Das kleine 1x1 der GIST…

(Gastrointestinale Stromatumoren)

Markus Wartenberg

26.05. 17:00 Die lokalisierte GIST-Erkrankung
PD Dr. Peter Reichardt
02.06. 17:00 Neue GIST-Therapien/Optionen
Prof. Dr. Sebastian Bauer
09.06. 16:00 Lokale Verfahren bei GIST-Progress
Prof. Dr. Peter Hohenberger
18.06. 17:00 GIST-Mutationsanalyse et al
Prof. Dr. Eva Wardelmann
DELL

1 GIST: Einleitung und Überblick

2 Entstehung/Ursachen

3 Zu den medikamentösen Therapien

4 Drei Stadien: Lokalisiert – Metastasiert – Progress

1 GIST: Einleitung und Überblick

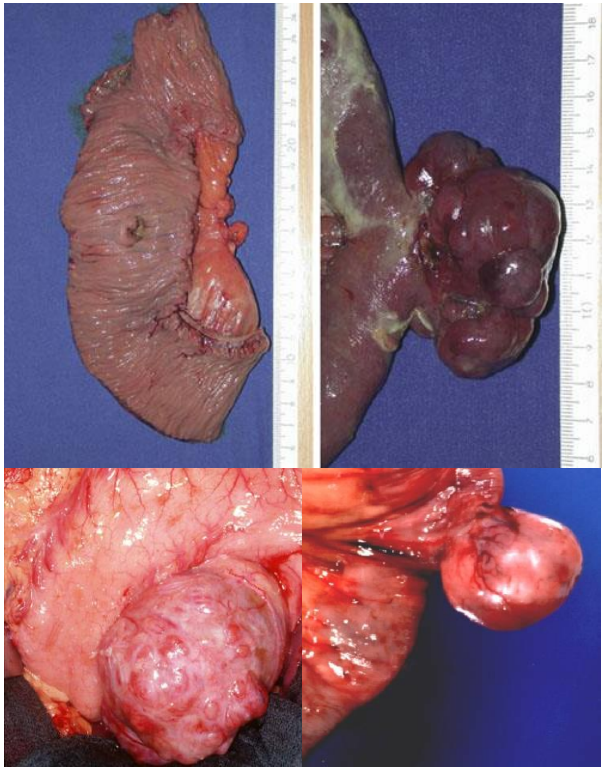
2 Entstehung/Ursachen

3 Zu den medikamentösen Therapien

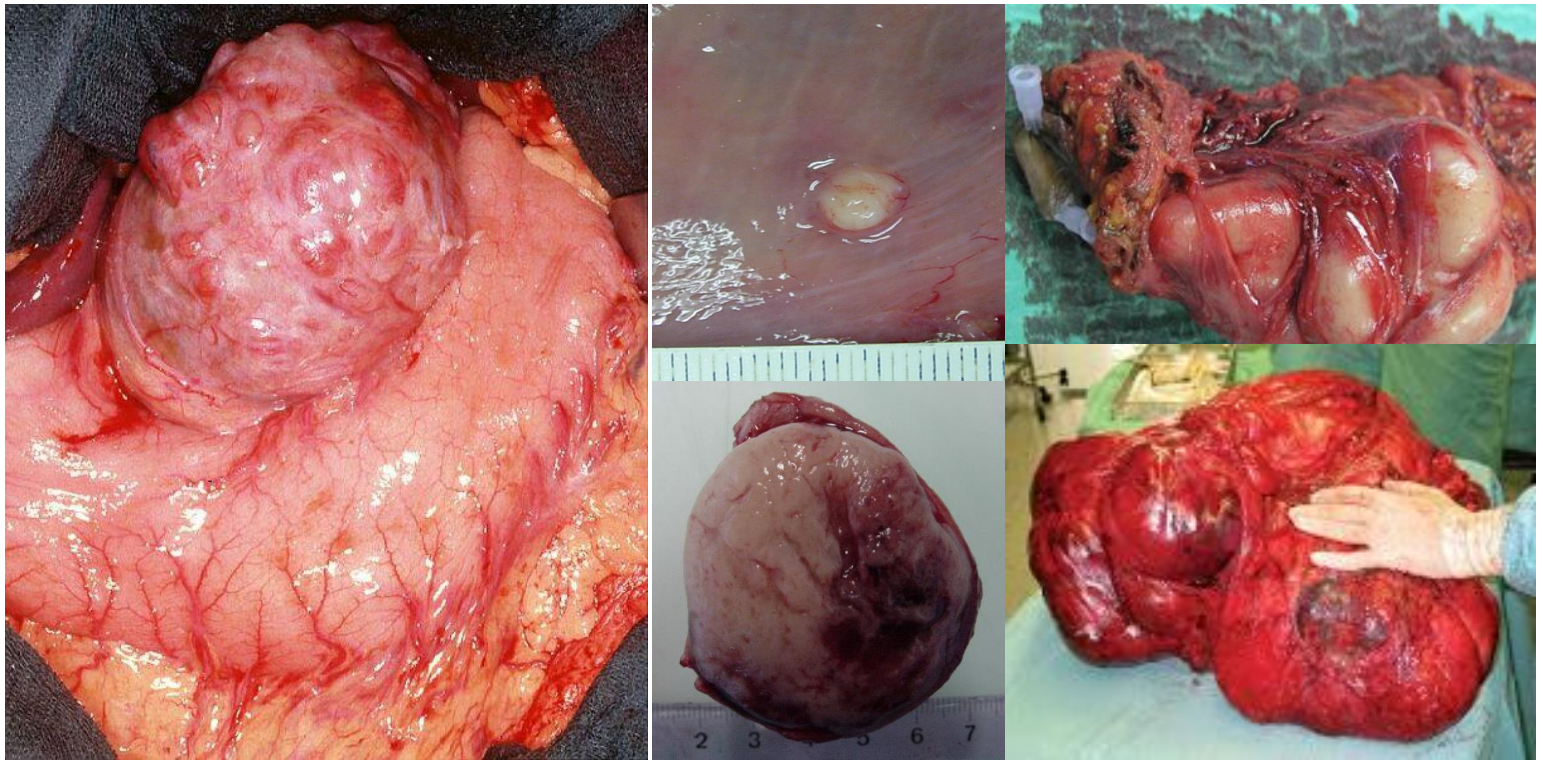
4 Drei Stadien: Lokalisiert – Metastasiert – Progress

GIST: Gastrointestinale Stromatumoren

- **Erst seit 1998 eindeutig diagnostizierbar**
  Entdeckung der Mutation im KIT-Gen
  durch Prof. Seiichi Hirota
- **Im gesamten Magen-Darm-Trakt -**
  Organwand (daher gastrointestinal)
- **Bleiben in frühen Stadien meist**
  unbemerkt = schleichende Entwicklung
- **Zu Beginn: Mutation im KIT-Gen**
  Heute > 20 verschiedene Mutationen

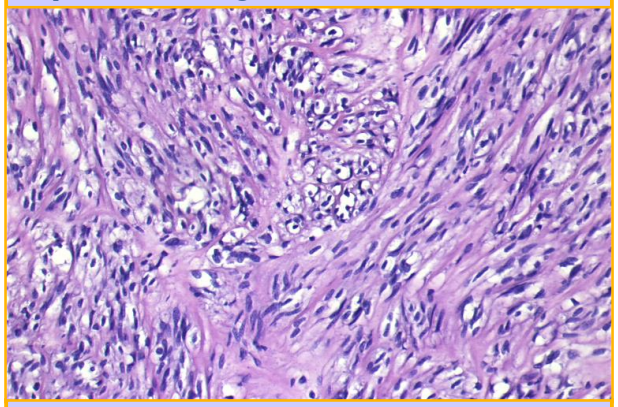


GIST: Makroskopie

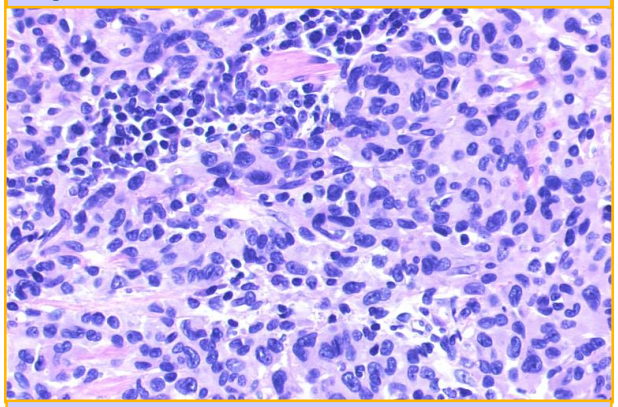


GIST: Mikroskopie (Zelltypen)

