

Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Epidemiologie / Ätiologie	2
2 Lokalisation	3
3 Pathologie / Molekularbiologie	3
4 Klinik / Prognose	3
4.1 Klinische Symptomatik	3
4.2 Prognose	4
4.3 Risikoklassifikation	4
5 Diagnostik	4
6 Therapie	5
6.1 Therapiefreie Verlaufsbeobachtung	5
6.2 Chirurgische Therapie	5
6.2.1 Primärtumoroperation	5
6.2.2 Metastasen Chirurgie	5
6.2.3 Sekundäre Tumor-/Metastasenresektionen nach Imatinib-Induktionschemotherapie	6
6.3 Strahlentherapie	6
6.4 Medikamentöse Therapie	6
6.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie (mit Imatinib)	6
6.4.2 Adjuvante Therapie (mit Imatinib)	6
6.4.3 Additive Imatinib-Therapie nach Metastasektomie	7
6.4.4 Metastasierte GIST	8
6.4.4.1 Erstlinientherapie mit Imatinib	8
6.4.4.2 Imatinib-Resistenz	8
6.4.4.3 Zweitlinientherapie mit Sunitinib	9
6.4.4.4 Weitere Therapieansätze	10
7 Nachsorge/Verlaufskontrollen	10
9 Literatur	11
15 Anschriften der Verfasser	13
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	13

Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

Stand: Juni 2011

Autoren: Peter Reichardt, Jochen Schütte

1 Epidemiologie / Ätiologie

Referenz: [1- 3]

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und ca. 5% aller Sarkome dar. Ihre Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10⁶ Einwohner und Jahr. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei ca. 55-65 Jahren (Bereich: 16-94 Jahre) und die Geschlechtsverteilung ist nahezu ausgeglichen (Männer/Frauen: 59%/41%). Die überwiegende Mehrzahl der GIST tritt sporadisch auf. Eine hereditäre Prädisposition wird nur sehr selten beobachtet. Dabei handelt es sich entweder um familiäre GIST mit entsprechender Keimbahnmutation des KIT- oder PDGFR -alpha-Gens, um GIST im Kontext des Carney- bzw. Carney-Stratakis-Syndroms oder um GIST im Zusammenhang mit der Neurofibromatose-1 (Morbus von Recklinghausen) (siehe [Tabelle 1](#)). Sehr selten treten GIST bei Kindern/Jugendlichen auf (1-2%); meist sind Mädchen betroffen. Mutationen des KIT- bzw. PDGFRA-Gens finden sich bei pädiatrischen GIST, die meist multifokal auftreten, nur ausnahmsweise; häufig lässt sich jedoch eine IGF-1-Rezeptor-Amplifikation/Überexpression nachweisen.

Tabelle 1: Merkmale sporadischer und hereditärer GIST*

Syndrom	Sporadische GIST	Familiäre GIST	Carney's Triade	Carney-Stratakis-Syndrom	NF-1
Medianes Alter	~ 60 Jahre	~ 40-50 Jahre	< 35 Jahre	< 25 Jahre	~ 50 Jahre
Geschlechtsprädisposition	keine	keine	w > m	keine	keine
Assoziierte Symptome	keine	Hyperpigmentierung, Urticaria pigmentosa, Mastozytose, Dysphagie	Paragangliome pulmonale Chondrome	Paragangliome	Neurofibrom Cafe-au-lait-Flecken
Mutationen	keine Keimbahnmutation	Kit/PDGFR	unbekannt	SDHB SDHC SDHD	NF1 Neurofibromin
Erbgang	-	autosomal dominant	-	autos. Dominant	autosomal dominant
Histologie	spindelzellig > epitheloid > gemischtzellig	siehe sporadische GIST	epitheloid	siehe sporadische GIST	spindelzellig
ICC Hyperplasie	keine	meist vorhanden	keine	keine	meist vorhanden
Lokalisation	Magen, Dünndarm, Rektum, Mesenterium, andere	Dünndarm, Magen, selten Rektum	Magen	Magen	Dünndarm
Klinisches Verhalten	abhängig von Größe, Mitosezahl und Lokalisation	siehe sporadische GIST	Metastasierung häufig bereits bei Diagnose	unklar	indolent

Syndrom	Sporadische GIST	Familiäre GIST	Carney's Triade	Carney-Stratakis-Syndrom	NF-1
Ansprechen auf Imatinib	abhängig vom Mutationstyp	abhängig vom Mutationstyp	unklar	schlecht	unklar

Legende:

*: nach [2]

2 Lokalisation

Häufigste Lokalisationen sporadischer GIST sind Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%); seltenere Lokalisationen sind Kolon und Rektum (10%), Ösophagus (2-5%) und Mesenterium/Omentum (2-5%). Das Vorkommen extraintestinaler GIST wird heute jedoch zunehmend in Zweifel gezogen. Sporadische GIST manifestieren sich fast immer als solitäre Tumoren, während GIST im Kontext der seltenen familiären Genese und NF-1 meist als multifokale Tumoren im Bereich des Dünndarms auftreten.

