

GIST: State of the Art

PD Dr. Marcus Schlemmer

Epidemiologie

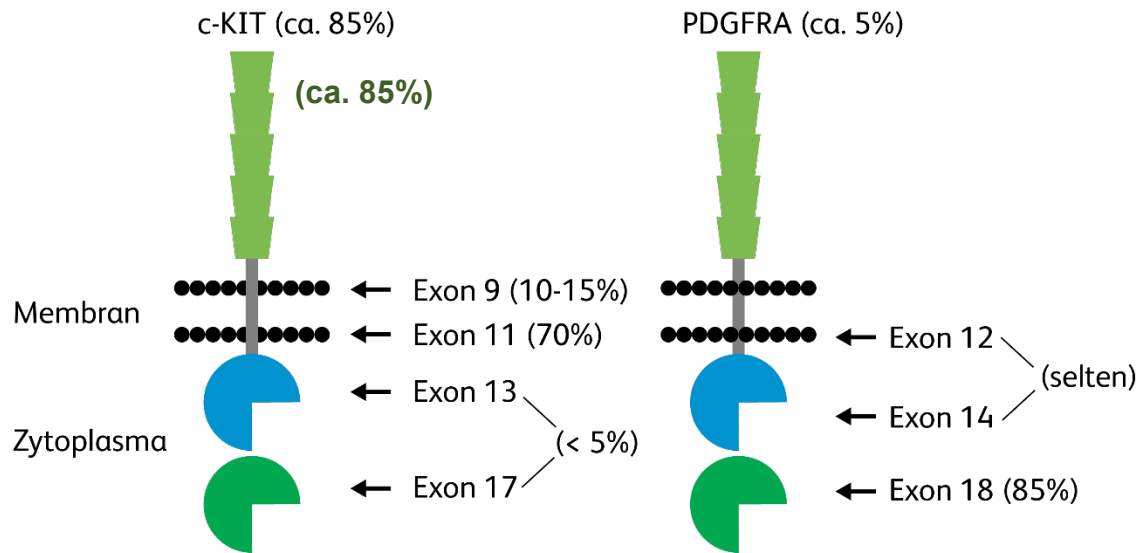
- ❖ Häufigste mesenchymale Tumoren im GI-Trakt.
- ❖ 5% aller Weichgewebstumoren (Sarkome).
- ❖ 15 Neudiagnosen pro 1 Mio. Einwohner und Jahr.
- ❖ Medianes Alter bei Erstdiagnose: 55–65 Jahre.
- ❖ Geschlechterverteilung etwa ausgeglichen (m > f).
- ❖ Entstehen aus Cajal-Zellen (regulieren Darmperistaltik).
- ❖ Lokalisation des Primärtumors: am häufigsten Magen (58%) und Dünndarm (28%); gefolgt von Rektum (10%), Ösophagus (2,4%) und Kolon (0,8%).
- ❖ 20-50% bei Erstdiagnose bereits metastasiert; häufig hepatisch und peritoneal, sehr selten lymphogen.

Pathologie

- ❖ **Immunhistochemie:** Ca. 95% aller GIST exprimieren die Rezeptor-Tyrosinkinase CD117 (c-KIT); ermöglicht Abgrenzung zum Leiomyosarkom.
- ❖ **Pathogenese:** In 90% der Fälle lassen sich aktivierende Mutationen in c-KIT oder PDGFRA nachweisen.
- ❖ **Mutationsanalyse (c-KIT/PDGFR-Status)** hat diagnostische, prognostische und prädiktive Bedeutung und ist bei allen Patienten vor systemischer Therapie obligat.
- ❖ **Rezidivrisiko:** Stratifizierung erfolgt auf Basis von Tumorgröße, Lokalisation des Primärtumors und Mitoserate; weitere wichtige Prognosefaktoren: Tumorruptur, GIST-Mutationsstatus.

Molekularbiologie: Mutationen

- ❖ 85–90% aktivierende Mutationen in c-KIT **oder** PDGFRA
- ❖ 5–10% „Wildtyp“ (weder c-KIT noch PDGFRA-Mutationen)



GIST: Therapie

- ❖ Interdisziplinäre Behandlungsplanung ist obligatorisch.
- ❖ Chirurgische Resektion, wenn möglich.
- ❖ Keine Radiatio oder Chemotherapie wirksam.
- ❖ Imatinib, Sunitinib und Regorafenib* sind derzeit bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten GIST zugelassen:
 - > Erstlinie: Imatinib 400 mg/d; Exon-9-Mutation benötigt 800 mg
 - > Zweitlinie: Sunitinib 50 mg/d (4/2 Schema)
 - > Drittlinie: Regorafenib* 160 mg/d (3/1-Schema)
 - > Optionen in späteren Linien: Rechallenge mit Imatinib oder Sunitinib
Einschluss in eine Studie in einem Sarkomzentrum
- ❖ TKI-Therapie ist eine Dauertherapie; Unterbrechung führt in den meisten Fällen schnell zum Progress (BFR14-Studie).

*Seit April 2016 vom Hersteller vom deutschen Markt genommen; Bezug über die internationale Apotheke möglich.