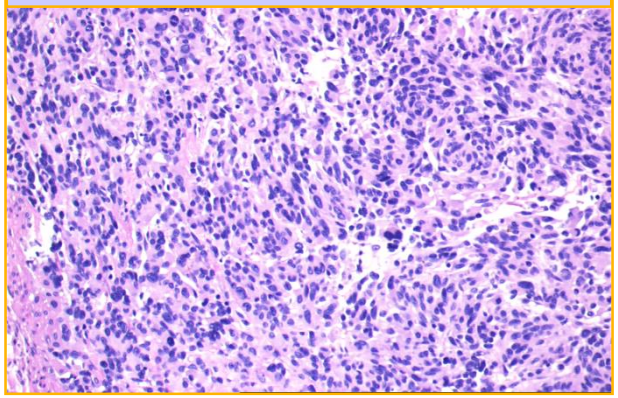
Spindelzellig



Epitheloid



Mischzellig



spindel		epith./misch.
82,1%	KIT	17,9%
8,3%	PDGFR	91,7%

- **Gruppe der Sarkome (Weichgewebesarkome):**
  Seltene Krebsart im Binde-/Stützgewebe
  (Knochen, Muskeln)
- **GIST:**
  - Nur 0,2% aller GI-Tumoren
  - Häufigstes Sarkom des GI-Traktes > 80%
- **Andere (häufigere) Krebsarten wie z.B. Karzinome**
  entstehen aus Epithelzellen (drüsige Organe)
- **Wenige Spezialisten bei Sarkomen**
  (noch weniger haben Erfahrung mit GIST) – daher:
  Interdisziplinäre Sarkom-Zentren

Auftreten und Verteilung (Epidemiologie)

■ Inzidenz (Neue p.a.)	**14,5 / 1 Mio.** **DE = ca. 1.000, AT/CH = ca. 100**
■ Männer/Frauen	**54% / 46%**
■ Altersgipfel	**65. bis 70. Lebensjahr**
■ Altersdurchschnitt	**Jedoch auch: Pädiatrische GISTs**

Symptome

- **Wenige Symptome > daher häufig schon sehr groß**
- **Ca. 25 – 33% asymptomatisch = Entdeckung bei: Notfalloperation, Routineeingriffen/-untersuchungen**
- **Abhängig von der Tumorgröße und der Lokalisation**
- **Symptome im Überblick (je nach Tumorlokalisation):**
  - **Unspezifischer Schmerz (u.U. Art Seitenstechen) 50 – 70%**
  - **Unwohlsein im Bauchraum**
  - **Völlegefühl**
  - **Verstopfung**
  - **Fühlbare Masse im Bauchraum**
  - **Übelkeit**
  - **Blutungen (evtl. Anämie = Blutarmut) 20 – 50%**
  - **GIST in der Speiseröhre: Schluckstörungen**

1 GIST: Einleitung und Überblick

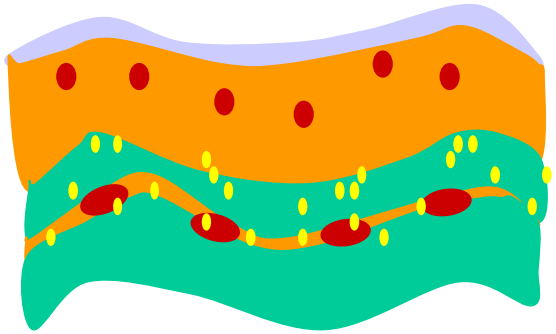
2 Entstehung/Ursachen

3 Zu den medikamentösen Therapien

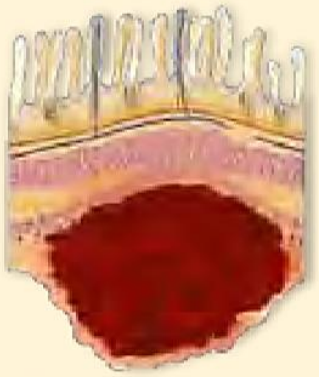
4 Drei Stadien: Lokalisiert – Metastasiert – Progress

Entstehungsort (GIST-Zellen)

- **Früher:** Aus den weichen Muskelzellen
  1998: GIST und Kit-Protein
  Heute: „Interstitiellen Zellen von Cajal“ oder deren Vorläuferzellen



- Cajal-Zellen = Schrittmacher-Zellen (pacemaker-cells): Stimulieren die Bewegung des GI-Traktes (Peristaltik)
- Erstbeschreibung 1893 durch Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)



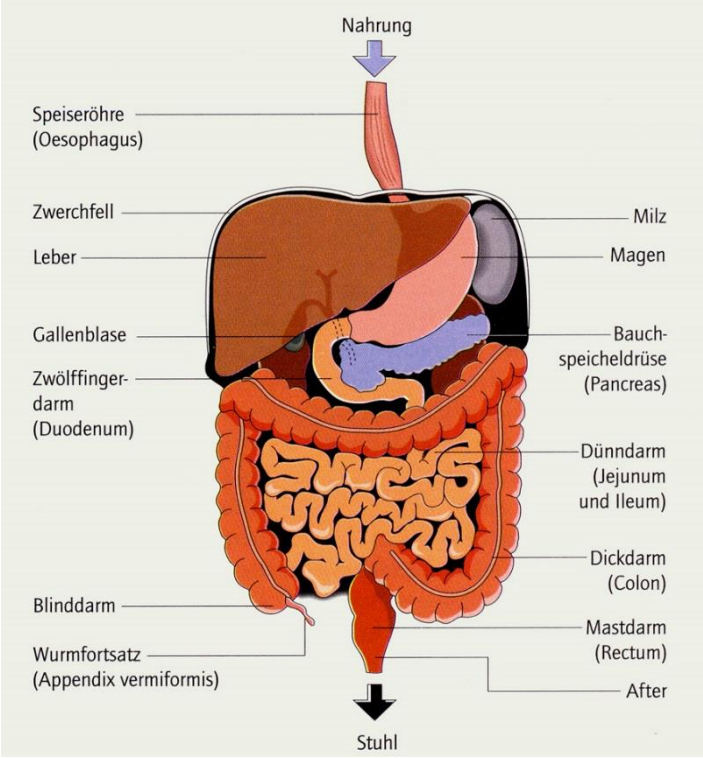
GIST entsteht in den äußeren Bereichen der Magenwand

Magenkrebs ensteht in den inneren Bereichen der Magenwand

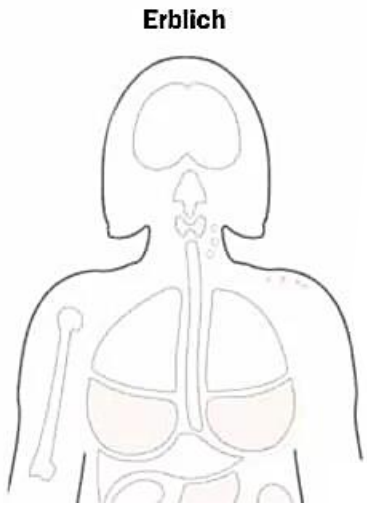
Primärtumoren

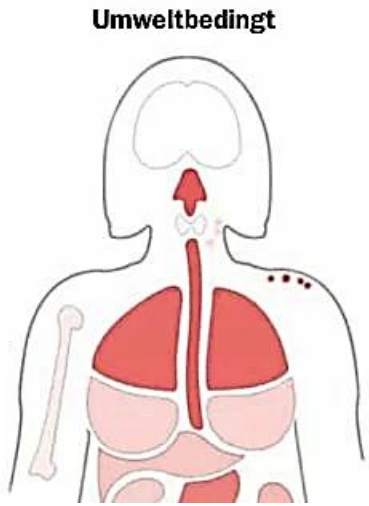
- **Lokalisation:**
  50 - 60% im Magen
  20 - 30% im Dünndarm
  5 - 10% im Enddarm/Rektum
  < 1% Speiseröhre

- **Primäre Met6astastasierung:**
  Früher ca. 50%
  Heute 15 – 47%
  (Heute früher diagnostiziert!)