3 Pathologie / Molekularbiologie

Referenz: [1- 5]

Als möglicher histogenetischer Ursprung der GIST werden die interstitiellen Zellen von Cajal (ICC= „interstitial cells of Cajal“) oder entsprechende Vorläuferzellen angesehen. ICC sind als „Schrittmacherzellen“ an der Kontrolle der Magen-/Darmmotilität beteiligt und exprimieren das c-KIT (CD117) Protein. Makroskopisch können fortgeschrittene GIST zystische Areale und Einblutungen aufweisen. Histopathologisch imponieren GIST meist als spindelzellige (60-70%), epitheloide (20-30%) oder gemischtförmige Formen. Führendes immunhistochemisches Merkmal der GIST ist die Expression von c-KIT [CD117] und DOG-1, die sich bei ca. 95% aller GIST nachweisen lässt. DOG-1 ist zudem bei ca. 1/3 der c-KIT negativen GIST exprimiert.

Eine Mutation des c-kit-Gens findet sich bei ca. 85% aller GIST. Am häufigsten betroffen sind Exon 11 in der transmembranären Region (ca. 70%) und Exon 9 in der extrazellulären Domäne (ca. 10-15%). Die Kinase I-(Exon 13) oder die Aktivierungsdomäne (Exon 17) sind mit jeweils ca. 1% nur selten von Primärmutationen betroffen. Bei etwa 5-7% aller GIST findet sich eine Mutation des PDGF-Rezeptors alpha, entweder in der juxtamembranären Domäne (Exon 12) oder im Bereich der Aktivierungsdomäne (Exon 18). Bei den verbleibenden 10-15% aller GIST lässt sich keine Mutation des KIT- oder PDGFRA-Gens nachweisen, entsprechend einem sog. Wildtyp.

4 Klinik / Prognose

Referenz: [1, 3] [6- 10]

4.1 Klinische Symptomatik

Die zur Diagnose führende klinische Symptomatik ist meist unspezifisch (z.B. Völlegefühl, abdominelle Beschwerden, Bauchumfangszunahme). Bei bis zu 30% der Patienten werden GIST inzidentell im Rahmen endoskopischer Untersuchungen oder Operationen aus anderen Indikationen diagnostiziert. Gastrointestinale Blutungen führen bei bis zu 10% der Patienten zur Diagnose.

Bei Diagnosestellung ist bei 20-50% der Patienten eine Metastasierung nachweisbar. Am häufigsten betroffen sind Leber und Peritoneum/Omentum. Extraabdominelle Metastasen sind

mit < 10% selten, finden sich aber bei fortgeschrittenen, refraktären GIST in bis zu 20-25%. Lymphknotenmetastasen sind wie bei der Mehrzahl anderer Sarkome so selten, dass diesen operationstechnisch keine Bedeutung zukommt.

4.2 Prognose

Als klinisch bedeutsame Prognosefaktoren gelten die Mitoserate, die Tumorgröße und die Primärtumorlokalisation. Zur Abschätzung einer eventuellen Metastasierungswahrscheinlichkeit werden verschiedene Risikokategorien unterschieden, die in [Tabelle 2](#) zusammengefasst sind. Wichtig ist die Feststellung, dass es aufgrund der genannten Prognoseparameter nicht möglich ist, ein Metastasierungsrisiko völlig auszuschließen. Die Bezeichnung „gutartig“ ist somit keinesfalls zulässig. Die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von Patienten mit operiertem Primärtumor in der Zeit vor Einführung von Imatinib betrug ca. 50%, bei Patienten mit einer Tumorgröße > 10 cm ca. 20-35%. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt derzeit ca. 60 Monate, die 5-Jahresüberlebensrate ca. 45%.

Der c-kit Genotyp stellt einen prädiktiven und auch einen weiteren prognostischen Parameter dar. So weisen Patienten mit einer c-kit Exon 11-Deletion ein höheres Rezidivrisiko auf als solche mit Exon 11-Insertion oder -Punktmutation, Exon 9-Mutation, PDGFRA-Mutation oder c-kit Wildtyp.