Chirurgie

- ❖ Chirurgie = Goldstandard bei lokal begrenzten, resektablen GIST.
- ❖ Indikation zur OP: GIST >2 cm; Rektum-GIST jeder Größe.
- ❖ Biopsien zur Diagnosesicherung bei größeren Tumoren kontrovers.
- ❖ R0-Resektion als kuratives Ziel.
- ❖ Dennoch rezidivieren oder metastasieren bis zu 50% der Hochrisiko-GIST innerhalb von 5 Jahren.
- ❖ Ggf. präoperative Imatinib-Therapie zur Tumorverkleinerung.
- ❖ Lymphknotendissektion kein Standard.
- ❖ Laparoskopische Resektionen in erfahrenen Zentren.

Adjuvante Therapie

- ❖ Risikoklassifikation nach M. Miettinen M und J. Lasota für primäre GIST auf Basis von Mitoserate, Tumorgröße und Lokalisation (2006):

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

hellgrün = sehr niedriges Risiko, grün = niedriges Risiko, gelb = intermediäres Risiko, rot = hohes Risiko

Mod. nach Miettinen M, Lasota J. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83

Adjuvante Therapie

- ❖ **Aktueller Standard: Imatinib 400 mg/d für 3 Jahre bei Hochrisiko-GIST.**
- ❖ **SSGXVIII-Studie:** 3 versus 1 Jahr bei Hochrisiko-GIST
 - > 5-Jahres-RFS: 65,6% vs. 47,9% (HR: 0,46; p<0,001)
 - > 5-Jahres-OS: 92% vs. 81,7% (HR: 0,45; p=0,02)
- ❖ **Einfluss von Mutationsanalyse und Risikoprofil**
 - > Bei Exon-9-Mutation 800 mg Imatinib diskutieren.
 - > Indikation: Hohes und ggf. intermediäres Risiko; Tumorrupturn
 - > Keine adjuvante Therapie: Niedriges Risiko; PDGFRA-D842V-Mutation.
 - > Kein Konsensus bei Wildtyp: Entscheidung von Fall zu Fall in Abhängigkeit von der Situation.
- ❖ Optimale Behandlungsdauer noch unklar: Studien zur längeren adjuvanten Therapie (5 statt 3 Jahre) laufen.

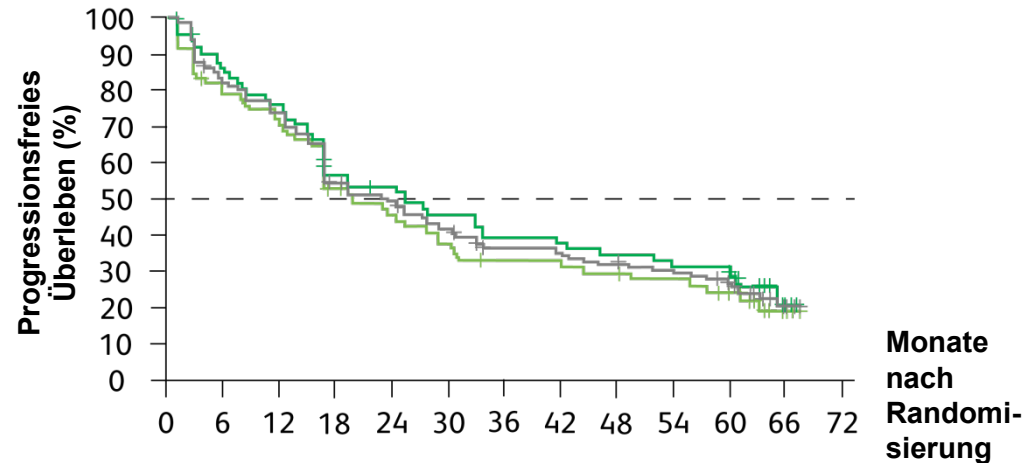
Erstlinie: Imatinib

- ❖ Empfohlener Standard bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten c-KIT-positiven GIST ist Imatinib 400 mg/d.