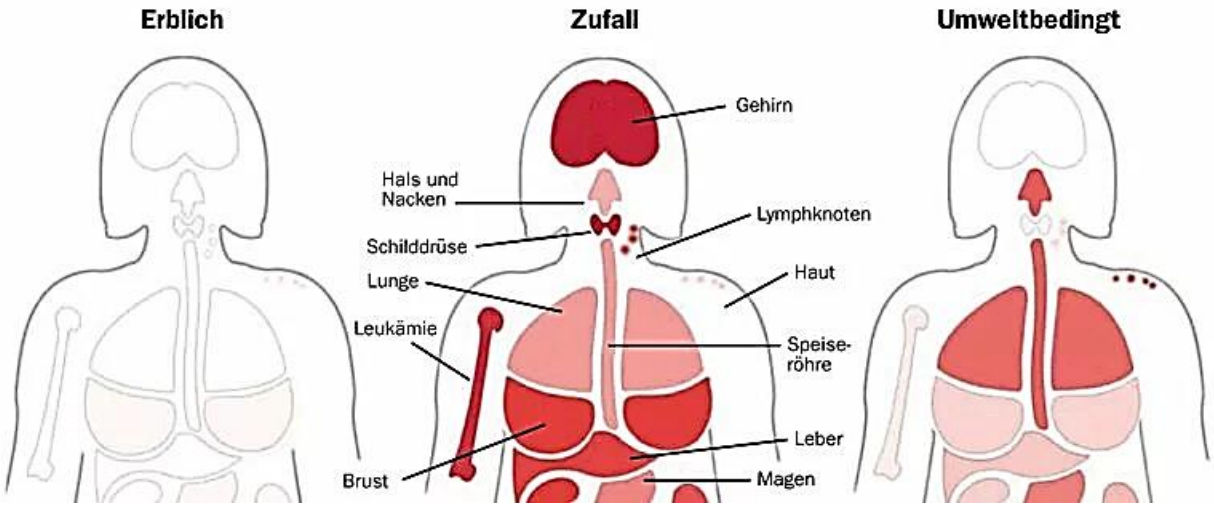


Entstehung von Krebs

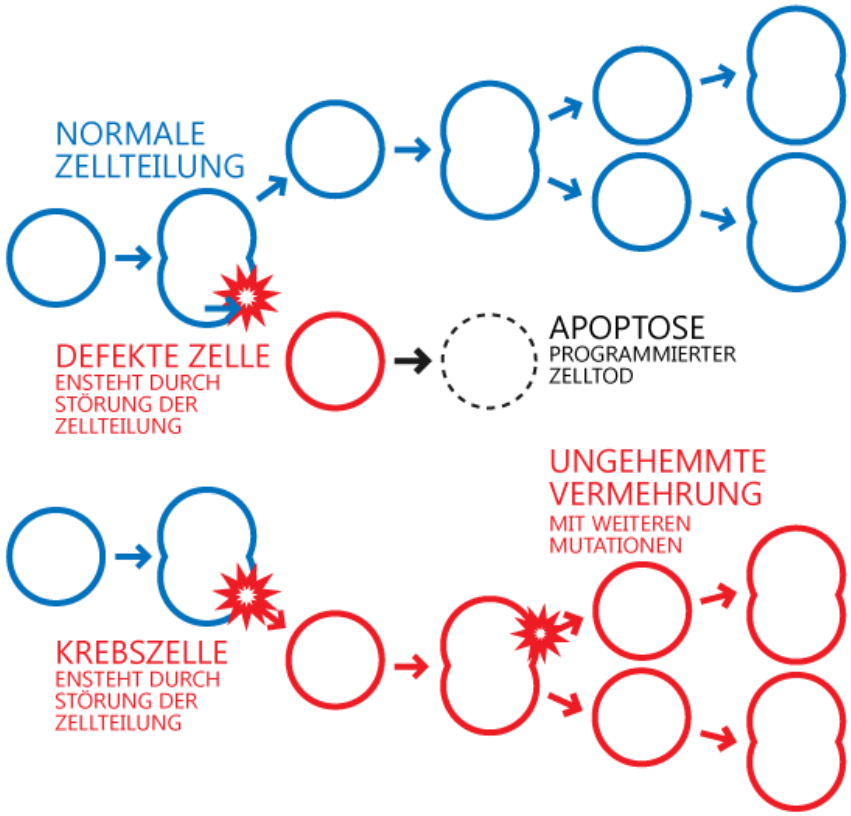




Entstehung von Krebs

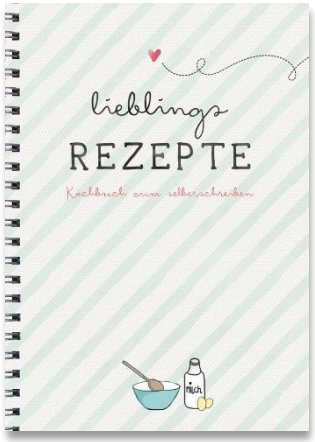


Entstehung von Krebs



Entstehung von Krebs: Analgoien…

Beim Kopieren von Bauplänen kommt es zu Fehlern, die zu fehlerhaften Bauteilen/Produkten führen…



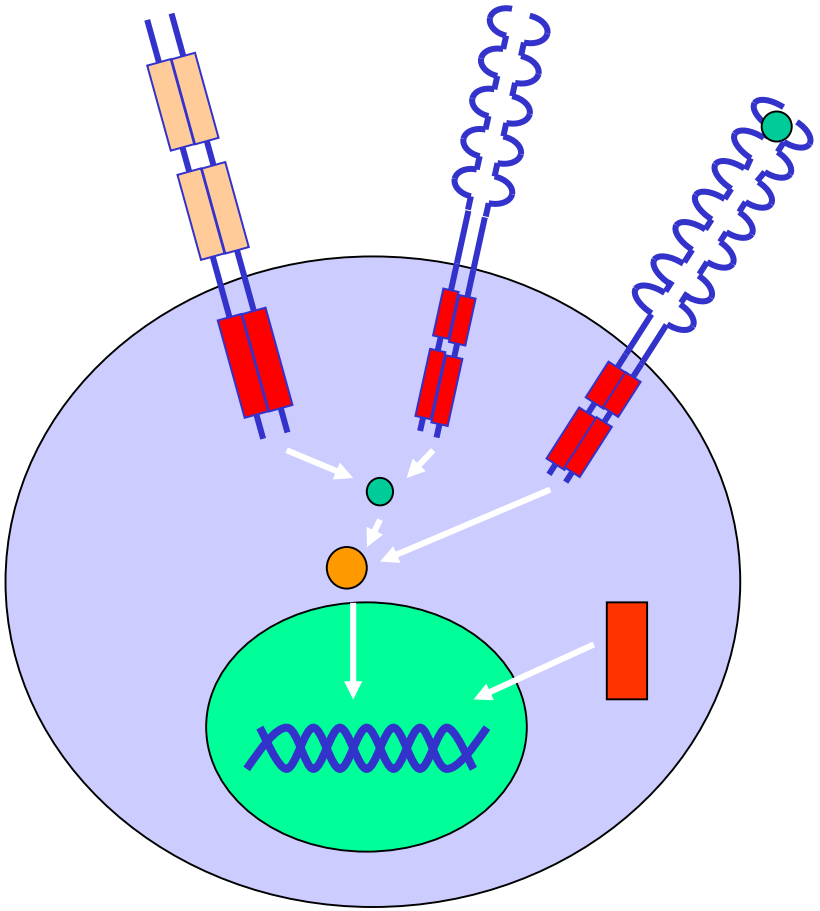
Beim Kopieren von Rezeptbüchern kommt es zu Fehlern, die zu ungenießbaren Gerichten führen…

Ursachen

- Auslöser bzw. externe Ursachen nicht bekannt
- Ungeklärt: Rolle der „Micro-GISTs“ (22 – 35%)
- Fehlerhaftes Gen, das zur Veränderung eines Signalempfängers (Rezeptor) führt
- Bsp. c-Kit-Rezeptor mit Enzym = Tyronsinkinase (Art Antennen in der Zellwand)
- Dauerhaft aktiviert = unkontrolliertes Zellwachstum
- Weitere Rezeptorfamilie: PDGFR-alpha
- Wichtige Kriterien für GIST:
  - Die Lokalisation des Tumors
  - Positives Kit (CD 117) >>> Doch Ausnahmen!