4.3 Risikoklassifikation

Tabelle 2: Risikoklassifikation primärer GIST aufgrund des Mitoseindex, der Tumorgröße sowie der anatomischen Lokalisation (Armed Forces Institute of Pathology [AFIP] [10])

Mitosezahl	Größe (cm)	Progressions-/Rezidivrisiko			
		Magen	Duodenum	Jejunum/ Ileum	Rektum
≤ 5 pro 50 HPF	≤ 2	kein Risiko	kein Risiko	kein Risiko	kein Risiko
	>2 ≤ 5	sehr gering	gering	gering	gering
	> 5 ≤ 10	gering	hoch	moderat	hoch
	> 10	moderat	hoch	hoch	hoch
> 5 pro 50 HPF	≤ 2	kein Risiko**	k.A. (hoch)	hoch	hoch
	>2 ≤ 5	moderat	hoch	hoch	hoch
	> 5 ≤ 10	hoch	hoch	hoch	hoch
	> 10	hoch	hoch	hoch	hoch

Legende:

k.A.: keine Angabe aufgrund weniger Daten;

** : relativ kleine Fallzahlen

Bei Patienten, bei denen eine intraperitoneale Tumorblutung, -ruptur oder -verletzung auftritt, kommt es nahezu obligat zur Entwicklung peritonealer Metastasen.

5 Diagnostik

Referenz: [1, 3] [11- 13]

Neben der endoskopischen bzw. endosonographischen Diagnostik kommt der Computertomographie (CT) die größte Bedeutung für die Ausbreitungsdiagnostik, die Verlaufskontrolle und

Nachsorge zu. PET-Untersuchungen können in Einzelfällen hilfreich sein, das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie frühzeitig beurteilen oder zwischen benignen und malignen Veränderungen differenzieren zu können. Das Therapieansprechen mittels CT wird nach den sog. Choi-Kriterien ermittelt. Als Therapieansprechen gelten dabei eine Größenabnahme $> 10\%$ und/oder eine Dichteabnahme (HU) um $\geq 15\%$.

Eine biopsische Sicherung kann ggfs. endoskopisch bzw. endosonographisch gesteuert erfolgen, sofern dies technisch möglich erscheint, ohne eine intraabdominelle Tumorzell dissemination zu riskieren. GIST sind meist fragile und sehr gefäßreiche Tumoren, die von der Submukosa ausgehen und daher oft schwer endoskopisch zugänglich sind. Im Zweifelsfall sollte eine primäre Operation erfolgen, um eine intraabdominelle Tumorruptur und Tumorzellausbreitung auf jeden Fall zu vermeiden. Eine perkutane Tumorpunktion sollte nur dann erwogen werden, wenn differentialdiagnostisch andere Tumoren, z.B. ein Lymphom, in Betracht kommen oder aufgrund der Tumorgroße oder -ausbreitung eine neoadjuvante Therapie indiziert ist.

Die molekulargenetische Untersuchung zur Bestimmung des KIT- bzw. PDGFRA-Mutationsstatus ist heute obligater Bestandteil der Initialdiagnostik.

6 Therapie

6.1 Therapiefreie Verlaufsbeobachtung

Kleine GIST des Magens (< 2 cm) sind - nach Resektion - mit einer sehr geringen Rezidivrate assoziiert, so dass diese im Einzelfall (z.B. Alter, Komorbiditäten, perioperative Risiken) nach Diskussion mit dem Patienten zunächst auch verlaufskontrolliert werden können, sofern die Größe 2 cm nicht übersteigt und bei den endoskopischen/endosonographischen Kontrollen (zunächst 3-6 monatlich) nur ein sehr langsames Tumorwachstum festgestellt wird. Kleine GIST anderer Lokalisation (insbesondere Rektum) weisen ein hohes Progressions-/Metastasierungsrisiko auf und sollten regelhaft primär chirurgisch behandelt werden.

6.2 Chirurgische Therapie

Referenz: [12, 13]

6.2.1 Primärtumoroperation

Sofern der Primärtumor initial resektabel erscheint, ist eine primäre Resektion indiziert. Üblicherweise erfolgt diese bei gastralen GIST in Form einer Keilresektion (wedge resection) unter Mitnahme eines Sicherheitssaums von 1-2 cm. Im Bedarfsfall erfolgen eine Segmentresektion (Dünn-/Dickdarm) oder eine ‚en bloc‘-Resektion (z.B. Omentum). Eine Lymphadenektomie ist aufgrund der Seltenheit von Lymphknotenmetastasen nicht regelhaft erforderlich. Wenn eine primäre R0-Resektion nicht möglich erscheint oder eine mutilierende Operation erfordert, ist zunächst eine präoperative (neoadjuvante) Therapie mit Imatinib indiziert (siehe unten).

6.2.2 Metastasen Chirurgie

Daten prospektiver Studien zur Metastasenresektion liegen nicht vor. Einige, aber nicht alle retrospektiven Analysen zeigten eine günstigere Prognose von Patienten, bei denen - meist nach Imatinib-Vorbehandlung und Therapieansprechen - eine sekundäre Resektion erfolgte. Es ist bislang jedoch unklar, ob die günstigeren Überlebensdaten der operierten Patienten auf die

Resektion oder die Patientenselektion zurückzuführen sind. Die zur Klärung dieser Frage aufgelegte prospektive Studie musste leider wegen geringer Rekrutierung eingestellt werden.

