

Update GIST

Gastrointestinale Stroma-Tumore

Gastrointestinale Stroma-Tumoren – kurz GIST – sind die häufigsten mesenchymalen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes. Der Ursprung des GIST ist die Cajal-Zelle, welche zwischen der longitudinalen und zirkulären Muskelschicht im gastrointestinalen Trakt lokalisiert ist. Die Cajal-Zelle – erstmals von Santiago Ramon y Cajal, einem spanischen Pathologen, Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben – hat eine Pacemaker-Funktion inne und ist für die gastrointestinale Motilität verantwortlich. GIST kommen hauptsächlich im Magen und Dünndarm vor, Lokalisationen im Oesophagus, Kolon, Rektum oder extraviszzerale Lokalisationen sind rar.

+

Les tumeurs gastro-intestinales de stroma (GIST) sont les tumeurs méenchymateuses les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal. L'origine de la GIST est la cellule de Cajal, qui est située entre la couche longitudinale et musculaire circulaire du tractus gastro-intestinal. La cellule de Cajal décrite premièrement par Santiago Ramon y Cajal, un pathologue espagnol, au début du 20^{ème} siècle occupe une fonction de pacemaker et est responsable de la motilité gastro-intestinale. GIST se produit principalement dans l'estomac et l'intestin grêle, des localisations dans l'œsophage, le côlon, le rectum ou des localisations extra-viscérales sont rares.

Bis zur Jahrtausendwende war die chirurgische Entfernung die einzige effiziente Therapieoption beim GIST. Mit alleiniger Chirurgie ist die Rezidivrate jedoch auch nach kompletter Resektion beträchtlich, was ein unbefriedigendes Problem für den Onkologen darstellte. Zahlreiche Efforts, das Rezidiv- und Gesamtüberleben mit Chemo- oder Radiotherapie zu verbessern, scheiterten kläglich.

In den vergangenen zwei Dekaden wurden jedoch substanzielle Fortschritte gemacht im Verständnis von Pathogenese und Therapie der gastrointestinalen Stroma-Tumoren. Die Erkenntnis, dass dem unkontrollierten GIST-Wachstum eine aktivierende KIT- oder PDGFRA-Mutation zugrunde liegt, und viel wichtiger, dass die durch die Mutation resultierende, aktivierte Tyrosinkinase des KIT- oder PDGF-Rezeptors mit Imatinib blockiert werden kann, hat das Management von GIST-Patienten revolutioniert. Die GIST-Behandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor ist von herausragender Bedeutung, da erstmals eine „targeted therapy“ bei gastrointestinalen Tumoren erfolgreich eingesetzt wurde. Das Imatinib, welches zuvor bei der chronisch myeloischen Leukämie in einem enormen Patientenbenefit resultierte, kommt nun auch bei diesem soliden Tumor erfolgreich zur Anwendung.

Imatinib wurde zum ersten Mal bei einer Patientin mit metastasiertem gastrointestinalem Stroma-Tumor um die Jahrtau-



Prof. Dr. med. Ulrich Güller,
MHS, FEBS
St. Gallen

sendwende eingesetzt. Diese Patientin hatte sich zuvor mehrerer, erfolgloser Chemotherapielinien unterzogen. Nach nur 4 Wochen Imatinibtherapie waren die initial stark FDG-aviden, zahlreichen peritonealen Metastasen auf der PET kaum mehr zu erkennen. Das phänomenale Ansprechen auf diesen Tyrosinkinaseinhibitor – damals noch als STI571 bezeichnet – wurde als case report im New England Journal of Medicine festgehalten (1). Seit der ersten Anwendung von Imatinib bei dieser GIST-Patientin wurden verschiedene randomisierte Studien in der adjuvanten und metastasierten Situation durchgeführt und die Rolle der Tyrosinkinaseinhibitoren im Management dieser Krankheit zunehmend besser definiert.

Das Ziel dieses Artikels ist es, einen kurzen Überblick über die Therapie des GIST zu vermitteln.