Ursachen

Schematische Zelle

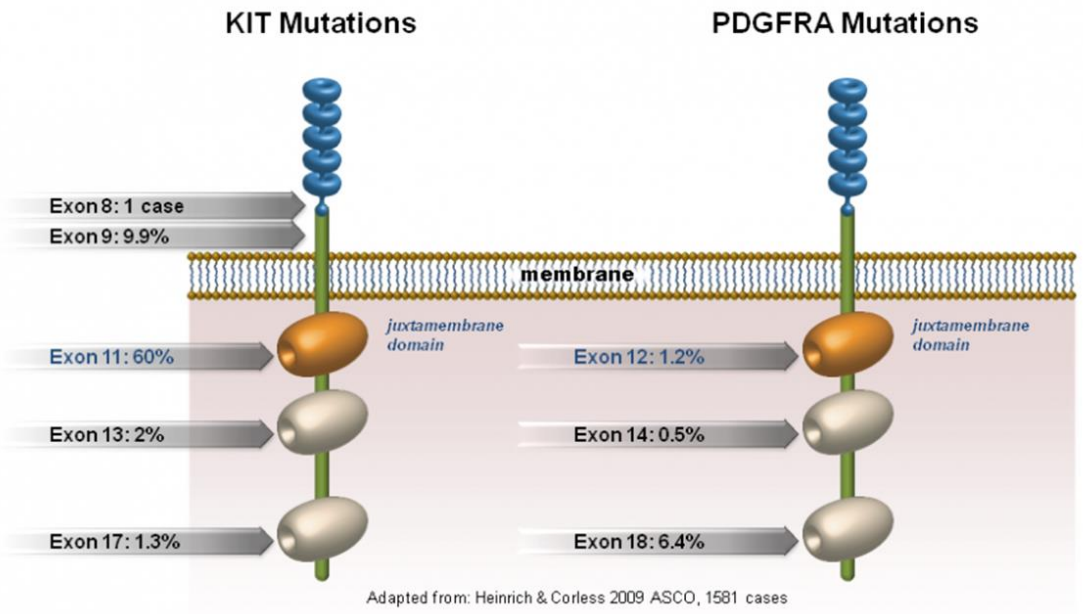


C-Kit: Rezeptor Tyrosinkinase (Antenne)

ZELLÄUSSERES

Ligandenbindende Domain

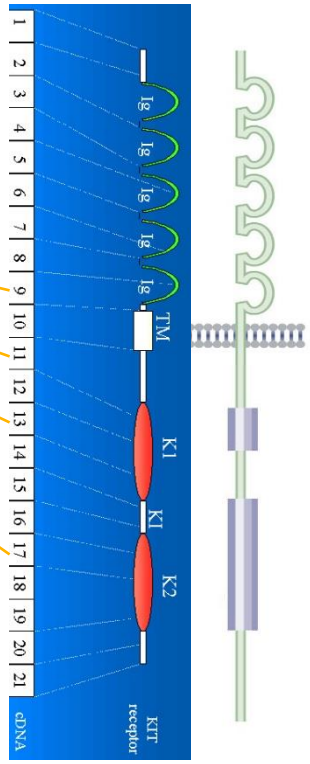
Zellmebran
Juxtamembranöse Domain



ZELLINNERES (Zyto

Hotspot-Regionen von GIST-Mutationen (Primär-Mutationen)

GIST



C-Kit (ca. 80 - 82%)

Exon 9	10%
Exon 11	60%
Exon 13	1-2%
Exon 17	1-2%

Aber auch ca. 10 – 12%:
Wild Typ – ohne Mutation
in KIT oder PDGFR-alpha

PDGFR-alpha (ca. 5 - 8%)
(überwiegend im Magen)

Exon 12	1%
Exon 14	1%
Exon 18	6%

Mutationsanalyse (Exon-Bestimmung)

- Primär-Mutation! Exons!
- Wird heute in DE/AT/CH (+/- 90%) standardmäßig durchgeführt!
- Inzwischen: Viele Labors mit Expertise
- Dauert ca. 7 Tage bis mehrere Wochen
- Wichtig für:
  - Prognostische Einschätzung
  - Wahl der Therapie-/Studienoption, Therapieansprechen
  - Progress-/Resistenzforschung (Neu-/Zweitmutation)
- Therapie-relevant z.B. für
  Exon 11
  Exon 9
  Exon 18 D842V
  Non KIT-/PDGFR

Diagnostik

Tabelle 3: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Zur Beurteilung der Organfunktionen (Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH)
Endoskopie, Endosonographie	Diagnostisch zur Klärung des Ausbreitungsmusters und histologischen Sicherung
Computertomographie Thorax, Abdomen, Becken mit Kontrastmittel	Erhebung intra-/extraabdomineller Tumormanifestationen Vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung
PET-CT	In Einzelfällen zur Diagnosesicherung und Staging
Histologie	Bei inoperablen Tumoren vor Therapieeinleitung Bei operablen, bei unklaren Befunden, Cave intraabdominelle Tumordissemination
Molekulargenetik	*KIT*- bzw. *PDGFRA*-Mutationsstatus bei Erstdiagnose, im Krankheitsverlauf bei Therapieresistenzen

Quelle: Onkopedia Leitlinien GIST April 2019

1 GIST: Einleitung und Überblick

2 Entstehung/Ursachen

3 Zu den medikamentösen Therapien

4 Drei Stadien: Lokalisiert – Metastasiert – Progress

Überblick: Zugelassene Target-Therapien bei GIST

Forschungscode:	**STI-571**
Wirkstoff:	**Imatinib (Mesylate)**
Produktname:	**Glivec® / Gleevec™**
Hersteller:	**Novartis**
Zulassungen:	**CML + div. Rare Cancers** **Adjuvante GIST-Therapie** **1.-Linie Metast. GIST**
Tyrosinkinase-Inhibitor – Targets:	**KIT, PDGFR, Bcr-Abl**
Darreichung:	**Oral** **100mg, 400mg** **Tabletten**
Therapie:	**Dauer, tägl.**
Standarddosierung:	**400mg/Tag od. 800mg/Tag**
Dosierung in der klin. Praxis:	**400mg Mindest-Dosis** **800mg Exon 9**

Überblick: Zugelassene Target-Therapien bei GIST

Forschungscode:	**SU 11248**
Wirkstoff:	**Sunitinib (Malate)**
Produktname:	**Sutent®**
Hersteller:	**Pfizer**
Zulassungen:	**Metast. Nierenkrebs (mRCC)** **Fortge. NET des Pankreas** **2.-Linie Metast. GIST**
Tyrosinkinase-Inhibitor – Targets:	**KIT, PDGFR, VEGF, FLT, RET, CSF**
Darreichung:	**Oral** **12,5mg, 25mg, 50mg Kapseln**
Therapie:	**Zyklus – 6 Wo.** **(4 Wo. Ther. – 2 Wo. Pau.)**
Standarddosierung:	**50mg/Tag für 4 Wo.**
Dosierung in der klin. Praxis:	**37,5mg/Tag durchgehend** **Individuelle Dosierung**