Sofern eine vollständige Tumor-/Metastasenresektion möglich erscheint und erwogen wird, sollte diese in der Phase des Therapieansprechens (partielle Remission oder stabile Erkrankung) erfolgen. Bereits bei limitierter Tumorprogression unter laufender medikamentöser Therapie verschlechtert sich die Prognose; bei generalisierter Progression ist eine Operation aufgrund der ungünstigen Prognose außer zur Kontrolle von Komplikationen nicht indiziert. Eine Fortsetzung der medikamentösen Therapie ist auch bei vollständiger Entfernung von Metastasen zwingend erforderlich.

6.2.3 Sekundäre Tumor-/Metastasenresektionen nach Imatinib-Induktionschemotherapie

Referenz: [2, 12, 15] [18- 20]

Durch prospektive, randomisierte Studien wurde bislang nicht nachgewiesen, dass die Resektion residueller uni-/oligolokulärer Tumormanifestationen nach einer Imatinib-Induktionstherapie prognostisch vorteilhaft ist. Retrospektive Analysen verschiedener Institutionen deuten jedoch darauf hin, dass sekundäre Resektionen dann mit einer besseren Prognose assoziiert sind, wenn sie bei Patienten mit Tumoransprechen (Tumorverkleinerung oder -stillstand), ggfs. auch noch bei fokaler Progression durchgeführt werden und eine R0 erreicht werden kann. Bei multifokaler Progression und/oder antizipierbarer R2-Resektion ist eine elektive Tumorresektion üblicherweise nicht indiziert.

6.3 Strahlentherapie

Es liegen keine aussagekräftigen Daten zur Strahlentherapie von GIST vor. Mögliche palliative Indikationen sind selten auftretende Knochenmetastasen oder irresektable Tumoren ungünstiger Lokalisation (z.B. Rektum, Ösophagus) mit Refraktärität auf eine medikamentöse Therapie.

6.4 Medikamentöse Therapie

6.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie (mit Imatinib)

Sofern aufgrund der Primärtumorgröße oder -lokalisierung eine komplette Tumorresektion fraglich oder eine mutilierende Operation erforderlich erscheint, sollte zunächst eine präoperative/neoadjuvante Therapie mit Imatinib zur Tumorverkleinerung durchgeführt werden. Die Kenntnis des c-kit-/PDGFRA-Genotyps als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen auf Imatinib kann in diesen Fällen therapiebestimmend sein weshalb eine Mutationsanalyse unbedingt durchgeführt werden sollte. So ist im Falle einer PDGFRA-D842V-Mutation, die zu einer Imatinibresistenz führt, eine neoadjuvante Therapie keinesfalls indiziert. Ebenfalls ist bei einem Wildtyp eine Tumorverkleinerung nicht zu erwarten.

Eine Evaluation der Resektabilität erfolgt bei laufender Imatinib-Therapie in ca. 3-4 monatlichen Intervallen. Bei Erreichen einer Remission wird die Tumorresektion (s.o.) angeschlossen (meist innerhalb von 6-12 Monaten).

6.4.2 Adjuvante Therapie (mit Imatinib)

Referenz: [14- 17]

Bei GIST mit mittlerem und hohem Rezidivrisiko entsprechend AFIP-Risikoklassifikation (siehe [Tabelle 2](#)) ist eine adjuvante Therapie mit Imatinib indiziert. Aufgrund der Daten der US-amerikanischen ACOSOG Z9001-Studie kann mit einer einjährigen Imatinibtherapie (400 mg/Tag) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens erreicht werden. Die 2-Jahres-RFS-Raten für das Gesamtkollektiv aller Patienten betragen 91% mit Imatinib versus 74% mit Placebo ($p < 0,0001$). Erwartungsgemäß fanden sich deutliche Unterschiede bei den Patienten mit mittlerem ($N=148$; HR 3,2; 2-J-RFS: 98% vs. 76%; $p=0,05$) und insbesondere hohem ($N=201$; HR: 3,4; RFS: 77% vs. 41%; $p < 0,0001$) Risiko, nicht jedoch bei Patienten mit niedrigem Risiko ($N=270$; HR: 0,91; RFS: 98% vs. 98%), weshalb diese Gruppe adjuvant nicht behandelt werden sollte. Da Rezidive bei den mit Imatinib behandelten Patienten in der ACOSOG Z9001-Studie ca. 6-10 Monate nach Beendigung der 12monatigen Imatinib-Therapie gehäuft auftraten, könnte eine längere Therapiedauer sinnvoll sein. Diese Annahme wird nun bestätigt durch die aktuellen Ergebnisse der skandinavisch-deutschen (SSG/ AIO)-Studie, in der eine Therapiedauer von 1 und 3 Jahren verglichen wurde. Primärer Endpunkt dieser Studie ist das progressionsfreie Überleben, das mit 3jähriger adjuvanter Imatinib-Therapie signifikant gegenüber einer 1jährigen Therapie verbessert wird (5Jahres PFS: 65.6% vs. 47.9%, $p < 0.0001$, HR=0.46). Noch bedeutsamer ist die Tatsache, dass auch das Gesamtüberleben nach 5 Jahren durch die längere Therapiedauer signifikant verbessert wird (92% vs. 81.7%, $p=0.019$, HR=0.45). Bislang keine Daten gibt es von der inzwischen geschlossenen EORTC-Studie (2 Jahre versus therapiefreie Beobachtung).