Adjuvante Therapie

Für die Entscheidung, ob nach kompletter Entfernung eines GIST eine adjuvante Therapie durchgeführt werden soll, ist eine Rezidivrisikoabschätzung unerlässlich. Die erste Kategorisierung des Rezidivrisikos wurde durch Chris Fletcher im Jahre 2002 publiziert und basiert auf der GIST-Grösse und der Mitoserate (beim GIST jeweils ausgedrückt als Anzahl Mitosen pro 50 high power fields [HPF]) (2). Mit den Fletcher-Kriterien wird das Rezidivrisiko nach der GIST-Resektion in sehr niedrig, niedrig, intermediär und hoch unterteilt. Einige Jahre später publizierten Miettinen und Lasota die weit verbreitete Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)-Risikostratifizierung (3): Zusätzlich zu den von Fletcher verwendeten Parametern wie Grösse und Mitoserate wurde nun noch die Lokalisation des GIST als weiteres Kriterium verwendet. Die AFIP-Risikostratifizierung teilt Patienten in 8 verschiedene Kategorien mit geschätzten Rezidivraten von 0 – ca. 90% ein und hat auch in den neusten ESMO Guidelines Einzug gefunden (4).

Bei GIST-Patienten mit sehr niedrigem (z. B. kleine gastrale GIST mit weniger als 5 Mitosen/50HPF) und sehr hohem Rezidivrisiko (z. B. nicht gastrale GIST mit hoher Mitoserate) ist der Entscheid gegen oder für eine adjuvante Therapie mit Imatinib einfach. Oft erweist sich jedoch die exakte Kategorisierung eines Patienten mit intermediärem Rezidivrisiko als Herausforderung. Nehmen

wir zum Beispiel einen Patienten mit gastralem GIST von 12 cm Durchmesser und einer Mitoserate von 5/50HPF. Basierend auf der AFIP-Risikostratifizierung hat der Patient ein Rezidivrisiko von 12% (Tabelle 1, aus ESMO Guidelines Ref. 4). Nehmen wir denselben Patienten mit gastralem GIST von 12cm Durchmesser, nun jedoch mit einer minim höheren Mitoserate von 6/50HPF. Bei diesem Patienten steigt das Rezidivrisiko weit überproportional auf 86%. Dieses Beispiel demonstriert das Problem der Dichotomisierung biologisch kontinuierlicher Variablen wie GIST-Grösse und Mitoserate. Somit ist es unerlässlich, solche Risikokategorisierungen als Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung für die adjuvante Imatinibgabe, jedoch nicht als absolute Wahrheit zu sehen. Bei der Rezidivrisikoabschätzung sind die von Joensuu et al. errechneten „contour maps“ hilfreich, bei welchen kleine Änderungen in Grösse und Mitoserate nur in einer minimalen Rezidivrisikoänderung resultieren (5).

Allgemein gilt, dass Imatinib als adjuvante Therapie bei GIST-Patienten mit intermediärem und hohem – jedoch nicht bei tiefem oder sehr tiefem – Rezidivrisiko indiziert ist. Verschiedene grosse Phase-III-Studien haben den Benefit von adjuvantes Imatinib geprüft und bewiesen. Die von der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z9001) durchgeführte Studie randomisierte Patienten mit KIT-positivem GIST und einer Grösse von 3 cm und mehr zu Imatinib 400 mg/die für ein Jahr versus Placebo (6). In der Studie war das rezidivfreie Überleben nach einem Jahr in der Imatinib-Gruppe um 65% tiefer (hazard ratio von 0.35), einem statistisch signifikanten und zweifelsohne klinisch relevanten Ergebnis. In der ACOSOG-Z9001-Studie wurde zwar keine signifikante Differenz bezüglich Gesamtüberleben postuliert, dies lässt sich jedoch durch den erlaubten Cross-over von Placebo zu Imatinib gut erklären.

Die deutsch-skandinavische Studie randomisierte Hochrisikopatienten zu 3 versus nur 1 Jahr Imatinib (7). Drei Jahre Imatinib waren in dieser Studie mit signifikant besserem rezidivfreien und Gesamtüberleben vergesellschaftet. Dem geeigneten Betrachter fällt auf, dass die Kaplan-Meier-Überlebenskurven im 1-Jahres- und 3-Jahres-Arm fast parallel zueinander verlaufen – einfach um 2 Jahre verschoben. In der Tat treten in beiden Armen die meisten Rezidive 12 bis 18 Monate nach Sistieren des Imatinibs auf. Somit drängt sich die Frage auf, ob gewisse Patienten in der adjuvanten Situation länger als 3 Jahre mit Imatinib therapiert werden sollten.

