



Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Autor:
PD Dr. Peter Reichardt, Berlin

Hintergrund

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind insgesamt seltene Tumoren, die im gesamten Magen-Darm-Trakt auftreten können und zur Gruppe der Weichteilsarkome gehören. Für resektable GIST stellt die vollständige chirurgische Resektion die primäre und einzig kurative Standardtherapie dar. Bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko kann durch eine adjuvante Therapie mit Imatinib mit einer Behandlungsdauer von 3 Jahren als derzeitiger Standard das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden. Eine Mutationsanalyse ist obligat, insbesondere zur Wahl der richtigen Dosierung und um Patienten mit einer Imatinib-insensitiven Mutation zu identifizieren, die nicht adjuvant behandelt werden sollen. Bei fortgeschrittenen GIST ist Imatinib in einer Dosis von 400 mg pro Tag als Therapie der Wahl etabliert. Bei einer c-KIT-Mutation

in Exon 9 liegt eine niedrigere Imatinib-Sensitivität vor, welche durch eine höhere Dosis überwunden werden kann. Aus diesem Grund sollen Patienten mit Exon-9-Mutation mit 800 mg Imatinib pro Tag behandelt werden. Bei Auftreten einer Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit ist die Therapie mit Sunitinib der empfohlene Zweitlinienstandard. Mit Regorafenib steht eine wirksame Drittlinietherapie zur Verfügung. Weitere mögliche Therapiekonzepte sind Imatinib-Rechallenge und „Treatment beyond progression“ sowie die Teilnahme an Studien mit neuen Wirksubstanzen jenseits der Zulassung.

Epidemiologie

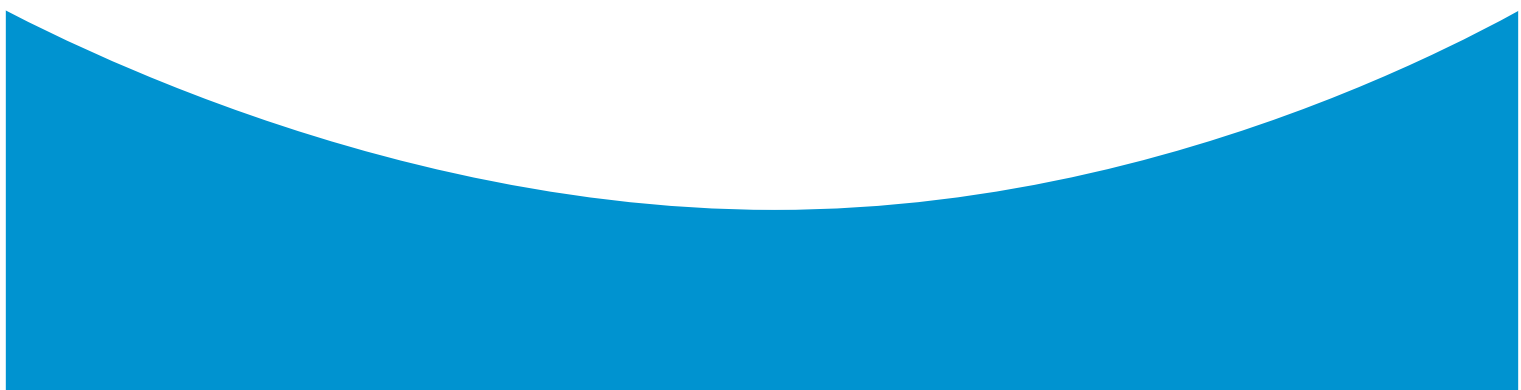
GIST gehören zur Gruppe der Weichteilsarkome und sind die am häufigsten vorkommenden mesenchymalen Tumoren im Gastrointestinaltrakt.^{1,2} Sie machen ca. 5 % aller Sarkome aus und zählen mit einer jährlichen Inzidenz in Europa von etwa 15 pro 1 Mio. Einwohner zu den seltenen Tumoren.² Die therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre haben die Prognose erheblich verbessert, sodass sich in Deutschland eine Prävalenz von etwa 10 000 GIST-Patienten ergibt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55 und 65 Jahren mit nahezu ausgewogener Geschlechtsverteilung.² GIST im Kindesalter sind mit 1–2 % äußerst selten und werden als eine eigenständige Entität definiert, die einige Besonderheiten gegenüber den klassischen GIST aufweist.¹

GIST treten fast immer sporadisch auf. In Einzelfällen liegt ein familiäres GIST-Syndrom (Keimbahnmutation im c-KIT- oder PDGFRA-Gen) vor oder eine hereditäre Prädisposition im Rahmen komplexer Syndrome, wie dem Carney-Syndrom (Trias: gastrale GIST, Paragangliome, pulmonale Chordome), dem Carney-Stratakis-Syndrom (Paragangliome und gastrale GIST) oder der Neurofibromatose Typ 1 (NF1, auch Morbus Recklinghausen; bevorzugt kleine, multifokale GIST im Dünndarm).²

Pathogenese, Histopathologie und Tumorbilogie

Je nach Lokalisation des Primärtumors kommen endoskopische Verfahren wie Ösophagogastroduodenoskopie oder Koloskopie mit Entnahme von Biopsien zum Einsatz sowie die Kapselendoskopie bei Verdacht auf einen Dünndarmtumor. Zur weiterführenden endoskopischen Diagnostik erlaubt die Endosonografie insbesondere bei kleinen, auf die Magen- oder Darmwand begrenzten GIST eine genaue Zuordnung des Tumors zu den einzelnen Wandschichten und dadurch eine endosonografisch gezielte Feinnadelpunktion.