Pivotal-Studie B2222

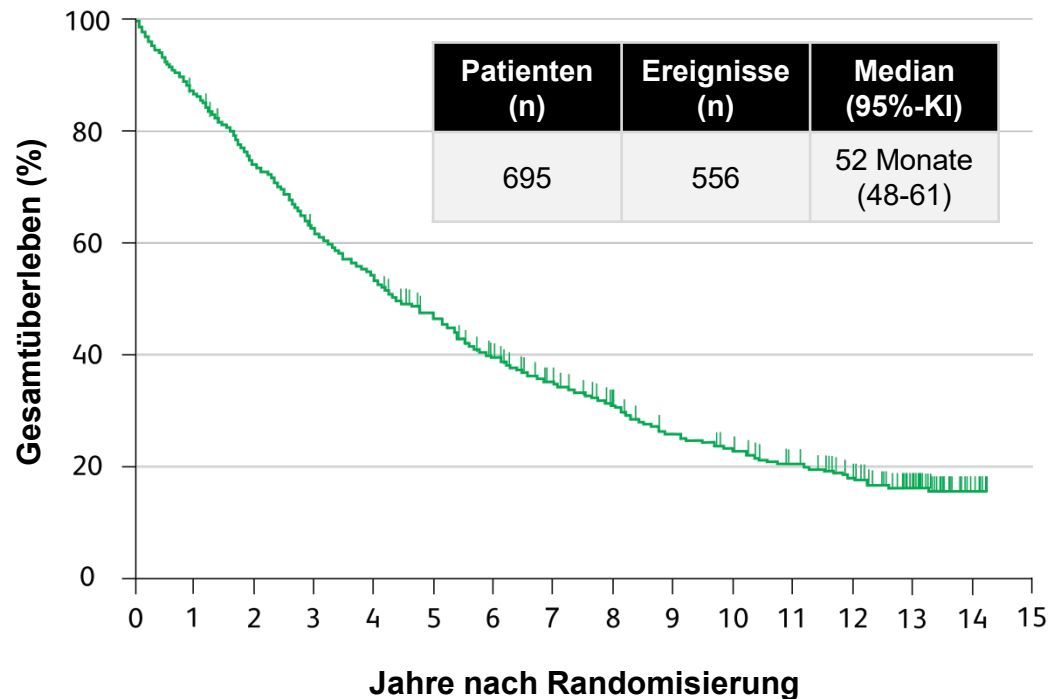
- ❖ Offene Phase-II-Studie
 - ❖ 147 Patienten
 - ❖ Imatinib 400 oder 600 mg/d
 - ❖ ORR: 53,7% (alle PR)
 - ❖ Stabilisierungen: 27,9%
 - ❖ Tumorkontrolle >80%
- 5-Jahres Follow-up:**
- ❖ Mediane TTP: 24 Monate
 - ❖ Medianes OS: 57 Monate

Behandlung	Patienten unter Risiko (Monate)						Median (Monate)	95%-KI	
	0	12	24	36	48	60			
400mg	73	50	29	20	18	13	20	16	29
600mg	74	54	36	25	22	19	26	16	41
Gepoolt	147	104	65	45	40	32	24	17	30



Imatinib: Langzeit-OS

❖ Phase-III-Studie SWOG S0033: 10-Jahres-OS-Rate: 23%.



Imatinib: Wirksamkeit und Genotyp

❖ Wirksamkeit von Imatinib korreliert mit c-KIT/PDGFR-Genotyp

- > Exon-11-Mutation: beste Ansprechraten (70–90%).
- > Wildtyp und Exon-9-Mutation: geringeres Ansprechen (ca. 30% bzw. 20%).
- > Bei Exon-9-Mutation Dosissteigerung auf 800 mg (400-0-400); Wildtyp profitiert nicht von höherer Dosis (MetaGIST).

❖ Empfohlene Imatinib-Dosis in Abhängigkeit des Mutationsstatus:

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

Mod. nach Onkopedia-Leitlinien Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) Stand Juni 2011.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumore-gist/@@view/html/index.html>: zuletzt aufgerufen am 05.03.2018;

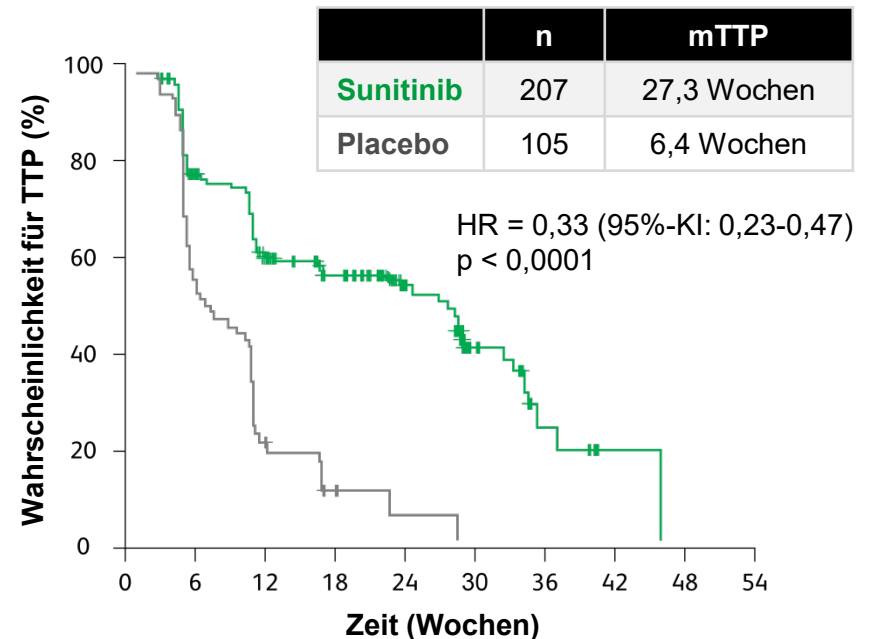
MetaGIST Group. J Clin Oncol 2010;28:1247-53

Zweitlinie: Sunitinib

- ❖ Empfohlener Standard bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten GIST nach Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib.
- ❖ Dosierung: 50 mg/d für 4 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause (4/2-Schema).