Patienten mit einer Imatinib-insensitiven PDGFRA-D842V-Mutation, die bei 3-5% aller Patienten auftritt, profitieren nach vorliegenden Daten nicht von einer adjuvanten Imatinib-Therapie, so dass die initiale molekulargenetische Analyse des Tumors von praktischer und ökonomischer Relevanz ist.

Unklar ist, wie Imatinib bei Patienten mit einer c-kit-Exon 9 Mutation in der adjuvanten Therapiesituation zu dosieren ist. Berücksichtigt man, dass eine Dosierung von 800 mg Imatinib/Tag die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Dosierung von 400 mg Imatinib/Tag bei Patienten mit metastasiertem GIST und c-kit Exon 9-Mutation etwa verdreifacht, würde dies auch für eine höhere Imatinib-Dosis in der adjuvanten Situation sprechen. Da bislang keine Studie zur adjuvanten Therapie eine höhere Dosierung bei Patienten mit c-kit Exon 9-Mutation eingesetzt hat, bleibt diese Frage letztlich offen.

Für Patienten mit c-kit / PDGFRA-Wildtyp ergibt sich in den retrospektiven Subgruppenanalysen bei allerdings kleinen Fallzahlen bisher kein nennenswerter Vorteil der Imatinibtherapie gegenüber der Placebo-Gruppe bzw. einer längeren gegenüber einer kürzeren Therapiedauer.

6.4.3 Additive Imatinib-Therapie nach Metastasektomie

Nach Metastasektomie sind Tumorprogressionen/Rezidive bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb weniger Monate zu erwarten. Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte eine Imatinib-Therapie daher auch nach Metastasektomie durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Patienten, die eine präoperative Imatinib-Therapie erhalten haben und hierunter keine (oligotope/generalisierte) Tumorprogression aufwiesen. Die optimale Dauer dieser Therapie ist nicht bekannt. Üblicherweise wird die Imatinib-Therapie bis zum Nachweis einer Progression fortgesetzt.

6.4.4 Metastasierte GIST

6.4.4.1 Erstlinientherapie mit Imatinib

Referenz: [1, 3, 4] [6- 8]

Abgesehen von Patienten mit resektablem Primärtumor und synchroner, uni- oder oligolokulärer resektabler Metastasierung, bei denen aufgrund von Tumorkomplikationen eine primäre Tumorsektion geplant oder erfolgt ist, stellt die initiale Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib die Therapie der Wahl für Patienten mit metastasiertem GIST dar. Imatinib ist ein kompetitiver Inhibitor der ATP-Bindung an den Kinasedomänen des KIT- und PDGFRA-Rezeptors und führt somit zu einer Hemmung der Signaltransduktion dieser pathogenetisch maßgeblichen Tyrosinkinasen.

Die mit Imatinib erreichbare Rate objektiver Remissionen (nach RECIST) beträgt ca. 50-60% und die Rate prognostisch gleichwertiger Tumorstabilisierungen liegt bei ca. 30%. Für Patienten mit c-kit Exon 11-Aberrationen beträgt die Ansprechrate mit einer Imatinib-Dosierung von 400 mg/Tag ca. 70-90% und für Patienten mit c-kit/pdgfr-Wildtyp ca. 30%. Eine initial höhere Imatinibdosis führt bei diesen Patientengruppen weder zu signifikant höheren Ansprechraten noch zu Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens. Demgegenüber beträgt die Ansprechrate bei Patienten mit c-kit Exon 9-Mutation bei 400 mg Imatinib/Tag nur ca. 20% versus 50-65% bei einer Dosierung von 800 mg/Tag. Auch das progressionsfreie Überleben wird bei Patienten mit c-kit Exon 9-Mutation durch eine höhere Imatinib-Dosis verbessert (400 mg: 6 Monate; 800 mg: 19 Monate; $p=0,017$); für das Gesamtüberleben fand sich eine wohl aufgrund des cross-overs nicht signifikante Risikoreduktion von 31% für höher dosiertes Imatinib. Die empfohlenen Dosierungen sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv aller Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt derzeit ca. 50 Monate bei einer 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 60%. Nach c-kit-Mutationsstatus aufgeschlüsselt betragen die 3-Jahresüberlebensraten ca. 69% für Exon 11-Mutationen, 57% für c-kit-Wildtyp und 44% für Exon 9-Mutationen.