Neben der endoskopischen bzw. endosonografischen Diagnostik sind Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) die maßgebenden bildgebenden Verfahren für Diagnostik, Staging, Operationsplanung, Verlaufskontrollen unter Therapie und Nachsorge. Bei GIST sind die RECIST-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens nicht geeignet. Sowohl der Primärtumor als auch die Metastasen zeigen unter einer wirksamen TKI-Therapie häufig zunächst Einblutungen oder zentrale zystische Degenerationen, die im CT als initiale Größenzunahme erscheinen können. Leider wird diese „Pseudoprogression“ in der RECIST-



Auswertung nicht selten als Progress fehlgedeutet und in der Folge die eigentlich wirksame Therapie vorzeitig abgebrochen. Dies führte zur Einführung der Choi-Kriterien, die neben der Größenänderung auch die Tumordichte (Hounsfield Units, HU=Graustufen im CT) berücksichtigen³ (Tab. 1). Hierbei gilt ein Ansprechen bei einer Größenreduktion von $\geq 10\%$ oder einem Dichteabfall (HU) von $\geq 15\%$. Somit werden auch größenprogrediente, aber dichteregrediente Läsionen als partielle Remission gewertet. Zudem sollte im Verlauf auf intrazystische Rezidive ohne Größenprogression als Phänomen der „Läsion in einer Läsion“ geachtet werden.

Das FDG-PET eignet sich als funktionelle Bildgebung der Glukose-Stoffwechselaktivität, als zusätzlicher Parameter zu Größe und Dichte, hervorragend zur frühen Response-Beurteilung, da ein Therapieeffekt bereits nach 24–48 Stunden dokumentiert werden kann.⁴ Das FDG-PET eignet sich aufgrund der hohen Sensitivität auch gut zur Evaluierung von frühen Rezidiven, kleinen Tumoren und Metastasen, stellt jedoch wegen der Kosten und oft eingeschränkten Verfügbarkeit in der Primärdiagnostik derzeit keinen Standard dar.

Tabelle 1: Choi-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens (modif. nach Choi H et al. J Clin Oncol 2007³).

Ansprechen	Definition
CR – Komplette Remission	Sämtliche Tumorkläsionen sind nicht mehr nachweisbar.
PR – Partielle Remission	Eine Größenabnahme $\geq 10\%$ oder eine Verminderung der Tumordichte (HU) $\geq 15\%$. Keine neuen Läsionen.
SD – Stabile Erkrankung	Erfüllt nicht Kriterien für CR, PR oder PD.
PD – Progrediente Erkrankung	Zunahme der Tumorgöße $\geq 10\%$ ohne Abnahme der Tumordichte (HU) wie für PR gefordert. Neuauftreten von Tumorkläsionen. Neue intratumorale KM-aufnehmende Knoten oder Größenzunahme bestehender intratumoraler Knoten.

HU = Hounsfield Units

Therapie

Wichtigste Voraussetzung für die optimale Versorgung von GIST-Patienten ist eine Behandlungsplanung im interdisziplinären Tumorboard aus Pathologen, Radiologen, Chirurgen,

Onkologen und ggf. Gastroenterologen, möglichst in einem Sarkomzentrum.¹

Chirurgische Therapie

Therapie der Wahl bei lokal resektablen GIST ist die sparsame, aber komplette chirurgische Entfernung (R0-Resektion).^{1,2} Bei allen GIST ab 2 cm Größe ist eine bioptische Diagnose-sicherung und vollständige Resektion anzustreben.² Bei kleineren Tumoren ≤ 2 cm kann in Einzelfällen ein beobachtendes Vorgehen in Betracht gezogen werden, da das Progressionsrisiko als äußerst gering einzustufen ist.^{1,2} Rektale GIST müssen unabhängig ihrer Größe obligat entfernt werden.^{1,2} Kleine und mittlere GIST, insbesondere im Magen, können auch laparoskopisch in erfahrenen Zentren reseziert werden; bei großen Tumoren ist aufgrund des höheren Risikos einer Tumorrup-tur die konventionelle offene Chirurgie vorzuziehen.¹ Auch präoperative Biopsien bergen bei großen und teil-

nekrotischen GIST die Gefahr einer biopsiebedingten Tumorrup-tur und intraperitonealen Tumorzellaussaat, sodass die Indikation zur endoskopischen Feinnadelpunktion im Tumor-board kritisch zu diskutieren ist. Diesbezüglich zeigte eine rezente Subgruppenanalyse der AIO/SSG-XVIII-Studie, dass das rezidivfreie Überleben bei den 47 Patienten mit CT-gesteuerter Punktion nicht nachweisbar schlechter war als bei den 393 Patienten ohne Punktion.⁵ Eine Lymphadenektomie im entsprechenden Abstromgebiet ist aufgrund der seltenen Lymphknotenmetastasierung bei GIST nicht notwendig. In der Bildgebung oder intraoperativ suspek-te Lymphknoten sind natürlich unabhängig davon zu entnehmen und histologisch zu untersuchen.²