Pivotal-Studie SUN 1004

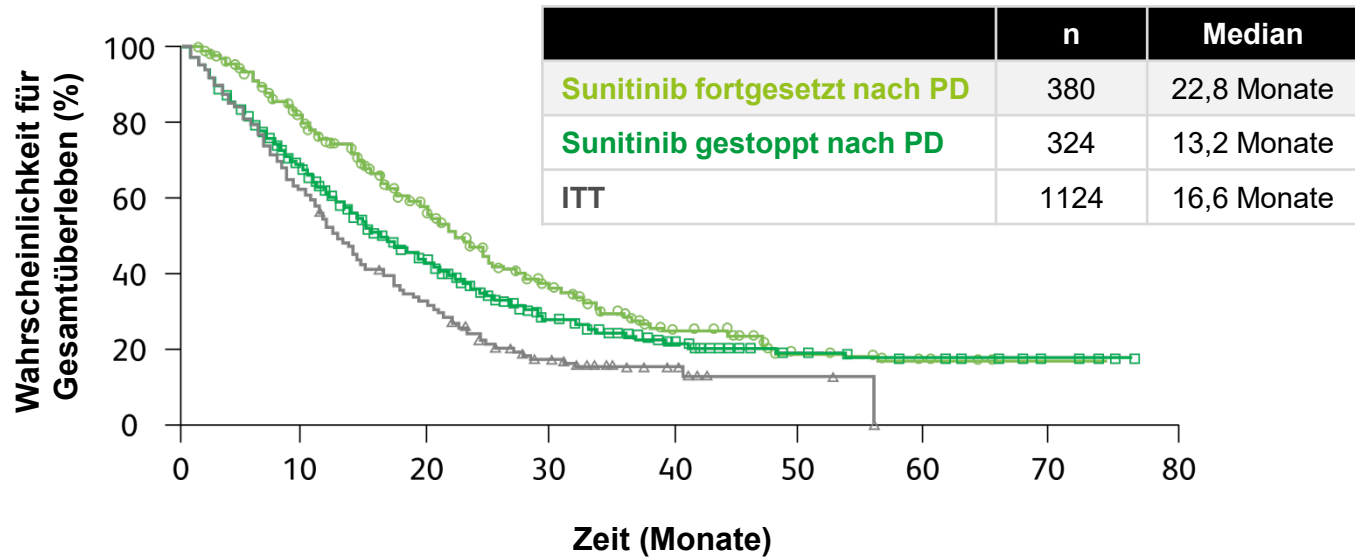
- ❖ 312 Imatinib-refraktäre Patienten, Randomisierung 2:1.
- ❖ Zeit bis zur Progression (TTP) signifikant um 4,8 Monate länger.
- ❖ OS trotz 85% Crossover numerisch überlegen: 72,7 vs. 39 Wochen ($p=0,306$)
- ❖ Remissionsrate: 7% vs. 0%
- ❖ Stabilisierungen: 58% vs. 48%



Mod. nach Demetri GD et al. Lancet 2006;368:1329-38

Sunitinib: Treatment use-Studie

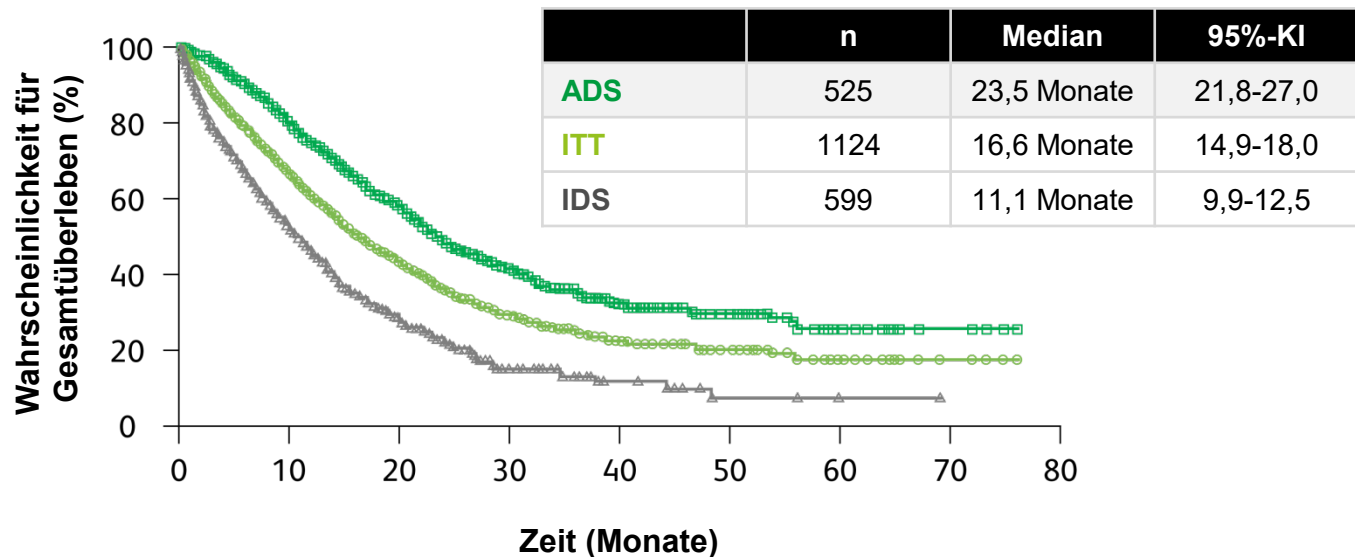
- ❖ Weltweite Anwendungsstudie bei 1.124 Imatinib-refraktären GIST-Patienten.
- ❖ **Wirksamkeit aus Pivotal-Studie bestätigt:**
 - > TTP: im Median 8,3 Monate; OS: im Median 16,6 Monate
- ❖ **OS-Vorteil durch Treatment beyond progression:**