Überblick: Zugelassene Target-Therapien bei GIST

Forschungscode:	**BAY 73-4506**
Wirkstoff:	**Regorafenib**
Produktname:	**Stivarga®**
Hersteller:	**Bayer**
Zulassungen:	**Metast. Darmkrebs (mCRC)**
	3.-Linie Metast. GIST
Tyrosinkinase-Inhibitor – Targets:	**RET, VEGFR1-3, KIT, PDGFRA+B, FGFR1-3, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, SAPK2, PTK5, Abl**
Darreichung:	**Oral**
	40mg
	Tabletten
Therapie:	**Zyklus – 28 Tage – 4 Wo.**
	(21 Tage Ther. – 7 Tage Pau.)
Standarddosierung:	**160mg/Tag für 21 Tage**
Dosierung in der klin. Praxis:	**Dosis-Reduktionen (120/80)**
	Individuelle Dosierung

Imatinib (Glivec®): Nebenwirkungen…

Die häufigsten Nebenwirkungen[1]

- Abdominalschmerzen
- Anämie
- Arthralgie
- Dermatitis/Ekzem/ Hautausschläge
- Diarrhoe
- Dyspepsie
- Erbrechen
- Flüssigkeitsretention
- Gewichtszunahme
- Knochenschmerzen
- Kopfschmerzen
- Muskelspasmen/ Muskelkrämpfe
- Muskel- und Gelenkschmerzen einschließlich Myalgie
- Müdigkeit
- Neutrozytopenie
- Periorbitale Ödeme
- Periphere Ödeme
- Thrombozytopenie
- Übelkeit

- Die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen ist von der Dosierung und dem Stadium der Erkrankung abhängig.[1]
- Nebenwirkungen führen bei nur 4 % der Patienten aufgrund von Arzneimittel-bedingten Nebenwirkungen zu einer Therapie-Unterbrechung.

Die meisten Nebenwirkungen sind kontrollier- und behandelbar.[2]

Imatinib (Glivec®): Mögliche Interaktionen…

Mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln[1]

GLIVEC® wird in der Leber über das CYP3A4-Enzym metabolisiert und hemmt CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5

Arzneimittel, die den Plasmaspiegel von GLIVEC® erhöhen können:

- Clarithromycin
- Erythromycin
- Itraconazol
- Ketoconazol

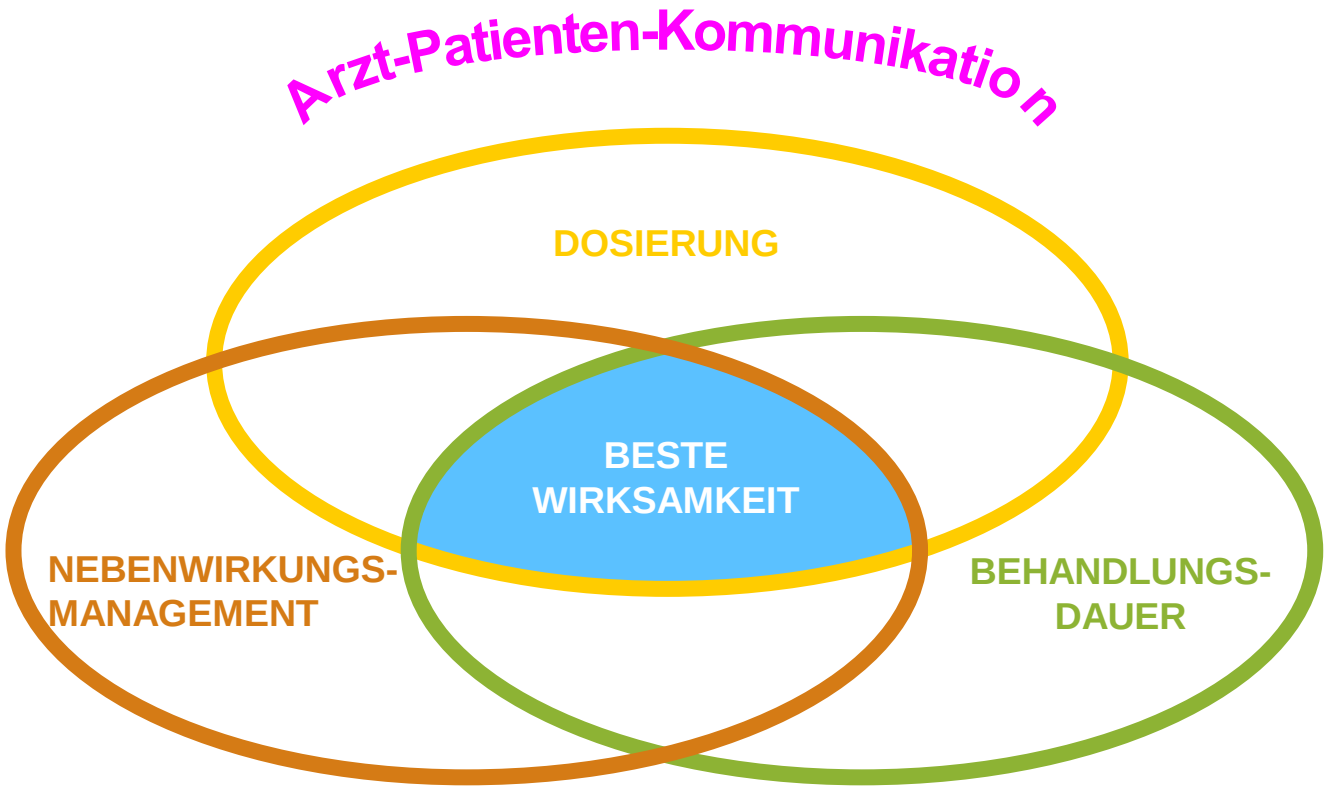
Arzneimittel, die den Plasmaspiegel von GLIVEC® senken können:

- Carbamazepin
- Dexamethason
- Fosphenytoin
- Johanniskraut
- Oxcarbazepin
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Primidon
- Rifampicin

Arzneimittel, deren Plasmaspiegel durch GLIVEC® verändert werden können:

- Ciclosporin
- Dihydropyridin (Ca^2+Kanalblocker)
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)
- Levothyroxin
- Metoprolol
- Paracetamol
- Pimozid
- Simvastatin
- Triazol-Benzodiazepine
- Warfarin und andere Cumarin-Derivate

- Grapefruitsaft und andere Lebensmittel, die nachweislich CYP3A4 hemmen, sind zu vermeiden.
- Es wird empfohlen, GLIVEC® zusammen mit einer Mahlzeit und einem Glas Wasser einzunehmen, um das Risiko von gastrointestinalen Beschwerden zu minimieren.[1]
- Weitere Informationen finden Sie unter: www.torsades.org und www.lh-gist.org/d/2422


Arzt-Patienten-Kommunikation
DOSIERUNG
BESTE WIRKSAMKEIT
NEBENWIRKUNGS-MANAGEMENT
BEHANDLUNGS-DAUER

NEW

USA: Exon 18 D842V: Kommende Target-Therapie…

Wirkstoff:	**Avapritinib**
Produktname:	**Ayvakit™**
Hersteller:	**Blueprint Medicines**
Zulassungen:	**In USA, bei GIST, Exon 18 – D842V**
Targets:	**PDGFRA Exon 18 D842V**
Darreichung:	**Oral = 100mg, 200mg, 300mg Tabletten**
Therapie:	**300mg täglich als Dauer-Therapie**
Dosis-Reduktionen:	**200mg oder 100mg (indiv. Dosierung)**

blueprint MEDICINES

AYVAKIT™ avapritinib | tablets

NEW

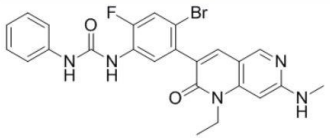
USA: Viert-Linie: Kommende Target-Therapie…