Medikamentöse Therapie

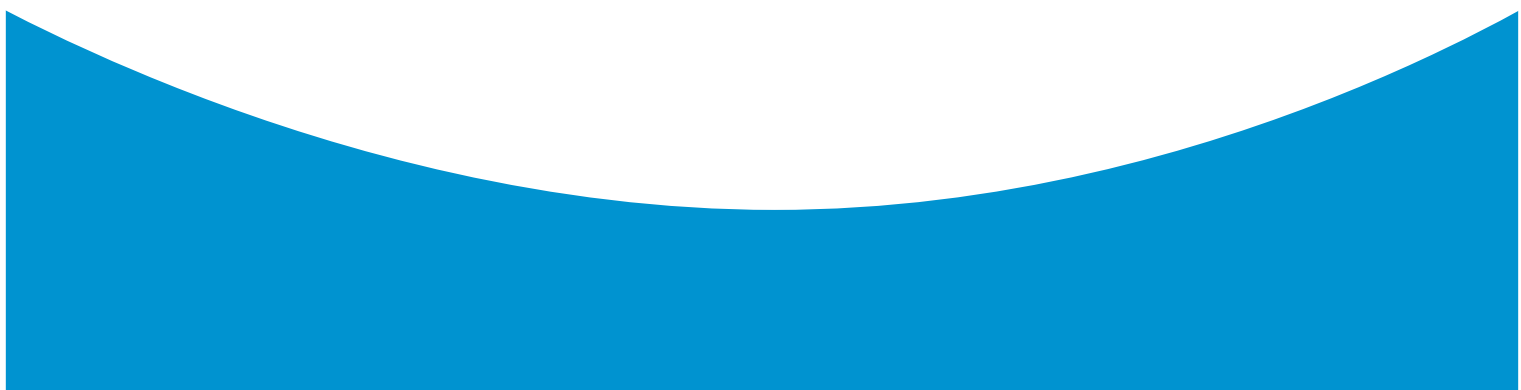
Bei GIST haben sich konventionelle zytotoxische Chemotherapien oder Strahlentherapie als weitgehend ineffektiv erwiesen. Bis zum Jahr 2000 gab es für fortgeschrittene oder metastasierte GIST keine wirksame systemische Therapie. Erst mit der Entdeckung, dass Imatinib, ein ursprünglich für die CML entwickelter synthetisch hergestellter Tyrosinkinase-

Inhibitor (TKI), neben der Aktivität von c-ABL, BCR-ABL, PDG-FRA und PDGFRB auch die Aktivität von c-KIT hemmt, gelang 2001 mit der Einführung von Imatinib als zielgerichtete Therapie der GIST schließlich der therapeutische Durchbruch. Das mediane Überleben von Patienten mit metastasierten GIST liegt heute bei mehr als 5 Jahren.

Erstlinientherapie mit Imatinib

Imatinib ist die empfohlene Therapie der Wahl in der Erstlinienbehandlung bei metastasierten GIST.^{1,2} Bereits die ersten klinischen Studien bestätigten mit objektiven Ansprechraten von 50–60 % und einer klinischen Tumorkontrolle bei über 80 % der Patienten eindrucksvoll die Wirksamkeit von Imatinib.⁶ Das mediane progressionsfreie Überleben liegt unter Imatinib bei 24 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei knapp 5 Jahren.⁷ Aktuelle Langzeitdaten aus der amerikanischen SWOG-S0033-Studie zeigen eine 10-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate von 23 %.⁸ Retrospektive Analysen aus den klinischen Studien zeigen, dass das Ansprechen in Abhängigkeit vom c-KIT-/PDGFRA-Genotyp variiert. Als besonders Imatinib-sensitiv gilt die Exon-11-Mutation, während der Wildtyp und die Exon-9-Mutation weniger sensitiv sind. So betrug das mediane OS in der S0033-Studie unter

400 mg/Tag Imatinib bei Exon-11-Mutation 66 Monate, bei Wildtyp-GIST 40 Monate und bei Exon-9-Mutation 38 Monate.⁸ Auf Grundlage der beiden großen Phase-III-Studien EORTC-62005 und S0033, die 400 mg mit 800 mg Imatinib verglichen haben, beträgt bei fortgeschrittenen GIST die Standarddosis von Imatinib 400 mg pro Tag.^{9,10} Für Patienten mit der weniger sensitiven Exon-9-Mutation wird eine Dosiserhöhung auf 800 mg/Tag empfohlen^{1,2} (Tab. 2), da dieser Genotyp gemäß einer Metaanalyse der beiden Phase-III-Studien unter der höheren Dosis eine höhere Remissionsrate und ein längeres rezidivfreies Überleben erreicht.¹¹ Zur besseren Verträglichkeit soll die Dosissteigerung auf 800 mg in mehreren Schritten erfolgen.^{1,2} Eine Therapie mit Imatinib sollte kontinuierlich bis zum Auftreten einer Progression oder Unverträglichkeit erfolgen. Eine Unterbrechung der



Therapie bei Erreichen eines Ansprechens ist zu vermeiden, da es in den meisten Fällen schon nach relativ kurzer Zeit zur Progression kommt. In der französischen BFR14-Studie erlitten 81 % der GIST-Patienten, die nach initialem Ansprechen auf Imatinib die Therapie nach einem Jahr unterbrochen hatten, einen Progress; die Hälfte bereits innerhalb von 6 Monaten

nach Imatinib-Pause.¹² Obschon die meisten dieser Patienten auf eine Imatinib-Reinduktion ansprechen, wird eine Therapieunterbrechung in der klinischen Praxis nicht empfohlen, auch nicht bei kompletter Remission oder nach vollständiger Resektion eines Resttumorgewebes.¹

Tabelle 2: Imatinib-Dosis bei Erstlinientherapie metastasierter GIST in Abhängigkeit vom primären c-KIT-/PDGFRA-Genotyp (modif. nach DGHO-Leitlinie, Stand Juni 2011²).

Genotyp/genotypische Aberrationen bei Initialtherapie	Imatinib-Dosis/Tag
c-KIT-Exon 11, 13, 17, Wildtyp	400 mg
c-KIT/PDGFRΑ-Wildtyp	400 mg
c-KIT-Exon 9	800 mg
PDGFRA-Exon 12, 14	400 mg
PDGFRA-Exon-18(D842V)-Mutation	resistent auf Imatinib

Therapieoptionen bei Progress unter Imatinib

Bei einer Tumorprogression unter TKI-Therapie ist zwischen einem lokalisierten Progress aufgrund einer fokalen Resistenz (Größenzunahme einzelner Herde, Phänomen der „Läsion in einer Läsion“ oder Neuauftreten einer Metastase) und einem generalisierten Progress aufgrund einer multifokalen Resistenz vieler oder aller Manifestationen zu unterscheiden. Die häufigste Ursache für eine Imatinib-Resistenz bei GIST sind aktivierende Sekundärmutationen im c-KIT. Zudem können auch zu niedrige Imatinib-Spiegel aufgrund einer schlechten Adhärenz oder Arzneimittelinteraktion mit einer Begleitmedikation zum Progress führen.^{1,2}