Sunitinib: Treatment use-Studie

❖ OS-Vorteil durch individualisierte Dosis-/Intervallanpassungen bei Auftreten von Toxizitäten:

- > Bei Patienten mit flexiblem Dosierungsregime (alternative dosing schedules, ADS) deutlich längere TTP (12,7 vs. 5,2 Monate) und mehr als verdoppeltes OS im Vergleich zu Patienten mit striktem 4/2-Schema ohne Dosisanpassung (initial dosing schedule, IDS).



Sunitinib: Wirksamkeit und Genotyp

- ❖ **Patienten mit allen häufigen Primärmutationen können von Sunitinib profitieren.**
 - > Exon-9-Mutation und Wildtyp: Ansprechen und Prognose besser als bei Exon-11-Mutation.
 - > Sekundärmutationen in Exon 13 oder 14 sind Sunitinib-sensibel; Mutationen in Exon 17 oder 18 sind resistent.
- ❖ **Indikationen für Sunitinib-Zweitlinientherapie gemäß Genotyp:**

Genotyp / genotypische Aberration nach Imatinib-Versagen	Sunitinib-Indikation (Studienoptionen prüfen)
Exon 11 (primär) und sekundärer Genotyp unbekannt	Ja
primär c-KIT / PDGFRA-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

Heinrich MC et al. J Clin Oncol 2008;26:5352-9; Reichardt P et al. BMC Cancer 2016;16:22;

Mod nach. Onkopedia-Leitlinien Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) Stand Juni 2011.

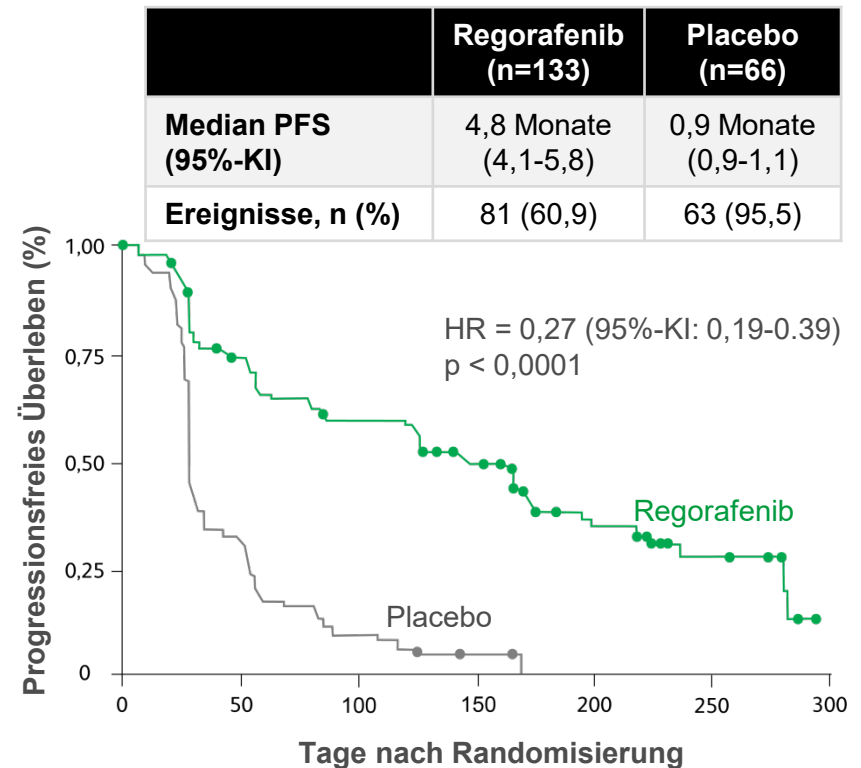
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumore-gist/@@view/html/index.html>: zuletzt aufgerufen am 05.03.2018

Drittlinie: Regorafenib

- ❖ Empfohlener Standard bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten GIST nach Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib und Sunitinib.
- ❖ Dosierung: 160 mg/d (3/1-Schema)

Pivotal-Studie GRID

- ❖ 199 Patienten (2:1 Randomisierung)
- ❖ PFS gegenüber Placebo signifikant verbessert
- ❖ Krankheitskontrolle: 52,6% vs. 9,1%
- ❖ Kein Unterschied im OS (Crossover)
- ❖ Seit April 2016 vom deutschen Markt genommen; Bezug über die internationale Apotheke möglich.



TKI-Rechallenge

❖ Nach Ausschöpfen aller verfügbaren Optionen kann erneute Anwendung bereits verabreichter TKI (Imatinib oder Sunitinib) erwogen werden.

