Register sammelt retrospektive und prospektive Daten von Patienten, die die Kriterien einer GIST-Diagnose erfüllen. Es stellt keine Prüfmedikation bereit und schreibt auch keine Prüfmedikation vor. Die Behandlung der Patienten liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Um die Möglichkeit von Verzerrungen durch die Zentren zu minimieren, erklären sich die teilnehmenden Zentren einverstanden, die Einwilligung für die Teilnahme aller Patienten die im Zentrum gesehen werden, einzuholen und sie sequentiell aufzunehmen.

Es gibt keine vorgeschriebenen Visiten in diesem Register. Für jeden aufgenommenen Patienten werden mindestens zwei Datensammlungen pro Jahr in Abständen von 6 Monaten durchgeführt, um einen laufenden Datenstrom sicherzustellen. Die Daten werden aus den Krankenakten der Patienten durch ein ernanntes Studienpersonal erhoben.

Erfragt werden demographische Daten des Patienten, Tumoranamnese, Daten über die Histopathologie inkl. Mutationsstatus des Tumors, neoadjuvante Therapie und dessen Ansprechen, durchgeführte chirurgische Interventionen, adjuvante medikamentöse Therapie und Bewertung des Ansprechens, Behandlungsänderungen und radiologische Methoden die zur Bewertung des Ansprechens verwendet wurden. Die Daten werden in 6-monatlichen Intervallen aktualisiert.

3. Untersuchungen

In dieser Datenbank wird die klinische Wirksamkeit der durchgeführten medizinischen Behandlung unter realen Bedingungen untersucht.

- Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben vom Zeitpunkt der Diagnose werden ausgewertet und die Mediane des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens werden geschätzt.
- Das Ansprechen des Tumors wird bewertet (Befundbesserung, stable disease, Progression).
- Die Behandlungsdauer, Dosisänderung, neoadjuvante Therapie, Zeitpunkt der Operation, Zeit von der Operation bis zur Behandlung, Gründe für die Dosisänderung bzw. des Behandlungsregims.
- Todesursache

4. Einschlusskriterien

- Einwilligungserklärung liegt vor (bei Minderjährigen muss, sofern erforderlich, die Einwilligung und Zustimmung der Eltern vorliegen).
- Erstdiagnosestellung ab Jahr 2000

5. Ausschlusskriterium

- Wenn es nach Meinung des Prüfarztes unwahrscheinlich ist, dass für diesen Patienten Informationen zur Verlaufskontrolle gesammelt werden können, weil dieser nicht verfügbar ist.

6. Gründe für das Ausscheiden aus dem Österreichischen GIST-Register

- Tod
- Verlaufskontrollen im Zentrum nicht mehr möglich
- Patient nimmt an einer anderen Studie teil, die die gleichzeitige Teilnahme am Österreichischen GIST-Register ausschließt.

7. Patienteninformation und Einwilligung

Im Rahmen eines Aufklärungsgespräches mit dem Prüfarzt werden die Patienten über den Zweck und den Ablauf der Registerstudie sowie den Umgang mit den erhobenen Daten aufgeklärt. Der Arzt geht weiterhin auf alle Fragen des Patienten ein und weist ihn auf die Freiwilligkeit und jederzeitige Widerruflichkeit der Teilnahme hin. Dem Patienten wird genügend Zeit eingeräumt, um alle Informationen noch einmal zu überdenken und eine Entscheidung zu treffen. Entscheiden sich die Patienten zur Teilnahme, werden sie gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben und zu datieren. Die Patienten erhalten eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Eine weitere Ausfertigung wird beim Prüfarzt aufbewahrt. Minderjährigen

muss zusätzlich die schriftliche Einwilligung des Erziehungsberechtigten nach entsprechender Aufklärung vorliegen.

8. Statistische Methoden

Demographische und klinische Parameter werden für die deskriptiven statistischen Analysen relevanter Variablen tabellarisch erfasst. Angesichts des deskriptiven Charakters dieses Registers und des Fehlens einer spezifischen Testhypothese, erfolgt keine formale Berechnung des Stichprobenumfangs. Die Daten werden in Hinblick auf demographische und Ausgangsmerkmale, diagnostische und Verlaufskontrollvariablen, Krankheitsstadium Behandlungsmuster, Dosisoptimierung und Wirksamkeit zusammengefasst. Zwischendatenanalysen sind ca. alle 12 Monate geplant und laufende Datentrends werden während der gesamten Dauer des Registers beschrieben und zusammengefasst.

- Dosis/Dosisänderungen, die Gründe für die Änderung der Dosis bzw. des Behandlungsregims, Zeit seit der Operation und Behandlungsdauer, Operationsart, Diagnosestellung werden zusammengefasst.
- Das Ansprechen des Tumors wird zusammengefasst.
- Die Inzidenz von Rezidiven, Krankheitsprogression, Tod und die Gesamtzahl dieser Inzidenzen werden berechnet.
- Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben werden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und Datenzensuren werden für Patienten aufgenommen, die aus dem Register ausscheiden.

- Deskriptive Kennzahlen werden für die relevanten Merkmale über die in Frage kommende Diagnose und die Behandlung, die Durchführung von primären und sekundären Genmutationsanalysen bereitgestellt.
- Jedes Resultat wird für alle Patienten und nach bestimmten Untergruppen zusammengefasst.

9. Protokollamendments und andere Änderungen

Alle Änderungen des Protokolls erfolgen in Form eines Amendments.

10. Dateneigentum und Veröffentlichungen

Der Prüfer und die verantwortlichen Mitarbeiter sind die alleinigen Eigentümer aller Daten, Ergebnissen, Berichte und aller gesammelten Informationen und haben die vollen Rechte zur Veröffentlichung auf Basis von Daten aus diesem Register.

Zwischenanalysen sind mindestens einmal pro Jahr geplant und jede formale Präsentation oder Publikation von Daten aus dieser Studie gilt als gemeinsame Veröffentlichung des Arztes bzw. der Ärzte und den relevanten Mitarbeitern. Publikationen basieren auf Daten von allen Zentren, die wie im Protokoll vorgeschrieben analysiert wurden. Die Prüfarzte erklären sich einverstanden, vor der globalen Veröffentlichung keine Daten von einem Zentrum oder einer kleinen Gruppe von Zentren zu präsentieren, es sei denn, dies wurde formell von allen Prüfarzten vereinbart.

11. Literaturangaben

1. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era, a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103(4):821-29
2. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
3. Debiec-Rychter , M et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2006; 1093-1103.
4. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Annals of Surgical Oncology* 2004 11(5):465-475
5. Technology Assessment, Report on the relative efficacy of oral cancer therapy of oral cancer therapy for Medicaid Beneficiaries versus currently covered therapy: Part 2, Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): October 19, 2005:5
6. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology practices. International Society for Pharmacoepidemiology Revised August 2004.

12. Mitarbeiter

Univ.Doz.Dr. Thomas Kühr, PMPH

Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH

Abteilung für Innere Medizin IV

Schwerpunkte Hämatologie und Internistische Onkologie

Nephrologie und Dialyse

Palliativmedizin und Remobilisation/Nachsorge

Grieskirchnerstraße 42

4600 Wels

Dr. Gudrun Piringer

Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH

Abteilung für Innere Medizin IV

Schwerpunkte Hämatologie und Internistische Onkologie

Nephrologie und Dialyse

Palliativmedizin und Remobilisation/Nachsorge

Grieskirchnerstraße 42

4600 Wels