Bei fokaler Resistenz können die einzelnen Läsionen ggf. reseziert oder durch lokale Verfahren wie Radiofrequenz-

ablation oder Embolisation kurativ behandelt werden, wobei die Imatinib-Therapie nach dem Eingriff unbedingt fortgesetzt werden sollte, da der größere Teil der Tumorkläsionen weiter durch Imatinib kontrolliert wird.¹ Im Falle einer generalisierten oder nicht lokal behandelbaren Progression kann eine schrittweise Dosissteigerung von 400 mg auf 800 mg Imatinib pro Tag versucht werden.^{1,2} Bei etwa einem Drittel der Patienten kann damit eine zeitweilige Krankheitsstabilisierung erreicht werden.^{1,13} Aber nur 7 % der Patienten mit der häufigsten GIST-Mutation im c-KIT (Exon 11) profitieren von einer Steigerung der Imatinib-Dosis.¹⁴ Kommt es darunter zu keinem raschen Ansprechen bzw. zum weiteren Tumorwachstum, sollte eine Umstellung auf Sunitinib erfolgen.²

Zweitlinientherapie mit Sunitinib

Sunitinib ist seit Juli 2006 auf Basis der SUN-1004-Studie¹⁵ für Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten GIST nach Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib in Europa verfügbar und stellt den bisher einzig zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen Zweitlinienstandard dar.^{1,2} Der Multikinase-Inhibitor hemmt die Aktivität der Rezeptorkinasen c-KIT, PDGFRA und PDGFRB, VEGFR 1-3,

FLT-3, CSF sowie RET, und damit das Tumorwachstum, die Tumorangio-genese und die Metastasenbildung. Als Hauptwirkung von Sunitinib bei GIST wird die Apoptose-Induktion der Tumorzelle über den c-KIT-Signalweg postuliert. In der internationalen Zulassungsstudie SUN 1004 mit 312 Patienten bestand bereits in der ersten geplanten Zwischenanalyse eine signifikante Überlegenheit von Sunitinib, was sich in

einer signifikanten Verlängerung der medianen Zeit bis zur Progression um ca. 4,8 Monate gegenüber Placebo (27,3 vs. 6,4 Wochen; HR: 0,33; $p < 0,0001$) und einer signifikant höheren Remissionsrate (7 vs. 0%; $p = 0,006$) niederschlug.¹⁵ Die Studie wurde somit frühzeitig entblindet und alle Patienten im Placebo-Arm konnten zu Sunitinib wechseln, was bei 80 % der Patienten erfolgte. Trotz der hohen Cross-over-Rate ergab sich in der finalen Überlebenszeitanalyse ein numerischer Vorteil von Sunitinib (72,7 vs. 64,9 Wochen, HR: 0,876; $p = 0,306$). Wenn man denn Cross-over-Effekt mithilfe der RPSFT-Methode berücksichtigt, dann ergibt sich in der bereinigten finalen Überlebenszeitanalyse ein noch deutlicherer numerischer Vorteil für Sunitinib (16,7 vs. 9 Monate; HR: 0,505; $p = 0,306$).¹⁶

Bei GIST beträgt die zugelassene Standarddosis von Sunitinib 50 mg/Tag für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause (4/2-Schema). Wird die 4-wöchige Einnahme von 50 mg/Tag schlecht toleriert, hat sich in der klinischen Praxis auch eine flexible, patientenindividuelle Dosierung (Näheres weiter unten) etabliert.

Die in der Zulassungsstudie nachgewiesene Wirksamkeit von Sunitinib wurde durch die weltweite Treatment-use-Studie¹⁷ mit 1124 Imatinib-refraktären GIST-Patienten im Versorgungsalltag bestätigt. Hier betrug für Sunitinib die mediane Zeit bis zum Progress 8,3 Monate und das mediane Gesamtüberleben 16,6 Monate. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 7 Monaten, 32 % der Patienten wurden über 1 Jahr mit Sunitinib behandelt. Im Rahmen der Studie wurde auch eine weitere Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht, sowohl durch eine flexible, patientenindividuelle Dosierung bei Unverträglichkeit als auch durch eine Fortführung der Sunitinib-Therapie bei dokumentierter Progression, solange der Patient weiterhin klinisch profitiert. Im Vergleich zu strikt im 4/2-Schema ohne Dosisanpassung behandelten Patienten

war bei Patienten mit flexiblem Dosierungsregime aufgrund der besseren Verträglichkeit eine längere Behandlungsdauer möglich, wodurch eine deutlich längere mediane Zeit bis zum Progress (12,7 vs. 5,2 Monate) und eine mehr als verdoppelte mediane Gesamtüberlebenszeit (23,5 vs. 11,1 Monate) resultierte.¹⁷ Unter Fortführung der Therapie trotz radiologisch bestätigtem Progress betrug die mediane Überlebenszeit 22,8 Monate gegenüber 13,2 Monaten bei Beendigung der Therapie.¹⁷ Die Strategie des „Treatment beyond Progression“ wird auch in den ESMO-Leitlinien bei Fehlen weiterer Therapieoptionen zur Verlangsamung der Progressionsgeschwindigkeit empfohlen.¹