Aktuell laufen Studien, welche 3 versus 5 Jahre Imatinib vergleichen. Zudem gibt es Patienten mit äusserst hohem Rezidivrisiko, z. B. jene mit nicht-gastralem GIST und hoher Mitoserate, welche eventuell von lebenslanger adjuvanter Imatinibtherapie profitieren würden. Dies muss jedoch in sauber durchgeführten Studien noch geprüft und erwiesen werden.

Mutationsanalyse vor Imatinibgabe

Die Bestimmung der dem GIST zugrundeliegenden Mutation hat sowohl prognostische wie auch prädiktive Bedeutung. Vor der Imatinibgabe muss somit zwingend eine Mutationsanalyse durchgeführt werden. Zum einen wird die Resistenzmutation des PDGFRA D842V gesucht, bei welcher Imatinib nachgewiesenermassen weder in vitro noch in vivo eine tumorgerichtete Aktivität hat. Zum anderen kann ein wild-type GIST – oder korrekter ausgedrückt, ein nicht-KIT/nicht-PDGFRA mutierter GIST – ausgeschlossen werden, welcher einen indolenteren Verlauf hat und in der Regel schlechter auf Imatinib anspricht. Schlussendlich muss eine KIT-Exon-9-Mutation gesucht werden, bei welcher in der fortgeschrittenen Situation 800 mg/die Imatinib verabreicht werden sollten.

Metastasierter GIST

Prädilektionsstellen für GIST-Metastasen sind die Leber und das Peritoneum. Bei einer oligotopischen Metastasierung (z. B. singuläre Lebermetastase) sollte interdisziplinär eine chirurgische Entfernung diskutiert werden. In der nicht-kurablen Situation ist in der ersten Therapielinie Imatinib indiziert. Wie auch bei der adjuvanten Situation muss vor der Imatinib-Verabreichung zwingend eine Mutationsanalyse erfolgen. Bei einer KIT-Exon-9-Mutation ist eine Dosierung von 800mg/die Imatinib indiziert, welche – basierend auf einer Metaanalyse mit über 1600 Patienten – in einem längeren progressionsfreien Überleben und höherer Ansprechraten resultiert (8). Bei einem Tumorprogress unter 400 mg/die Imatinib wird in der Regel als nächster Therapieschritt die Dosis verdoppelt, bei einem weiteren Krankheitsprogress auf Sunitinib gewechselt. Sunitinib, welches nebst dem KIT und PDGFRA auch die Rezeptor-Tyrosinkinasen für VEGF, FLT3 und RET hemmt, wurde in einer Phase-III-Studie im Vergleich zu bester supportiver Therapie geprüft und war mit besserem progressionsfreiem und Gesamtüberleben vergesellschaftet (9). Als weitere Therapieoption nach Progression unter Imatinib und Sunitinib gilt der orale Multikinase-Inhibitor Rego-

TAB. 1 AFIP-Risikostratifizierung nach den ESMO Guidelines

Group	Tumor parameters		Percentage of patients due to relapse			
	Size	Mitotic rate	Gastric GISTs	Jejunal and ileal GISTs	Duodenal GISTs	Rectal GISTs
1	≤2 cm	≤5 per 50 HPFs	0 none	0 none	0 none	0 none
2	>2 ≤ 5 cm	≤5 per 50 HPFs	1.9 very low	4.3 low	8.3 low	8.5% low
3a	>5 ≤ 10 cm	≤5 per 50 HPFs	3.6 low	24 moderate		
3b	>10 cm	≤5 per 50 HPFs	12 moderate	52 high	34 high ^b	57 ^c high ^b
4	≤2 cm	>5 per 50 HPFs	0 ^e	50 ^e	^d	54 high
5	>2 ≤ 5 cm	>5 per 50 HPFs	16 moderate	73 high	50 high	52 high
6a	>5 ≤ 10 cm	>5 per 50 HPFs	55 high	85 high		
6b	>10 cm	>5 per 50 HPFs	86 high	90 high	86 high ^b	71 high ^b

rafenib, welcher in einer neulich im Lancet publizierten randomisierten Studie (GRID Trial) einen relevanten Benefit bezüglich progressionsfreiem Überleben von Regorafenib gegenüber bester supportiver Therapie gezeigt hat (10).

Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Behandlung mit Imatinib ist in folgenden 2 Situationen indiziert: Einerseits bei einem lokal fortgeschrittenen GIST, welcher nicht sicher R0 reseziert werden kann; andererseits wenn eine R0-Resektion zwar möglich wäre, aber mit prohibitiv hoher Morbidität einhergehen würde. Das Operationsausmass und die damit assoziierten Komplikationen können unter Umständen durch eine Imatinib-Vorbehandlung relevant reduziert werden. Als intuitives Beispiel kann ein Patient mit einem GIST im tiefen Rektum dienen. Ohne Vorbehandlung müssten eine abdominoperineale Rektumamputation und definitive Kolostomie durchgeführt werden, um eine R0-Resektion zu erzielen. Falls die neoadjuvante Therapie jedoch in einem guten Ansprechen resultiert, könnte der GIST mittels einer tiefen anterioren Rektumresektion mit primärer Anastomose und ohne definitives Stoma entfernt werden. Ähnliche Indikationen zur neoadjuvanten Therapie bestehen bei GIST im Oesophagus oder Duodenum. Auch in der neoadjuvanten Situation muss die Mutationsanalyse vor der Imatinib-Verabreichung erfolgen, bei KIT-Exon-9-Mutation sollten wenn möglich 800 mg Imatinib täglich verabreicht werden, was in einer höheren Ansprechrate (47% vs. 21%) resultiert (8).

Zusammenfassung

Das Verständnis der Pathogenese und Therapie beim GIST geht zweifelsohne als Meilenstein in die Annalen der Krebsbehandlung ein. Die Anwendung der Tyrosinkinaseinhibitoren hat das Management von GIST-Patienten revolutioniert. Der phänomenale Erfolg dieser „small molecules“ in der Behandlung von GIST-Patienten kann mit folgendem Zitat von Charles Dickens (1812–1870), einem der grossen englischen Literaten des 19. Jahrhunderts, elegant resümiert werden: „A very little key will open a very heavy door!“

Prof. Dr. med. Ulrich Güller, MHS, FEBS

Oberarzt Medizinische Onkologie
 Facharzt Chirurgie FMH, spez. Viszeralchirurgie
 Spezialist Chirurgische Onkologie (SSO)
 Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
 ulrich.gueller@kssg.ch

Literatur:

1. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 344: 1052-1056, 2001.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May; 33(5): 459-465.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23: 70-83.
4. Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii49-vii55.
5. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al: Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 13: 265-274, 2012.
6. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373: 1097-1104, 2009.
7. Joensuu H, Eriksson M, Sundby HK, et al: One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 307: 1265-1272, 2012.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group: 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 Mar 1; 28(7): 1247-53.
9. 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.
10. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, 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* 381: 295-302, 2013.

Take-Home Message

- ◆ Mit Imatinib wurde erstmals eine „targeted therapy“ bei gastrointestinalen Tumoren erfolgreich eingesetzt
- ◆ Tyrosinkinaseinhibitoren wurden in der adjuvanten wie auch der palliativen Situation beim GIST geprüft und sind mit relevant höherem rezidivfreien, progressionsfreien und Gesamtüberleben vergesellschaftet
- ◆ Die Durchführung einer Mutationsanalyse vor der Imatinib-Gabe ist beim GIST unerlässlich

Message à retenir

- ◆ Avec l'imatinib une «thérapie ciblée» a été utilisée pour la première fois avec succès dans les tumeurs gastro-intestinales
- ◆ Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été testés dans la situation adjuvante ainsi que dans le traitement palliatif des tumeurs gastro-intestinales et sont associés de façon pertinente à une survie sans récurrence et sans progression et une survie globale
- ◆ L'accomplissement d'une analyse de mutation avant l'administration de l'imatinib est essentiel dans les tumeurs gastro-intestinales