Wirkstoff:	**Ripretinib**
Produktname:	**Qinlock™**
Hersteller:	**Deciphera**
Zulassung:	**In USA, bei GIST, in der Viert-Linie**
Targets:	**KIT, PDGFR alpha, PDGFR beta, KDR, cFMS**
Darreichung:	**Oral = 50mg Tabletten, weißlich, oval**
Therapie:	**150mg täglich als Dauer-Therapie**
Dosis-Reduktionen:	**100mg oder individuelle Dosierung**

deciphera

FDA Approves First Drug for Fourth-Line Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors

QINLOCK (ripretinib) 50mg tablets NOW APPROVED



1 GIST: Einleitung und Überblick

2 Entstehung/Ursachen

3 Zu den medikamentösen Therapien

4 Drei Stadien: Lokalisiert – Metastasiert – Progress

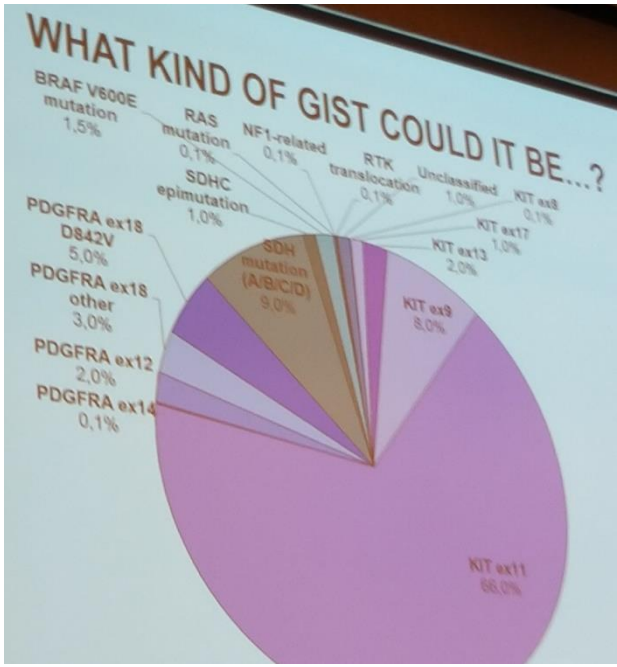
GISTs sind unterschiedlich…

- Alter und Co-Erkrankungen
- Stufe/Phase der Erkrankung
- Tumorgröße, Tumorlast (Tumormasse)
- Lokalisation
- Mitose- oder Zellteilungsrate
- Primär-Mutation (KIT, PDGFRA, Wild Type…)
- Metastasen (Zahl, Lokalisation)
- Sekundär-Mutationen
- Typ der Resistenz?
- Rolle des Immunsystems?
- Andere Einflüsse, die wir noch gar nicht kennen!?

- Zugang/Erstattung Therapien
- Behandlungsqualität (z.B. Tumor Ruptur) > GIST-/Sarkom-Zentrum
- Therapie- und Nebenwirkungsmanagement

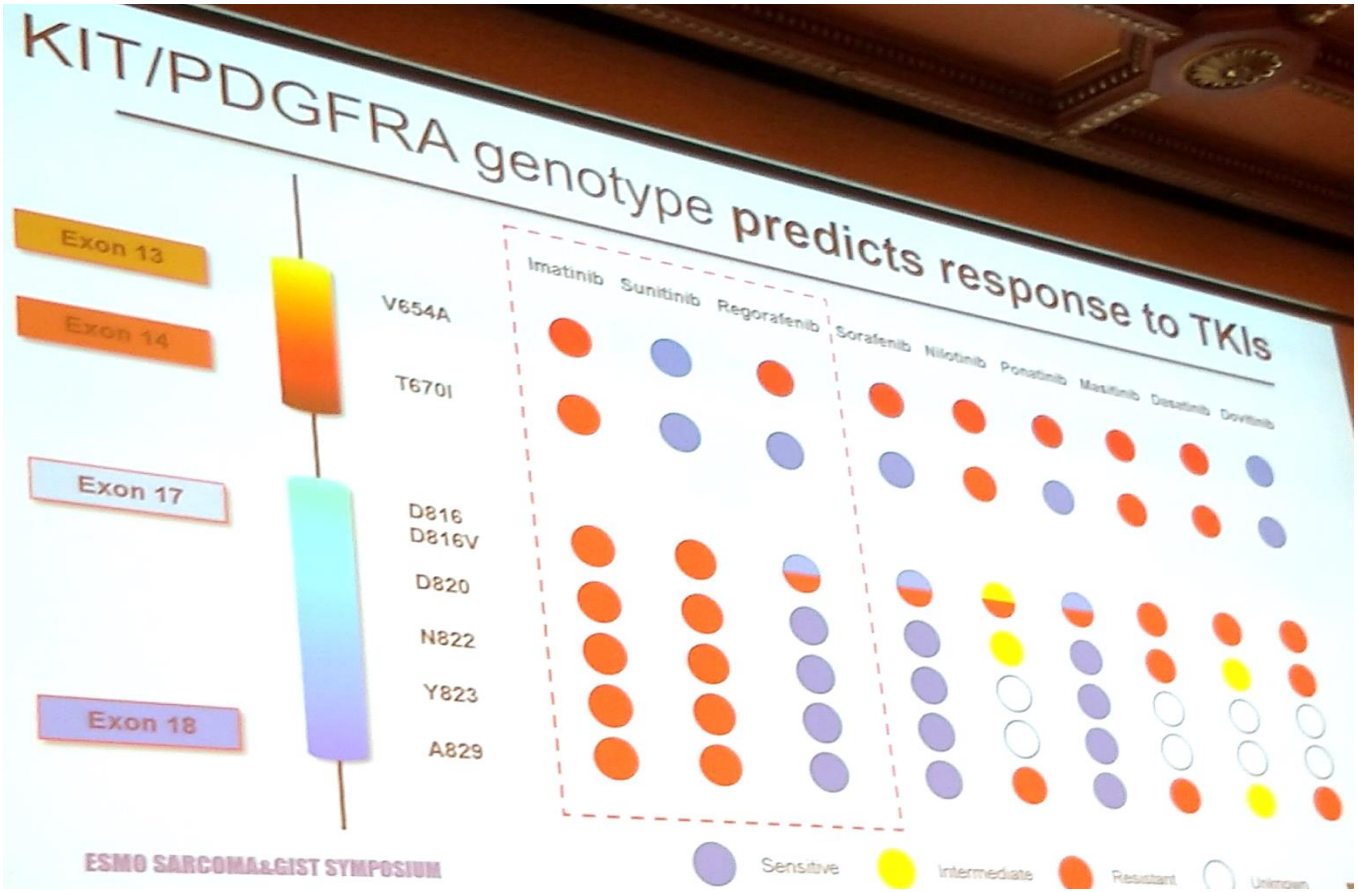
GISTs sind unterschiedlich…

66,0%	KIT Exon 11 (Diverse)
8,0%	KIT Exon 9
2,0%	KIT Exon 13
1,0%	KIT Exon 17
0,1%	KIT Exon 8
5,0%	PDGFR Exon 18 D842V
3,0%	PDGFR Exon 18 Andere
2,0%	PDGFR Exon 12
1,0%	PDGFR Exon 14
9,0%	SDH Mutation (A/B/C/D)
1,5%	BRAF V600E
1,0%	SDHC Epimutation
1,0%	Unklassifiziert
0,1%	RAS-Mutation
0,1%	NF1-bezogen
0,1%	RTK Translokation

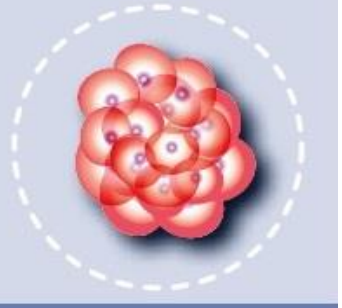


Quelle: CTOS 2019
Kohorte Heinrich/Corless

GISTs sind unterschiedlich…



Lokal begrenzter, operabler Primärtumor (keine Metastasen)



Lokal begrenzter, operabler Primärtumor (keine Metastasen)

Therapie der ersten Wahl: Chirurgie!