Bezüglich des Genotyps profitieren Patienten mit allen häufigen Primärmutationen von Sunitinib, wobei Patienten mit Exon-9-Mutation und Wildtyp besser auf Sunitinib ansprechen als Patienten mit Exon-11-Mutation.^{2,18,19} In einer Phase-I/II-Studie betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei Mutation in Exon 9 und Wildtyp 19,4 Monate ($p = 0,0005$) bzw. 19 Monate ($p = 0,035$) versus 5,1 Monate bei Exon-11-Mutation; das entsprechende mediane Gesamtüberleben lag bei 26,9 Monaten ($p = 0,012$) bzw. 30,5 Monaten ($p = 0,013$) versus 12,3 Monate.¹⁸ Auch in der Treatment-use-Studie waren das progressionsfreie und Gesamtüberleben bei mutiertem Exon 9 signifikant länger als bei mutiertem Exon 11 (PFS: 12,3 vs. 7 Monate; OS: 26,3 vs. 16,3 Monate).¹⁹ Bei den unter Imatinib entstandenen Sekundärmutationen zeite Sunitinib eine Wirksamkeit bei Mutationen in Exon 13 oder 14 (ATP-Bindungsdomäne). Dagegen sind Mutationen in Exon 17 oder 18 (Aktivierungsdomäne) gegenüber Sunitinib resistent, da Sunitinib nur an die inaktive Form von c-KIT bindet.^{2,18} Analog zu Imatinib gilt die PDGFR-D842V-Mutation als Sunitinib-resistent (Tab. 3).

Tabelle3: Indikationen für eine Sunitinib-Zweitlinientherapie bei metastasierten GIST in Abhängigkeit vom Genotyp (modif. nach DGHO-Leitlinie, Stand Juni 2011²).

Genotyp/genotypische Aberration nach Imatinib-Versagen	Sunitinib-Indikation (Studienoptionen prüfen)
Exon 11 (primär) und sekundärer Genotyp unbekannt	ja
primär c-KIT/PDGFR-A-Wildtyp	ja
primär c-KIT-Exon 9	ja
Exon 11 (primär) und Exon 13/14 (sekundär)	ja
Exon 11 (primär) und Exon 17/18 (sekundär)	nein

Drittlinientherapie mit Regorafenib

Seit Juli 2014 ist auch Regorafenib auf Grundlage der GRID-Studie nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib und Sunitinib in Europa zugelassen. Der Wirkstoff wurde allerdings im April 2016 vom Hersteller vom deutschen Markt genommen, kann aber zur Versorgung der GIST-Patienten über das europäische Ausland bezogen werden. Regorafenib ist ein Multikinase-Inhibitor mit einem hemmenden Effekt auf das Tumorstadium (c-KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), die Tumorangio-genese (VEGFR 1-3, TIE2) und

Rechallenge mit Imatinib

In der Drittlinie und späteren Therapielinien ist bei vorherigem Ansprechen auf die initiale Imatinib-Therapie für mindestens 6 Monate auch eine Imatinib-Reinduktion eine Therapieoption und im Einzelfall zu prüfen.¹ In der südkoreanischen Phase-III-Studie RIGHT konnte im Drittliniensetting durch die erneute Therapie mit Imatinib bei 32 % der Patienten eine erneute Stabilisierung ≥ 12 Wochen erreicht werden.²¹ Das progressionsfreie Intervall betrug im Median 1,8 Monate

Neue Therapieoptionen in klinischer Entwicklung

Nach Ausschöpfen der zugelassenen Standardtherapien (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib) sollten mögliche Studienoptionen an einem GIST-/Sarkomzentrum geprüft werden. Zu den am intensivsten untersuchten Strategien in der metastasierten Situation zählen alternative c-KIT-Inhibitoren wie Ponatinib, neue PDGFRA-Inhibitoren wie BLU-285, Crenolanib und Olaratumab sowie Switch-Pocket-Inhibitoren wie DCC-2618.

Der Multikinase-Inhibitor Ponatinib, der als BCR-ABL-Hemmer bei vorbehandelter CML zugelassen ist, zeigte auch als c-KIT-Inhibitor in einer präklinischen Studie bei GIST mit primärer Exon-11-Mutation sowie bei der bislang therapierefraktären c-KIT-D816H-Sekundärmutation in Exon 17 eine hohe Wirksamkeit.²² Dies bestätigte sich in einer Phase-II-Studie, in der 45 stark vorbehandelte GIST-Patienten mit Ponatinib 45 mg/Tag behandelt wurden.²³ In der Gruppe mit Exon-11-Mutation ($n=30$) zeigten 37 % der Patienten einen klinischen Nutzen und 7 % ein objektives Ansprechen. Das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben lag bei 4,3 Monaten bzw. 15 Monaten. In der Gruppe mit anderen c-KIT-Mutationen ($n=15$) bestand eine geringere Wirksamkeit (klinischer Nutzen: 14 %; objektives Ansprechen: 0 %; medianes progressionsfreies und Gesamtüberleben: 2 bzw. 13,5 Monate). Infolge der besseren Verträglichkeit von 30 mg/Tag bei CML-Patienten prüft derzeit die POETIG-Studie die Wirksamkeit von Ponatinib in dieser Dosis

die Metastasenbildung (PDGFR-B, FGFR). In der Zulassungsstudie mit 199 Patienten war das mediane progressionsfreie Überleben durch Regorafenib signifikant auf 4,8 Monate gegenüber 0,9 Monate unter Placebo verlängert (HR: 0,27; $p < 0,0001$).²⁰ Nach 3 bzw. 6 Monaten waren im Regorafenib-Arm noch 60 % bzw. 38 % der Patienten ohne Progress gegenüber 11 % bzw. 0 % im Placebo-Arm. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich aufgrund der hohen Cross-over-Rate von 84,8 % im Placebo-Arm kein signifikanter Unterschied.

versus 0,9 Monate unter Placebo (HR: 0,46; $p=0,005$). Im Gesamtüberleben ergab sich aufgrund eines Cross-overs von 93 % kein Unterschied. Somit dürften auch bei therapierefraktären GIST noch Imatinib-sensitive Tumorzellklone vorhanden sein, sodass eine erneute Imatinib-Kinaseinhibition das weitere Tumorstadium zumindest verzögern kann.

bei metastasierten GIST in der Zweitlinie (nach Imatinib) und Viertlinie (nach Imatinib, Sunitinib, Regorafenib).²⁴