Tabelle 3: Imatinib-Dosierung bei Erstlinientherapie metastasierter GIST in Abhängigkeit vom primären c-kit/PDGFR-Genotyp

Genotyp / Genotypische Aberrationen bei Initialtherapie	Imatinib-Dosis pro Tag
c-kit Exon 11, 13, 17, Wt	400 mg
c-kit / pdgfra-Wildtyp	400 mg
c-kit Exon 9	800 mg
PDGFR- α Exon 12, 14	400 mg
PDGFR- α Exon 18 (D842V)-Mutation	Imatinib resistent

6.4.4.2 Imatinib-Resistenz

Referenz: [4] [6- 8] [21]

Eine primäre Imatinib-Resistenz ist bei ca. 10% der GIST-Patienten zu beobachten. Diese ist durch eine Tumorprogression in den ersten 3-6 Therapiemonaten definiert. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte die Expertise eines Sarkom-/GIST-Zentrums zur Verifikation der histopa-

thologischen Diagnose sowie zum Ausschluß einer therapieassoziierten Pseudoprogression hinzugezogen werden.

Eine primäre Resistenz kann bei allen Genotypen auftreten, wird aber meist bei c-kit-/pdgfra-Wildtyp, c-kit Exon 9-Mutation und PDGFRA-D842V-Mutation beobachtet. Neben eher seltenen Sekundärmutationen können c-kit-/pdgfra-Amplifikationen oder Veränderungen in anderen Signaltransduktionswegen beteiligt sein (z.B. BRAF-Mutationen; IGF1-R-Überexpression).

Bei ca. 40-50% der Patienten ist nach 2 Jahren eine Tumorprogression, d. h. eine sekundäre Imatinib-Resistenz, zu beobachten. In etwa der Hälfte der Fälle manifestiert sich diese zunächst in Form von neu auftretenden, hyperdensen „Knoten“ innerhalb bestehender, meist hypodenser Metastasen („nodule in a mass“). Eine Progression nach konventionellen Kriterien wird dann in der Folge meist nach ca. 5 Monaten beobachtet. Bei etwa 50-80% der Fälle sind sekundäre Mutationen nachweisbar, die meist die ATP-Bindungsdomäne (Exon 13/14) oder die Kinasedomäne (Exon 17/18) betreffen. Sekundäre c-kit Mutationen finden sich meist bei Tumoren mit primärer Exon 11 Mutation, weniger häufig bei primärer Exon 9 Mutation und kaum bei c-kit-/pdgfra-Wildtyp. Mehrheitlich finden sich verschiedene sekundäre Mutationen in unterschiedlichen Metastasen und bei etwa einem Drittel finden sich 2 verschiedene sekundäre Mutationen innerhalb einer Metastase. Andere Mechanismen der Imatinib-Resistenz beinhalten eine c-kit-Amplifikation, eine Deletion des Wildtyp-Allels, eine IGF-1R-Amplifikation oder Veränderungen in nachgeschalteten Signaltransduktionswegen.

Auch eine pharmakokinetische Resistenz sollte erwogen werden. Als Beispiele gelten die verringerte Bindungsaffinität von Imatinib bei c-kit-Exon 9 Mutationen, bei verschiedenen sekundären Mutationen (v.a. der Kinasedomäne), bei c-kit-Amplifikationen sowie bei Komedikationen (via CYP3A4), die zu Veränderungen der Imatinib-Plasmaspiegel führen können. Niedrige Plasmaspiegel sind mit signifikant geringeren progressionsfreien Zeiten assoziiert als höhere Imatinib-Spiegel. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Überprüfung der Patienten-Compliance.

Bei Nachweis einer Tumorprogression unter laufender Therapie mit Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag sollte zunächst eine Dosiserhöhung von Imatinib auf 600-800 mg/Tag erwogen werden. Bei etwa 30% der Patienten ist hierdurch eine Tumorstabilisierung für im Median 3-4 Monate, bei 10-20% der Patienten aber auch für lange Zeiträume erreichbar. Dies gilt insbesondere für Patienten mit c-kit-Exon 9-Mutation. Bei Patienten mit Exon 11-Mutation betrug die Ansprech-/„clinical benefit“-Rate nach Dosiserhöhung ca. 7%. Sofern eine Dosiserhöhung nicht zu einer erneuten Tumorstabilisierung führt oder wegen Intoleranz nicht längerfristig durchführbar ist, ist ein Therapiewechsel auf Sunitinib indiziert.