Evtl: Adjuvante (vorsorgliche) Therapie…

- **Erfolgreiche operative Entfernung des Tumors**
- **Relevantes Rückfallrisiko nach Operation**
- **Wirksame Therapieoption vorhanden: Imatinib**
- **3 Jahre Imatinib adjuvant – bei deutl. Rückfallrisiko**
  Behandlung > 3 Jahre – derzeit unklar!

Speziell = Schwierige Lokalisation / umfangreiche OP???
Dann >>> 6 – 12 Monate neoadjuvante Therapie mit Imatinib
Ziel: Verkleinerung des Tumors für bessere OP!

Risikoklassifizierung (nach Miettinen/Lasota 2006)

Tumorparameter		Risiko für Krankheitsprogress (%)			
Anzahl Mitosen	Tumorgröße	Magen	Duodenum	Dünndarm	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	0	0	0	0
≤ 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	1,9 sehr niedrig	8,3 niedrig	4,3 niedrig	8,5 niedrig
≤ 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	3,6 niedrig	34 hoch	24 moderat	57* hoch
≤ 5/50 HPF	> 10 cm	12 moderat		52 hoch	
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	0*	#	50* hoch	54 hoch
> 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	16 moderat	50 hoch	73 hoch	52 hoch
> 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	55 hoch	86 hoch	85 hoch	71 hoch
> 5/50 HPF	> 10 cm	86 hoch		90 hoch	

Lokal begrenzter, operabler Primärtumor (keine Metastasen)

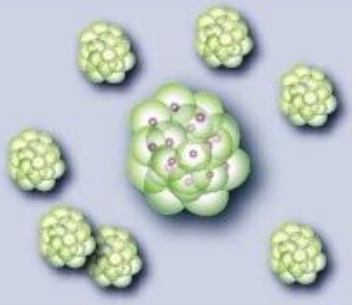
Therapie der ersten Wahl: Chirurgie!

Evtl: Adjuvante (vorsorgliche) Therapie…

- **Erfolgreiche operative Entfernung des Tumors**
- **Relevantes Rückfallrisiko nach Operation**
- **Wirksame Therapieoption vorhanden: Imatinib**
- **3 Jahre Imatinib adjuvant – bei deutl. Rückfallrisiko**
  Behandlung > 3 Jahre – derzeit unklar!

Speziell = Schwierige Lokalisation / umfangreiche OP???
Dann >>> 6 – 12 Monate neoadjuvante Therapie mit Imatinib
Ziel: Verkleinerung des Tumors für bessere OP!

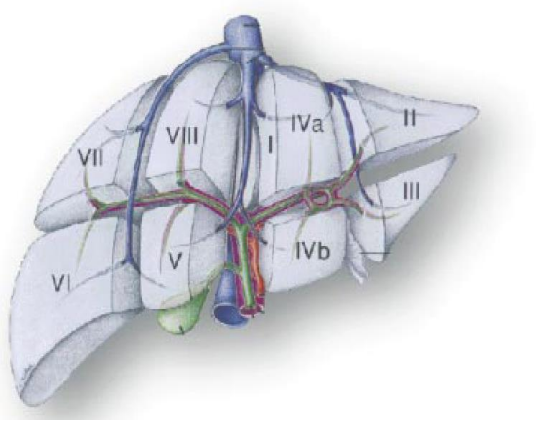
Inoperabler / metastasierter (fortgeschrittener) GIST



Metastasen

- Tumorzellen des Primärtumors –
  über Blutstrom in andere Organe
- Bilden dort weitere „Tochtergeschwülste“
- Überwiegend Leber oder Bauchraum
- Metastasen eines GIST in der Leber = GIST – kein Leberkrebs!!!

Intrabdominell	~ 90%
Leber	50-65%
Peritoneum (+/- Leber)	20-35%
Lymphknoten	4- 6%
Extraabdominell	~ 10%
Knochen	6%
Lunge	2%
Kutan/subkutan	< 1%



Metastasierter GIST: Imatinib ist Standard!!!

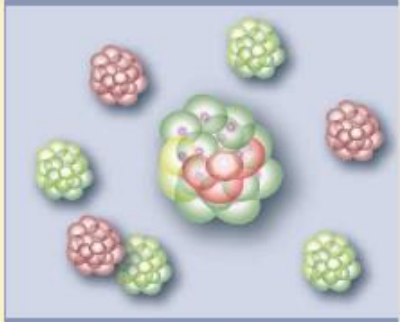
Forschungscode:	**STI-571**
Wirkstoff:	**Imatinib (Mesylate)**
Produktname:	**Glivec® / Gleevec™**
Hersteller:	**Novartis**
Zulassungen:	**CML + div. Rare Cancers** **Adjuvante GIST-Therapie** **1.-Linie Metast. GIST**
Tyrosinkinase-Inhibitor – Targets:	**KIT, PDGFR, Bcr-Abl**
Darreichung:	**Oral** **100mg, 400mg** **Tabletten**
Therapie:	**Dauer, tägl.**
Standarddosierung:	**400mg/Tag od. 800mg/Tag**
Dosierung in der klin. Praxis:	**400mg Mindest-Dosis** **800mg Exon 9**

Tägliche Dauer-Therapie – nicht absetzen!

Gutes Therapie- und Newi-Mgmt.: Möglichst lange profitieren…

Chirurgie kontrollierter Metasasen
= schlechte Evidenz-Lage
= Einzelfall-Entscheidung

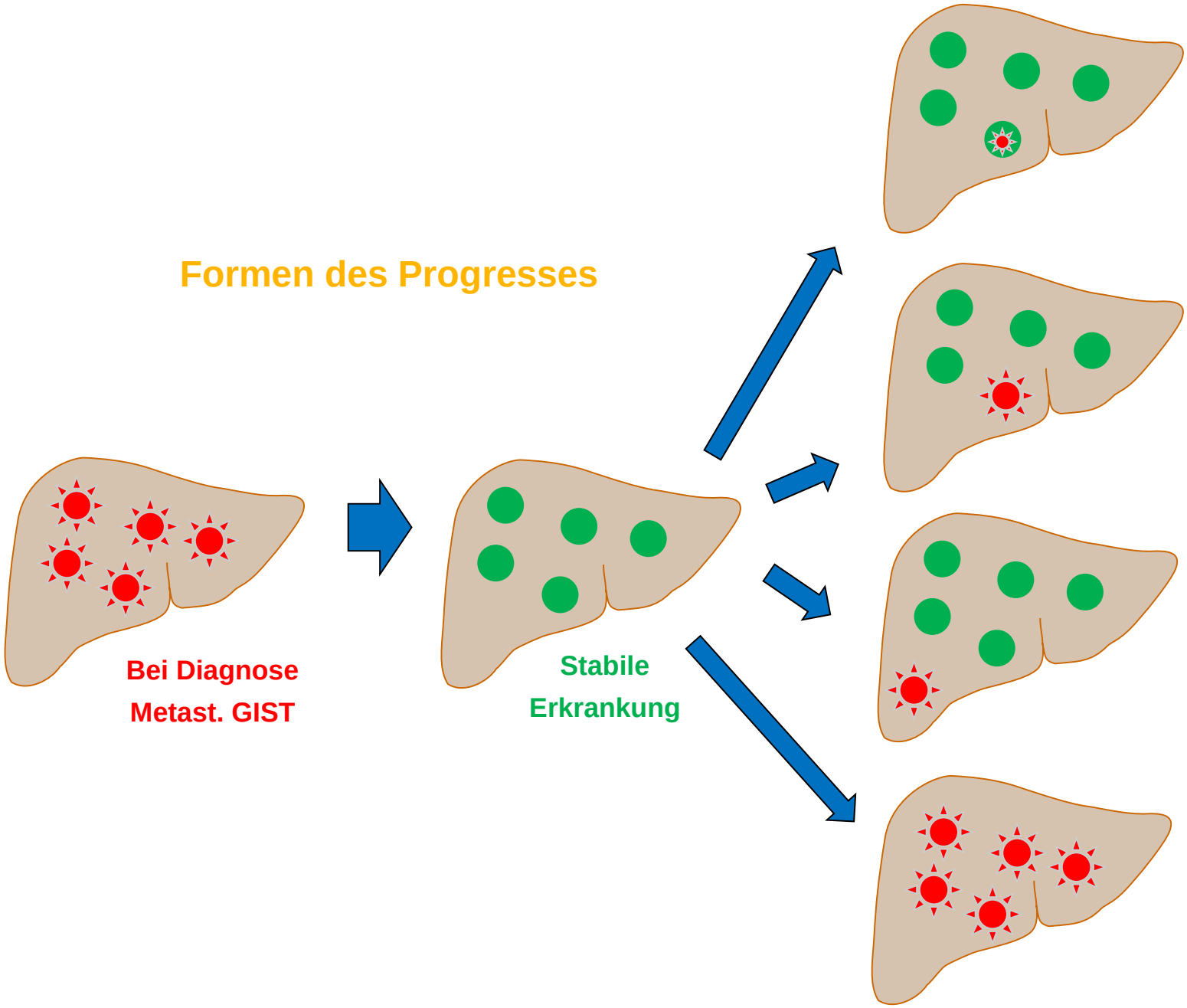
Progression: Fortschreiten der metastasierten Erkrankung unter medikamentöser Therapie