BLU-285 ist ein hochpotenter, selektiver c-KIT-/PDGFRA-Inhibitor, der in einer Phase-I-Studie eine hohe klinische Aktivität bei der PDGFRA-D842V-Resistenz-Mutation in Exon 18 zeigte.²⁵ Eine partielle Remission erreichten nach Choi- bzw. RECIST-Kriterien 100 % bzw. 60 % der Patienten. Auch in der Gruppe stark vorbehandelter GIST mit weiteren primären oder sekundären c-KIT-/PDGFRA-Mutationen bestand eine relevante Aktivität. BLU-285 wird nun in einer Phase-III-Studie im Drittliniensetting geprüft. Auch der neue Switch-Pocket-Inhibitor DCC-2618, ein potenter pan-KIT-/PDGFRA-Inhibitor, zeigte in einer Phase-I-Studie bei stark vorbehandelten GIST-Patienten mit einer Reihe von TKI-resistenten Mutationen eine beachtliche Aktivität mit einem objektiven Ansprechen im FDG-PET bei 69 % der Patienten und einem progressionsfreien Intervall von bis zu über 6 Monaten.²⁶

Speziell für die therapierefraktäre D842V-Mutation gelten der PDGFRA-Kinase-Inhibitor Crenolanib sowie der monoklonale Anti-PDGFRA-Antikörper Olaratumab als erfolgreiche Kandidaten. Crenolanib zeigte in einer Phase-I/II-Studie als erster TKI bei vorbehandelten Patienten mit D842V-Mutation eine klinische Aktivität und wird aktuell in einer randomisierten,

placebokontrollierten Phase-III-Studie geprüft.^{27,28} Olaratumab, ein vollständig humaner, monoklonaler Anti-PDGFR- α -Antikörper, wurde in einer Phase-II-Studie bei vorbehandelten, metastasierten GIST ohne und mit D842V-Mutation eingesetzt. Obgleich keine objektiven Remissionen beobachtet wurden, erreichten 50 % der Patienten mit D842V-Mutation eine längere Krankheitsstabilisierung mit einem media-

nen progressionsfreien Überleben von 32,1 Wochen, während bei Patienten ohne Mutation kein klinisch relevanter Effekt bestand (Stabilisierung: 14,3 %; medianes progressionsfreies Überleben: 6,1 Wochen).²⁹

Neoadjuvante Therapie mit Imatinib

Falls eine R0-Resektion nicht sicher möglich erscheint oder nur durch ausgedehntere Resektionen erreicht werden kann, wird eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib 400 mg/Tag empfohlen.^{1,2} Durch das präoperative „Downsizing“ werden höhere Raten an R0-Resektionen erreicht. Dies betrifft vor allem GIST des gastroösophagealen Übergangs, des Duodenums und des Rektums. Im Vorfeld sollte eine Mutationsanalyse erfolgen, zum Ausschluss insensitiver Mutationen bzw. zur Dosisanpassung auf 800 mg Imatinib bei Exon-9-Mutation (analog zur metastasierten Situation). Nach Erreichen des maximalen radiologischen Tumoransprechens (CT/MRT), in der Regel nach 6–12 Monaten Imatinib-Therapie, kann die Resektion angeschlossen werden. Die Evidenz für die neoadjuvante Therapie beruht auf Phase-II-Studien. In der amerikanischen RTOG-0132-Studie wurden 52 Patienten mit im Median 9 cm großen Tumoren (lokal fortgeschritten oder limitiert-metastasiert/rezidiert) neoadjuvant mit Imatinib 600 mg/Tag über 2–3 Monate behandelt.

Anschließend wurden alle Patienten mit zumindest stabiler Erkrankung operiert und 2 Jahre mit Imatinib 600 mg/Tag adjuvant weiterbehandelt. In 77 % der Fälle konnte eine R0-Resektion realisiert werden. Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren betrug das 2-Jahres-progressionsfreie und Gesamtüberleben 82,7 % bzw. 93,3 %.³⁰ Nach 5 Jahren waren noch 57 % der Patienten ohne Progress und 77 % am Leben.³¹ Allerdings erreichten nur 7 % der Patienten eine partielle Remission (nach RECIST), was wohl auf die kurze Vorbehandlungszeit zurückzuführen ist. In der deutschen APOLLON-Studie³² wurden 42 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten GIST neoadjuvant mit Imatinib 400 mg/Tag für 6 Monate behandelt. In den meisten Fällen wurde damit eine signifikante Tumorverkleinerung erzielt, im Median von 10,8 auf 4,6 cm ($p < 0,001$). Die Rate an R0-Resektionen lag bei 88,2 %. Nach 3 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 85,2 % und das Gesamtüberleben 83 %.

Adjuvante Therapie mit Imatinib

Die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie richtet sich nach der histopathologischen Risikoklassifikation des resezierten Primärtumors. In der Praxis ist derzeit die Risikoklassifikation nach Miettinen und Lasota aus dem Jahr 2006 gebräuchlich, die GIST nach Tumorgroße, Lokalisation und Mitoserate pro 50 HPF (High Power Field) in Risikogruppen von „sehr niedrig“ bis „hoch“ stratifiziert³³ (Tab. 4). Diesbezüglich ist augenfällig, dass GIST im Magen bei gleicher Tumorgroße eine günstigere Prognose hat als weiter distal gelegene GIST. Eine neuere Entwicklung sind die „heat maps“, eine Risikoeinteilung anhand von Wahrscheinlichkeitslandkarten.³⁴

Bei hohem Rezidivrisiko besteht eine klare Indikation zur adjuvanten Therapie mit Imatinib 400 mg/Tag für eine Dauer von 3 Jahren als derzeitigem Standard. Bei mutiertem c-KIT-Exon-9 sollte analog zur metastasierten Situation mit 800 mg Imatinib behandelt werden. Patienten mit niedrigem