> Bisher nur Daten zu Imatinib:

> **RIGHT-Studie**

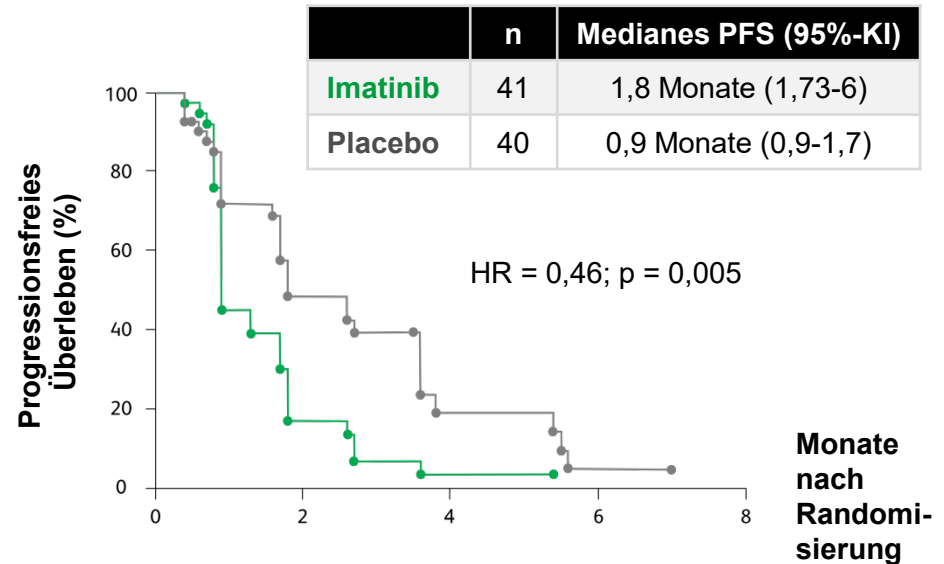
> 81 Patienten, die ≥ 6 Monate auf Imatinib in der Erstlinie angesprochen hatten.

> Signifikant längeres PFS unter Imatinib-Rechallenge im Vergleich zu Placebo

> Stabilisierung bei 32% vs. 5%

> Progression kann zumindest kurzzeitig gebremst werden.

> TKI-Rechallenge in der Regel besser als keine Therapie.



Therapieansprechen: RECIST

- ❖ RECIST-Kriterien sind zur Evaluierung des Therapieansprechens bei GIST unzureichend geeignet:
- ❖ Relevante Größenreduktionen meist erst nach 6 bis 12 Monaten.
- ❖ **Pseudoprogression unter TKI:** Einblutungen, Nekrosen oder myxoide Tumordegeneration können initial als Zunahme der Tumorgroße erscheinen.
- ❖ Bei Ansprechen deutliche Änderung der Tumordichte.
- ❖ Verringerung der Tumordichte, u.a. durch Abnahme der intratumoralen Gefäße.
- ❖ Der Tumor erscheint hypodenser.
- ❖ Die Dichteänderung kann bereits innerhalb von Tagen nach Therapiebeginn nachgewiesen werden.

Therapieansprechen

❖ Choi et al: Erweiterte RECIST-Kriterien: Größe + Dichte

- > Unter TKI meist Reduktion der HU-Dichte (Hounsfield Units = Graustufen im CT) und verstärkte Homogenität (Reduktion der Tumordurchblutung).
- > Als Ansprechen gilt: Größenreduktion $\geq 10\%$ oder Dichteabfall (HU) $\geq 15\%$.
- > Auch größenprogrediente, aber dichteregrediente Läsionen werden als partielle Remission gewertet.

Choi-Kriterien

❖ Response-Beurteilung bei GIST im CT

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

Therapieansprechen: FDG-PET

- ❖ Bildgebung von Funktion/Glukose-Stoffwechselaktivität als zusätzlicher Parameter zu Größe und Dichte.
- ❖ Sinnvoll, wenn frühzeitige Beurteilung des Ansprechens wichtig ist, z. B. bei präoperativer Imatinib-Therapie.
- ❖ Erfassung des Therapieansprechens bereits nach 24h möglich.
- ❖ Kann zur Evaluierung von frühen Rezidiven, kleinen Tumoren und Metastasen nützlich sein.
- ❖ FDG-PET hilft inkonklusiven CT-Befund zu klären.
- ❖ Nachteile: Geringere Auflösung als CT; daher Bildfusion als PET-CT, PET-MRT; teuer und weniger verbreitet als CT, aber zunehmend auch verfügbar.

Nachsorge

- ❖ Die ESMO-Leitlinien empfehlen folgende Kontrollintervalle in Abhängigkeit des individuellen Risikos:
 - > **Hohes und mittleres Risiko:**
 - > CT/MRT alle 3-6 Monate in den ersten 3 Jahren. Nach Beendigung der adjuvanten Therapie alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate für 3 Jahre, danach 1 x jährlich für weitere 5 Jahre.
 - > **Niedriges Risiko:**
 - > CT/MRT alle 6-12 Monate für 5 Jahre.
 - > **Sehr niedriges Risiko:**
 - > Keine routinemäßige Nachsorge empfohlen, Rezidivrisiko aber nicht Null.