Imatinib-Resistenzen

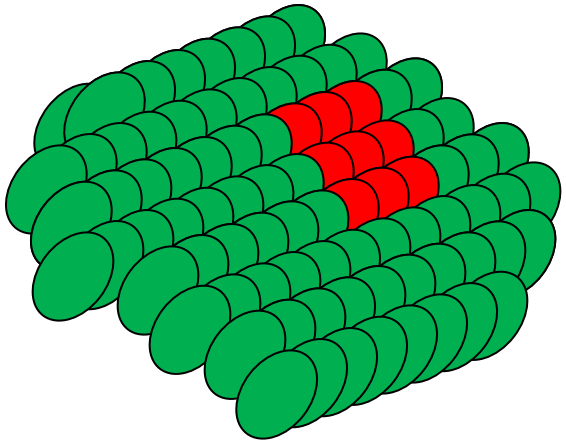
- **Initial: Nur wenige Patienten tolerieren Imatinib gar nicht**
- **Nach 2- 3 Jahren können sich - bei zunächst erfolgreich behandelten Patienten - teilweise oder völlige Resistenzen bilden**
- **Aber auch: 10% der Patienten mit metast. GIST,**
  die seit 15 – 18 Jahren unter Imatinib stabil sind…
  (Leider wissen wir nicht, welche Patienten dies – warum – sind!)

Formen des Progresses

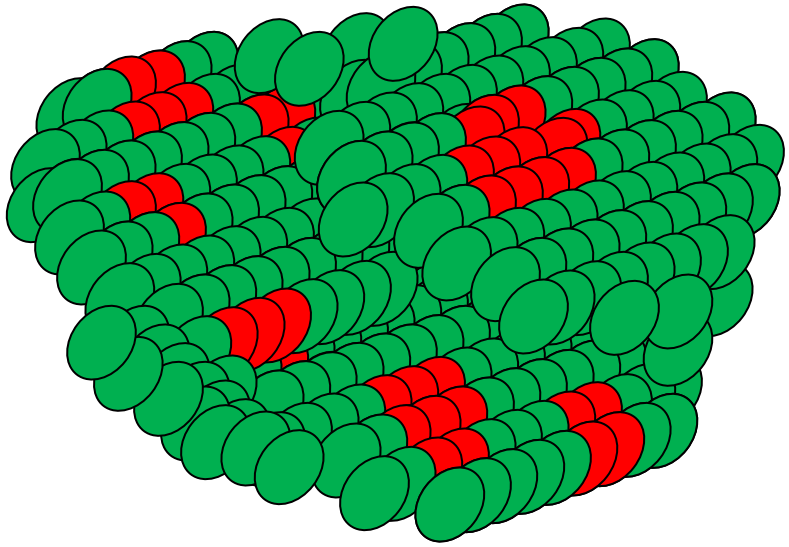


Formen des Progresses:

- **Lokaler (fokaler) Progress:**
  Fortschreiten der Erkrankung an einzelnen Stellen



- **Systemischer Progress:**
  Fortschreiten der Erkrankung insgesamt



Prüfung/Verifizierung eines Progresses

Handelt es sich wirklich um einen Progress???

- **Adhärenz (Therapie-Treue)?**
- **Progression bestätigt?**
- **Histologie bestätigt?**
- **Einflussfaktoren z.B.**
  Komplementäre Therapien?
- **Symptome vorhanden?**
- **Unmittelbar drohende Gefahr?**

Prüfung/Verifizierung eines Progresses

Bei Progress >>> NICHT ANGEBRACHT:

- **Kopflose/operative Hektik**
- **Druck durch den behandelnden Arzt**
- **In der Regel: Zeit für eine Zweitmeinung…**

- **Je nach individueller „Patienten-Situation“ - Option:**
  Treatment Beyond Progression!
  „Eng beobachten und abwarten – vor Therapie-Wechsel…“ (= Spiel auf Zeit!)

Progress(ion)

1. **MEDIKAMENTÖSE STANDARD-OPTIONEN?**
   - IMATINIB-ERHÖHUNG (?)
   - SUNITINIB (Sutent®)
   - REGORAFENIB (Stivarga®)

2. **WEITERE MEDIKAMENTÖSE OPTIONEN?**
   - OFF LABLE USE
   - KLNISCHE STUDIE MIT NEUEN SUBSTANZEN

3. **LOKALE OPTIONEN/MASSNAHMEN?**
   - RESEKTION, RFA, LITT, & CO.

Behandlung durch GIST-Experten

- **WICHTIG: Einzelfall-Entscheidungen >>>**
  sehr individuell je Patient! Rationale/Sinnhaftigkeit?
- **Off Label Use – wenn möglich (Experten-Antrag bei Krankenkasse)**

Nilotinib (Tasigna®, Novartis) **Sorafenib (Nexavar®, Bayer)**
Pazopanib (Votrient®, GSK>Novartis) **Everolimus (Afinitor®, Novartis)**
Dasatinib (Sprycel®, BMS) **Ponatinib (Iclusig®, Takeda/Ariad/Incyte)**

ODER

- **Klinische Studie / Programme mit „potentieller“ neuer Substanz verfügbar?**
  Ripretinib DCC-2618 (Deciphera)
- **Letzte Option: Zurück auf Imatinib (Glivec®)**
  WICHTIG: Keine Experimente mit „Chemotherapien“

Wichtigstes Ziel:

Sollte nur eine Läsion „progredient“ sein:
Therapie solange wie möglich beibehalten!

Heißt, wenn möglich:
Isolierte Läsion entfernen –
Therapie (Medikament) beibehalten!

Lokale Optionen/Maßnahmen

■ Operation/Resektion	Messer/Laser
■ „Verkochen“ einzelner Metastasen in der Leber	
- RFA Radio-Frequenz-Ablation	Hitze
- 3D-gesteuerte RFA – selten z.B. in Innsbruck	Hitze
- LITT (Laser indizierte Thermotherapie)	Hitze
■ „Abtöten“ einzelner Metastasen in der Leber	Kälte
Kryoablation (kaum Erfahrungen/Daten bei GIST)	
■ Interne Bestrahlung durch SIRT (Kügelchen)	Strahlung
(Selektive Interne Radiotherapie) mit SIR-Spheres® Mikrosphären	
■ Chemoembolisation	Zytostatika
■ Extrem selten = Knochenmets. >>> Bestrahlung	Strahlung

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!