Risiko oder mit Imatinib-resistenter PDGFRA-D842V-Mutation in Exon 18 sind nicht adjuvant zu behandeln. Bei intermediärem Risiko ist die Indikation mit dem Patienten zu diskutieren. Die Evidenz zur adjuvanten Therapie bilden die Ergebnisse der amerikanischen ACOSOG-Z9001-Studie und der deutsch-skandinavischen AIO/SSG-XVIII-Studie. In der Z9001-Studie, der ersten randomisierten Studie zur neoadjuvanten Therapie mit Imatinib, wurde eine 1-jährige Therapie mit 400 mg/Tag Imatinib gegenüber Placebo verglichen. Eingeschlossen wurden 713 Patienten aller Risikogruppen, die makroskopisch tumorfrei waren und eine Tumorgroße von ≥ 3 cm hatten. Im rezidivfreien Überleben (primärer Endpunkt) ergab sich nach 1 Jahr ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Imatinib (98 vs. 83 %; $p < 0,0001$).³⁵ Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit hohem Risiko profitierten: Im 2-Jahres-Follow-up betrug das rezidivfreie Überleben bei hohem Risiko 77 % vs. 41 % ($p < 0,0001$), bei intermediärem Risiko 98 % vs. 76 %

Tabelle 4: Risikostratifizierung für Metastasierung nach R0-Resektion (mod. nach Miettinen M et al. Semin Diagn Pathol 2006³³).

Mitosezahl	Größe (cm)	Magen (%)	Jejunum, Ileum (%)	Duodenum (%)	Rektum (%)
≤5 per 50 HPF	≤2	0	0	0	0
	>2–5	1,9	4,3	8,3	8,5
	>5–10	3,6	24	34	57
	>10	12	52		
>5 per 50 HPF	≤2	0	50	keine Daten	54
	>2–5	16	73	50	52
	>5–10	55	85	86	71
	>10	86	90		

■ sehr niedriges Risiko ■ niedriges Risiko ■ intermediäres Risiko ■ hohes Risiko

($p=0,05$) und bei niedrigem Risiko unter Imatinib und Placebo gleichermaßen 98 % ($p=0,92$).³⁶ Mit der AIO/SSG-XVIII-Studie, in die nur Patienten mit hohem Risiko eingeschlossen wurden, konnte die Überlegenheit einer 3-jährigen Therapie gegenüber der 1-jährigen Gabe sowohl im progressionsfreien als auch Gesamtüberleben gezeigt werden. Beim 5-Jahres-Follow-up (im Median 4,5 Jahre) lag das rezidivfreie Überleben bei 65,6 % versus 47,9 % (HR: 0,46; $p < 0,001$) und das Gesamtüberleben bei 92 % versus 81,7 % (HR: 0,45; $p=0,02$).³⁷ Im zweiten geplanten Follow-up nach median 7,5 Jahren bestätigte sich auch weiterhin der signifikante Überlebensvorteil (5-Jahres-Gesamtüberleben: 91,9 vs. 85,3 %; HR: 0,60; $p=0,036$).³⁸ Ob eine noch längere Therapiedauer von

5 Jahren Imatinib den derzeitigen Standard mit 3 Jahren weiter verbessern kann, prüft die laufende PERSIST-5-Studie. In der beim ASCO 2017 präsentierten ersten Auswertung wurde das 5-Jahres-rezidivfreie und -Gesamtüberleben auf 95 % bzw. 90 % geschätzt.³⁹ Limitierend bei dieser Studie ist allerdings, dass nur 51 % der Patienten alle 5 Jahre Imatinib komplettiert haben, eine hohe Abbruchrate (20 % auf Wunsch des Patienten, 17 % wegen Nebenwirkungen) und nicht alle Teilnehmer waren Hochrisikopatienten (26 %) oder hatten eine Imatinib-sensitive Mutation. Mit Spannung werden daher die Ergebnisse zur verlängerten Adjuvanz aus der AIO/SSG-XXII-Studie erwartet, die 5 versus 3 Jahre Imatinib bei einer echten Hochrisikopopulation vergleicht.⁴⁰

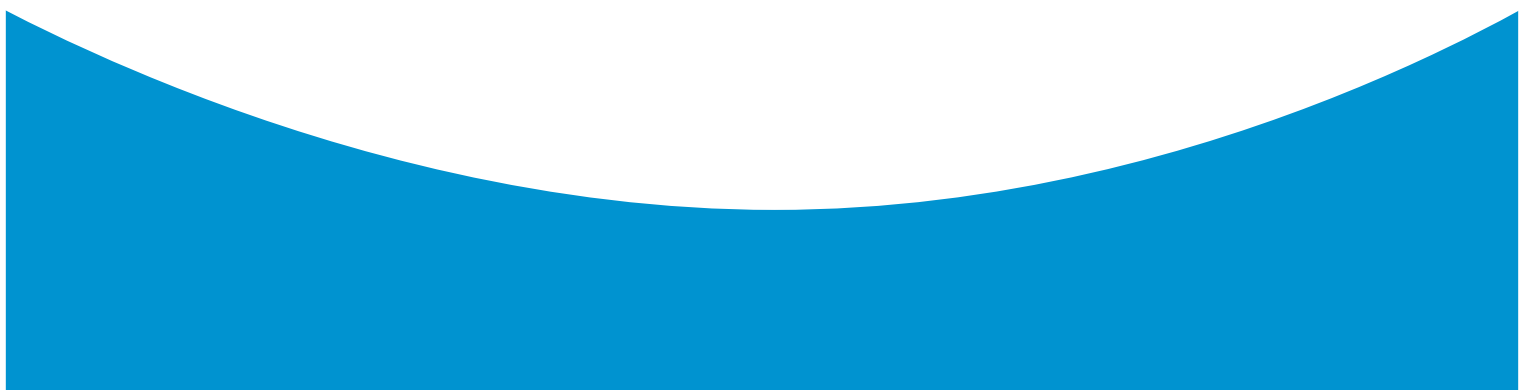
Nachsorge

Bislang gibt es keine evidenzbasierten, standardisierten Richtlinien zur Nachsorge von Patienten nach R0-Resektion eines GIST. Die Häufigkeit von Verlaufskontrollen soll sich aber nach dem individuellen Progressionsrisiko richten. In Anlehnung an die ESMO-Leitlinien¹ kann folgendes Vorgehen empfohlen werden: Patienten mit hohem und intermediärem Risiko sollten mittels CT oder MRT postoperativ 3 Jahre lang alle 3–4 Monate kontrolliert werden, bei einer adjuvanten Therapie ggf. auch häufiger zum Nebenwirkungsmanagement. Ab dem 3. bis zum 5. Jahr sollten halbjährliche