❖ **Wichtig: Nachsorge bei einem GIST-/TKI-erfahrenen Radiologen.**

Nebenwirkungen: Imatinib

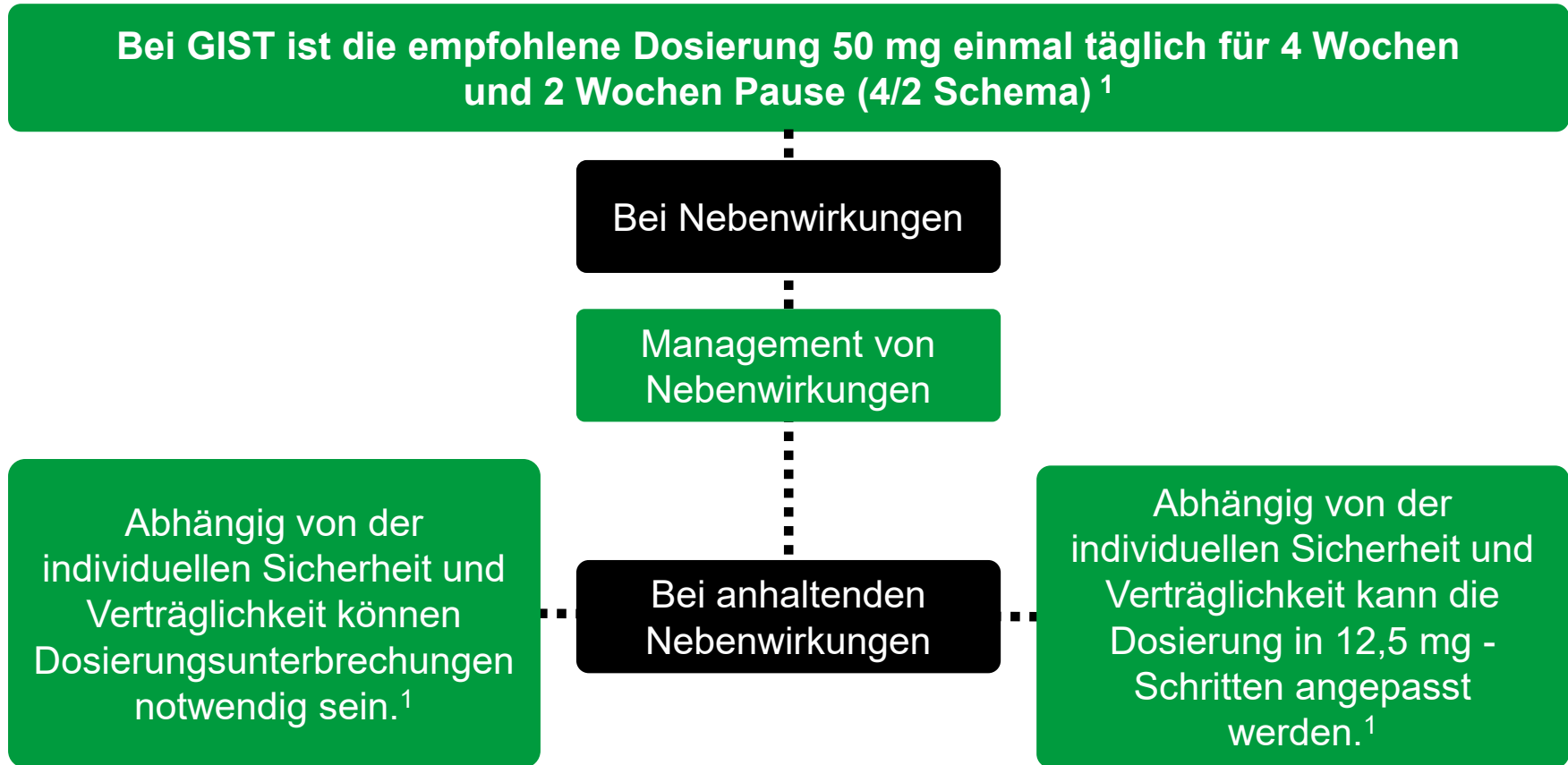
Grade	400 mg einmal täglich (n=470)				400 mg zweimal täglich (n=472)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Jegliche Nebenwirkung (NW)	98	215	123	29	41	190	201	36
Anämie	257	128	26	7	195	187	55	24
Leukopenie	128	59	13	-	138	77	10	2
Granulozytopenie	96	63	20	13	89	81	22	11
Thrombozytopenie	18	3	5	2	19	6	2	4
Ödeme	236	86	13	1	200	169	41	2
Fatigue	201	90	28	-	177	146	50	1
Fieber	39	13	4	-	60	15	6	-
Juckreiz	55	17	4	-	70	36	7	-
Hautausschlag	80	34	11	-	121	74	24	1
Anorexie	76	37	8	1	119	63	8	-
Obstipation	52	18	4	1	61	19	7	-
Diarrhö	160	58	7	1	170	73	25	-
Übelkeit	170	47	12	-	170	101	15	-
Erbrechen	86	25	12	1	107	60	13	-
Blutungen	34	4	12	1	64	3	30	8
Infektionen	34	34	12	1	41	36	21	1
Schwindel	44	7	1	-	50	9	2	-
Gelenkschmerzen	50	11	-	-	56	15	4	-
Kopfschmerzen	59	15	1	-	54	8	4	-
Muskelschmerzen	87	27	1	-	91	35	5	-
Pleurasuren	159	60	19	2	143	83	33	1
Husten	52	8	1	-	53	13	1	-
Atemnot	-	39	14	1	-	62	16	5
Renale oder urogenitale NW	43	16	2	1	48	22	10	3