6.4.4.3 Zweitlinientherapie mit Sunitinib

Referenz: [22- 24]

Sunitinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase KIT, PDGFR-A und -B, VEGFR-1,-2,-3, FLT3 und RET und ist für die Zweitlinientherapie nach Imatinib-Versagen und für Patienten mit Imatinib-Intoleranz zugelassen. In Phase I-III-Studien wurde seine Wirksamkeit bei Imatinib-refraktären GIST nachgewiesen. In einer plazebokontrollierten Phase III-Studie fanden sich eine Tumorstabilisierungsrate von 58% sowie eine Remissionsrate von 7%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,8 Monate mit Sunitinib versus 1,6 Monate mit Plazebo. Auch das Gesamtüberleben konnte durch Sunitinib trotz des „cross-over“-Designs signifikant verbessert werden. Das Therapieansprechen auf Sunitinib korreliert mit dem c-kit-Mutationsstatus. So sind das progressionsfreie und das Gesamtüberleben signifikant höher bei Patienten mit (prä-Imatinib) Exon 9-Mutation und c-kit-Wildtyp als bei c-kit Exon 11-Mutation (PFS: 19 vs. 5 Monate; OS: 28 vs. 12

Monate). Sunitinib kann bei sekundären Mutationen in der ATP-Bindungsdomäne (c-kit Exon 13/14) wirksam sein, während Imatinib hier üblicherweise keine Aktivität zeigt. Bei Sekundärmutationen in der Kinaseaktivierungsdomäne (Exons 17/18) ist Sunitinib in der Regel unwirksam, während Imatinib hier bei einzelnen, spezifischen Mutationen noch Wirksamkeit aufweisen kann.

Die in initialen Studien geprüfte und zugelassene Dosierung von Sunitinib beträgt 50 mg/Tag über 28 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Therapiepause. In einer Phase II-Studie wurde eine kontinuierliche Dosierung von 37,5 mg geprüft; das mediane progressionsfreie Überleben betrug 34 Wochen, das Gesamtüberleben 107 Wochen, so dass diese Applikationsform für Patienten in Betracht kommt, bei denen 50 mg/Tag über 4 Wochen schlecht tolerabel sind.

Die Indikationen für die Zweitlinientherapie sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Indikationen für eine Sunitinib-Zweitlinientherapie bei metastasiertem GIST in Abhängigkeit vom Genotyp

Genotyp / Genotypische Aberrationen 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

6.4.4.4 Weitere Therapieansätze

Referenz: [25- 27]

Spätestens zum Zeitpunkt des Versagens der zugelassenen Zweitlinientherapie sollten vorhandene Studienoptionen erneut in Absprache mit einem Sarkom-/ GIST-Zentrum geprüft werden. In Phase II-Studien und retrospektiven Analysen wurde die Wirksamkeit alternativer TKIs wie Nilotinib und Sorafenib geprüft. Präliminäre Daten zeigten für Sorafenib und Nilotinib Tumorstabilisierungsraten von ca. 35-70% bei medianen PFS-Zeiten von 3-6 Monaten. Bis weitere Daten hierzu vorliegen, sind diese Therapieansätze weiterhin als experimentell anzusehen. Daten zu anderen TKIs, mTOR-, HSP90-, IGF-1R- und PKC θ -Inhibitoren bleiben abzuwarten. Eine konventionelle Chemotherapie ist nicht erfolversprechend und daher nicht indiziert.

7 Nachsorge/Verlaufskontrollen

Referenz: [28]

Nach kompletter Tumorresektion sollten klinische Kontrollen einschl. CT-Abdomen/Becken - abhängig vom Risiko - während der ersten 5 Jahre alle 3-6 Monate, anschließend einmal jährlich durchgeführt werden. Bei kleinen Tumoren (< 2 cm) können ggfs. längere Intervalle gewählt werden. Nach längerer rezidivfreier Zeit und bei niedrigem Rezidivrisiko können auch MRT-Untersuchungen (Abdo-Strahlenexposition zu reduzieren. Abdomen-Sonographien werden nicht empfohlen, da die Sensitivität für peritoneale Metastasen zu gering ist. Regelmäßige endoskopische Nachsorgeuntersuchungen werden derzeit nicht mehr empfohlen, da die Lokalrezidivrate nach R0-Resektion (mit 1-2 cm Sicherheitsabstand) sehr gering ist.

Zur Verlaufskontrolle bei bestehender Metastasierung werden üblicherweise Intervalle von ca. 3-4 Monaten gewählt. Auch hier sind CT-Abdomen/Becken-Untersuchungen die Methode der Wahl, vor allem zur Detektion peritonealer Metastasen und zur Verlaufskontrolle hepatischer Metastasen auch mittels Dichtemessung.