Kontrollen und anschließend jährliche Kontrollen erfolgen. Patienten mit niedrigem Risiko sollten alle 6–12 Monate für 5 Jahre kontrolliert werden. Bei sehr niedrigem Risiko wird prinzipiell keine Nachsorge empfohlen, obwohl das Rezidivrisiko nicht Null ist.

Ausblick

In der adjuvanten Therapie ist noch zu klären, ob eine Verlängerung auf 5 Jahre von Vorteil wäre und ob Patienten mit Exon-9-Mutation, die aktuell analog zur metastasierten Situation mit 800 mg/Tag Imatinib behandelt werden, tatsächlich von der höheren Dosis profitieren. Hinsichtlich des Therapiemonitoring könnte zukünftig der Nachweis der GIST-spezifischen Mutationen aus zirkulierender Tumor-DNA aus Blutproben („liquid biopsy“) als potenzieller tumorspezifischer Biomarker zur Beurteilung des Therapieansprechens, zur Verlaufskontrolle oder zur frühen Detektion eines Rezidivs genutzt werden. So konnte in einer prospektiven Studie bei 15 von 38 GIST-Patienten mit bekannter c-KIT- oder PDGFRA-Mutation die jeweilige Mutation im Serum nachgewiesen werden.⁴¹ Dabei korrelierte die DNA-Menge mit der Tumoraktivität im Sinne einer Zunahme bei Progression bzw. Abnahme bei Therapieansprechen. Schließlich lässt die aktive Studienlandschaft mit neuen Substanzen auf weitere wirksame Therapieoptionen für GIST-Patienten hoffen.



Literatur

- 1 ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii21–6
- 2 DGHO-Leitlinie „Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)“, Stand Juni 2011, www.onkopedia.de
- 3 Choi H et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753–9
- 4 Van den Abbeele AD. F18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:362a
- 5 Eriksson M et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer* 2016;59:128–33
- 6 Demetri GD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472–80
- 7 Blanke CD et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26(4):620–5
- 8 Heinrich MC et al. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* 2017;3(7):944–52
- 9 Verweij J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127–34
- 10 Blanke CD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626–32
- 11 Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1247–53
- 12 Blay JY et al. Prospective Multicentric Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1107–13
- 13 Zalcberg JR et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751–7
- 14 Debiec-Rychter M et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1093–103
- 15 Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329–38
- 16 Demetri GD et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Cancer Res* 2012;18(11):3170–9
- 17 Reichardt P et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer* 2015;121(9):1405–13
- 18 Heinrich MC et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5352–9
- 19 Reichardt P et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC Cancer* 2016;16:22
- 20 Demetri GD et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295–302
- 21 Kang YK et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1175–82
- 22 Garner AP et al. Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. *Clin Cancer Res* 2014;20(22):5745–55
- 23 Heinrich MC et al. Ponatinib efficacy and safety in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after tyrosine kinase inhibitor (TKI) failure: Results from a phase 2 study. *ASCO* 2015, Abstr. 10535

- 24 *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03171389. Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Following Failure or Intolerance of Prior Therapy With Imatinib*
- 25 Heinrich M et al. *Clinical activity of BLU-285 in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). ASCO 2017, Abstr. 11011*
- 26 Janku F et al. *Encouraging activity of novel pan-KIT and PDGFR α inhibitor DCC-2618 in patients (pts) with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). ESMO 2017, Abstr. 14730*
- 27 von Mehren M et al. *Dose escalating study of crenolanib besylate in advanced GIST patients with PDGFRA D842V activating mutations. J Clin Oncol 2016;34(Suppl 15):11010*
- 28 *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02847429. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial of Crenolanib in Subjects With Advanced or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors With a D842V Mutation in the PDGFRA Gene*
- 29 Wagner AJ et al. *A phase II study of a human anti-PDGFR α monoclonal antibody (olaratumab, IMC-3G3) in previously treated patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. Ann Oncol 2017;28(3):541–6*
- 30 Eisenberg BL et al. *Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. J Surg Oncol 2009;99(1):42–7*
- 31 Wang D et al. *Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. Ann Surg Oncol 2012;19(4):1074–80*
- 32 Hohenberger P et al. *Neoadjuvant treatment of locally advanced GIST: results of APOLLON, a prospective, open label Phase II study in KIT- or PDGFRA-positive tumors. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 15):10031*
- 33 Miettinen M, Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23(2):70–83*
- 34 Joensuu H et al. *Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 2012;13(3):265–74*
- 35 Dematteo RP et al. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373(9669):1097–104*
- 36 Blackstein ME et al. *Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumors (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. ASCO-GI 2010 Abstr. 6*
- 37 Joensuu H et al. *One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012;307(12):1265–72*
- 38 Joensuu H et al. *Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. J Clin Oncol 2016;34(3):244–50*
- 39 Chandrajit P et al. *Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): The PERSIST-5 study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 11009) & oral presentation*
- 40 *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02413736. 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*
- 41 Maier J et al. *Detection of mutant free circulating tumor DNA in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor harboring activating mutations of CKIT or PDGFRA. Clin Cancer Res 2013;19(17):4854–67*