Nebenwirkungen: Sunitinib

- ❖ Häufigste Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie: doppelblinde Phase sowie doppelblinde und Open-Label-Phase kombiniert.

Nebenwirkungen und Laborabweichungen (> 20%)	Doppelblinde Phase				Doppelblinde und Open-Label-Phase	
	Sunitinib (n=228)		Placebo (n=114)		Sunitinib (n=241)	
	Grad 1/2 n (%)	Grad 3/4 n (%)	Grad 1/2 n (%)	Grad 3/4 n (%)	Grad 1/2 n (%)	Grad 3/4 n (%)
Fatigue	67 (29)	18 (8)	23 (20)	2 (2)	88 (37)	25 (10)
Diarrhö	69 (30)	8 (4)	8 (7)	0 (0)	91 (38)	13 (5)
Übelkeit	60 (26)	3 (1)	14 (12)	2 (2)	82 (34)	6 (3)
Hautverfärbung	62 (27)	0 (0)	5 (4)	0 (0)	72 (30)	0 (0)
Anorexie	46 (20)	0 (0)	5 (4)	1 (1)	66 (27)	2 (1)
Dysgeusie	50 (22)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	60 (25)	1 (0,4)
Erbrechen	38 (17)	1 (0,4)	7 (6)	1 (1)	51 (21)	3 (1)
Hämatologische Laborabweichungen						
Hämoglobin	124 (54)	9 (4)	60 (53)	2 (2)	132 (55)	11 (5)
Leukozyten	126 (55)	8 (4)	7 (6)	0 (0)	136 (56)	8 (3)
Neutrophile	105 (46)	23 (10)	4 (4)	0 (0)	113 (47)	28 (12)
Lymphozyten	85 (37)	26 (11)	34 (30)	2 (2)	58 (38)	28 (12)
Thrombozyten	87 (38)	10 (4)	3 (3)	0 (0)	90 (37)	10 (4)

Sunitinib: Dosierung und Nebenwirkungsmanagement



¹ Fachinformation SUTENT®, Dezember 2017

Nebenwirkungen: Regorafenib

- ❖ **GRID-Studie: Häufigsten Nebenwirkungen bei $\geq 10\%$ der Patienten in der doppelblinden Studienphase.**

Nebenwirkungen, n (%)	Regorafenib (n=132*)			Placebo (n=66)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Jegliche Nebenwirkung	130 (98)	77 (58)	2 (2)	45 (68)	5 (8)	1 (2)
Hand-Fuß-Syndrom	74 (56)	26 (20)	0	9 (14)	0	0
Hypertonie	64 (49)	30 (23)	1 (1)	11 (17)	2 (3)	0
Diarrhö	53 (40)	7 (5)	0	3 (5)	0	0
Fatigue	51 (39)	3 (2)	0	18 (27)	0	0
Orale Mukositis	50 (38)	2 (2)	0	5 (8)	1 (2)	0
Alopezie	31 (24)	2 (2)	0	1 (2)	0	0
Heiserkeit	29 (22)	0	0	3 (5)	0	0
Appetitlosigkeit	27 (21)	0	0	5 (8)	0	0
Hautausschlag	24 (18)	3 (2)	0	2 (3)	0	0
Übelkeit	21 (16)	1 (1)	0	6 (9)	1 (2)	0
Obstipation	20 (15)	1 (1)	0	4 (6)	0	0
Muskelschmerzen	18 (14)	1 (1)	0	6 (9)	0	0
Stimmveränderungen	14 (11)	0	0	2 (3)	0	0

*1 Patient erhielt keine Studientherapie

Zusammenfassung

- ❖ GIST sind bei Erstdiagnose häufig bereits metastasiert.
- ❖ Mutationsanalyse (c-KIT/PDGFR-Status) bei allen Patienten vor Beginn der Systemtherapie (diagnostisch, prognostisch, prädiktiv).
- ❖ Derzeit zugelassene TKI bei metastasierten GIST sind Imatinib (Erstlinie), Sunitinib (Zweitlinie) und Regorafenib (Drittlinie).
- ❖ Imatinib-Dosis ist abhängig vom Mutationsstatus.
- ❖ Sunitinib: Durch individuelle Dosis-/Intervallanpassungen und adäquates Nebenwirkungsmanagement lassen sich die Therapieergebnisse optimieren.
- ❖ Nachsorge bei einem GIST/TKI-erfahrenen Radiologen.
- ❖ Kontaktadressen von Sarkomzentren in Deutschland z. B. über „Das Lebenshaus“: www.daslebenshaus.org