9 Literatur

1. Quek R and George S: Gastrointestinal Stromal Tumor : A Clinical Overview. *Hematol Oncol Clin N Am* 23: 69-78, 2009. DOI:10.1016/j.hoc.2008.11.006
2. Agarwal R and Robson M: Inherited Predisposition to Gastrointestinal Stromal Tumor. *Hematol Oncol Clin N Am* 23: 1-13, 2009. DOI:10.1016/j.hoc.2008.12.003
3. Bauer S and Schütte J: Gastrointestinale Stromatumoren. In: *Therapiekonzepte Onkologie* (Hrsg.: Seeber S, Schütte J), S. 944-985, Springer-Verlag, Heidelberg, 5. Auflage, 2007.
4. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, Town A, McKinley A, Ou WB, Fletcher JA, Fletcher CD, Huang X, Cohen DP, Baum CM, Demetri GD: Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 26:5352-5359, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.15.7461
5. Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Wardelmann E: Pathology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Radiologe* 49:1104-1108, 2009. DOI: 10.1007/s00117-009-1850-y
6. GastrointestinalStromalTumorMeta-AnalysisGroup(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* 28:1247-1253, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.24.2099
7. Verweij J , Casali PG , Zalcborg J , LeCesne A , Reichardt P , Blay JY , Issels R , van Oosterom A , Hogendoorn PC , Van Glabbeke M , Bertulli R , Judson I : Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364:1127-1134, 2004. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17098-0
8. Blanke CD , Rankin C , Demetri GD , Ryan CW , von Mehren M , Benjamin RS , Raymond AK , Bramwell VH , Baker LH , Maki RG , Tanaka M , Hecht JR , Heinrich MC , Fletcher CD , Crowley JJ , Borden EC : 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. *J Clin Oncol* 26:626-632, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4452
9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33:459-465, 2002. DOI:10.1053/hupa.2002.123545
10. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23:70-83, 2006. PMID:17193820
11. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS: 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*;25:1753-1759, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.07.3049
12. Chaudhry UI, DeMatteo RP: Management of Resectable GIST. *Hematol Oncol Clin North Am* 23: 79-87, 2009. DOI:10.1016/j.hoc.2009.01.001

13. Langer C, Schüler P, Becker H, Liersch T: [Gastrointestinal stromal tumors from the surgical point of view.](#)] Chirurg 79:644-649, 2008 DOI:10.1007/s00104-008-1528-4
14. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 373:1097-1104, 2009. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60500-6
15. Eisenberg BL, Harris J, Blanke C, 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. J Surg Oncol 99:42-47, 2009. DOI: 10.1002/jso.21160
16. Blackstein ME, Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, Blanke C, Demetri GD, von Mehren M, Maki RG, Pisters PW, DeMatteo RP: Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: North American Intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2010 (abstr. # 6). www.asco.org/ASCOV2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1948
17. Joensuu H, Eriksson M, Hartmann JT et al.: Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). J Clin Oncol 29 (June 20, abstract LBA1), 2011. http://abstract.asco.org/AbstView_102_78836.html
18. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al: Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. Ann Surg 245:341-346, 2007. DOI:10.1097/01.sla.0000242710.36384.1b
19. Raut CP, Posner M, Desai J, et al: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 24:2325-2331, 2006. DOI:10.1200/JCO.2005.05.3439
20. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, Niebel W, Erhard J, Ebeling P, Zeth M, Taeger G, Seeber S, Flasshove M, Schütte J: Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, Niebel W, Erhard J, Ebeling P, Zeth M, Taeger G, Seeber S, Flasshove M, Schütte J: Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. Int J Cancer 117:316-325, 2005. DOI:10.1002/ijc.21164
21. Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC: Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 15:7510-7518, 2009. PMID:20008851
22. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 368:1329-1338, 2006. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69446-4
23. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis. J Clin Oncol 26 (May 20 suppl; abstr 10554), 2008. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/10554

24. Schütte JH, Schlemmer M, Wendtner C, Reichardt P, Demetri GD. Sunitinib in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): analysis of survival and safety data. *Onkologie* 31 (suppl 4): 201, 2008.
25. Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, Blay J, Rutkowski P, Bui B, Hartmann JT, Pink D, Leyvraz S, Schütte J: Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retro-2009. <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/10564>
26. Montemurro M , Schöffski P , Reichardt P , Gelderblom H , Schütte J , Hartmann JT , von Moos R , Seddon B , Joensuu H , Wendtner CM , Weber E , Grünwald V , Roth A , Leyvraz S : Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 45:2293-229, 2009. DOI:10.1016/j.ejca.2009.04.030
27. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al: Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 26(May20suppl;abstr10502),2008. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/10502
28. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M and Blay JY on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv64-iv67, 2009 DOI:10.1093/annonc/mdp131

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Peter Reichardt

HELIOS Klinikum Berlin-Buch
 Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
 Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
 Schwanebecker Chaussee 50
 13125 Berlin
 Tel: 030 9401 54800
 Fax: 030 9401 54809
peter.reichardt@helios-kliniken.de

Prof. Dr. med. Jochen Schütte

Schwerpunktpraxis für ambulante
 Tumortherapie, Hämatologie
 und Onkologie
 Schadowstr. 2
 40212 Düsseldorf
 Tel: 0211 877-4490
 Fax: 0211 935-7040
mail@onkologie-duesseldorf.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen