

AKTUELLE DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG GASTROINTESTINALER STROMATUMOREN (GIST)

Prof. Dr. med Sebastian Bauer

Sarkomzentrum, Universitätsklinikum Essen

VNR: 2760909013319650018 | Gültigkeit: 01.03.2024 – 01.03.2025

1 EINLEITUNG UND ZIEL DER FORTBILDUNG

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) gehen aus Vorläuferzellen der Cajal-Zellen, den Schrittmacherzellen des Darms, hervor und zählen zu den wenigen soliden Tumoren, bei denen im Kontext medikamentöser Therapien ausschließlich zielgerichtete Therapien zur Anwendung kommen [AWMF 2022, Casali et al. 2022, Reichardt et al. 2019, Soreide et al. 2016].

Bei der Betreuung von Patienten mit GIST ist die Kenntnis der Pathogenese der Erkrankung sowie des Mechanismus der Resistenzentstehung daher immer wichtiger – auch im Kontext lokaler Therapieverfahren.

Diese Fortbildung soll Ihnen die grundlegenden Erkenntnisse zur Entstehung von GIST sowie zur Erkennung und Behandlung informativ darstellen. Besonderer Fokus legt die Fortbildung dabei auf die in jüngster Vergangenheit zugelassenen neuen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zur Therapie progredienter GIST-Patienten.

2 GRUNDLAGEN ZU GIST

2.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

GIST stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar und machen ca. 20 – 25 % aller Sarkome aus. Die überwiegende Mehrzahl der GIST tritt sporadisch auf.

GIST werden seit Einführung der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (ICD-O-3) ab 2003 mit eigenständiger Kodierung erfasst. In Deutschland wird diese Kodierung zur Verschlüsselung von Tumorerkrankungen in Krebsregistern seit 2013 eingesetzt [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019].

Die Inzidenz von GIST liegt bei etwa 10 – 15/10⁶ Einwohner und Jahr. In den letzten 10 Jahren sind die Inzidenzraten jährlich um durchschnittlich 6,8 % (Männer) bzw. 7,9 % (Frauen) angestiegen. Somit war das Risiko für die Entwicklung von GIST im Jahre 2014 etwa doppelt so hoch wie zehn Jahre zuvor (Abbildung 1). Es gibt jedoch keine Hinweise, dass das tatsächliche Risiko angestiegen ist, vielmehr lässt sich der Anstieg

am ehesten auf verbesserte Diagnostik und Kodierung zurückführen [Reichardt et al. 2019].

International bestehen starke Schwankungen bei den Angaben zur Inzidenz von GIST (0,4 – 2/100.000). Auch diese Variationen könnten auf Unterschiede und Veränderungen bei diagnostischen Kriterien im Laufe der Zeit und zwischen verschiedenen Ländern zurückzuführen sein [Casali et al. 2022].

In Deutschland liegt das mediane Erkrankungsalter bei 70 Jahren (Männer) bzw. 71 Jahren (Frauen), die meisten neu diagnostizierten Fälle treten bei beiden Geschlechtern jedoch in der Altersgruppe von 80 – 84 Jahren auf. Dabei sind Männer und Frauen generell etwa gleich häufig betroffen [Reichardt et al. 2019]. International liegt das mediane Erkrankungsalter bei 60 Jahren mit ebenso annähernd gleicher Geschlechterverteilung [Soreide et al. 2016]. Bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische GIST) sind GIST äußerst selten (1 – 2 %), wobei in diesen Fällen fast ausschließlich Mädchen betroffen sind.

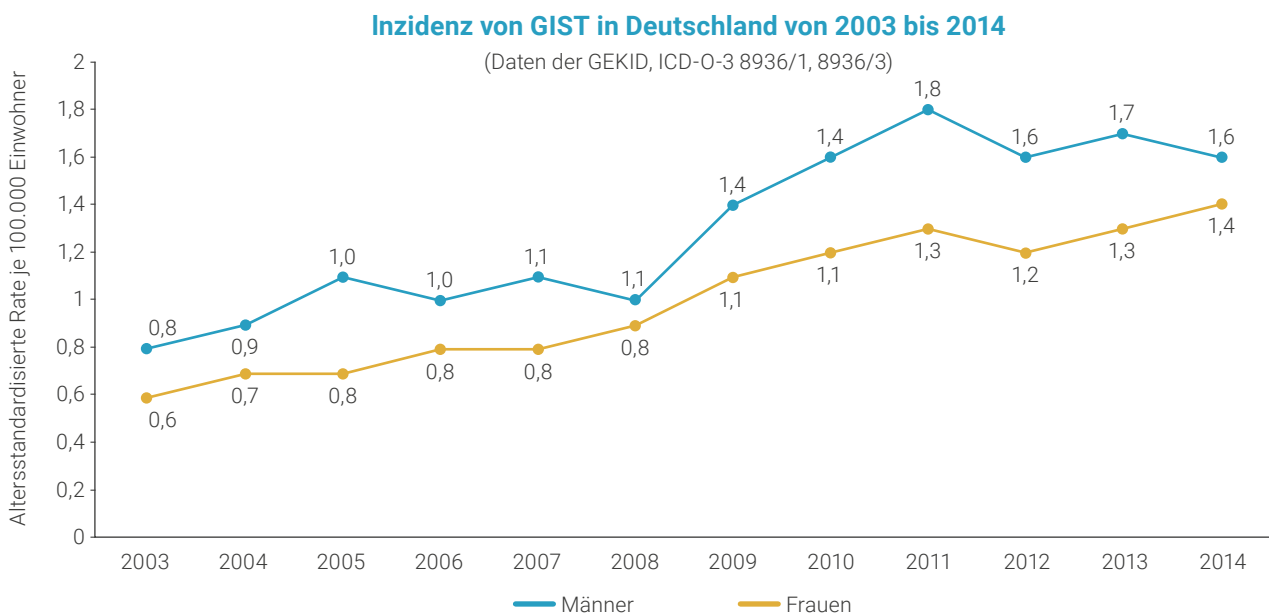


Abbildung 1: Inzidenz von GIST bei Männern und Frauen in Deutschland von 2003 bis 2014; modifiziert nach [Reichardt et al. 2019]
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; GIST: gastrointestinale Stromatumoren

2.2 LOKALISIERUNG

Bei Analyse verschiedener internationaler Studien zur anatomischen Lage des Primärtumors wurden die GIST am häufigsten im Magenbereich nachgewiesen (55,6 %), gefolgt von Dünndarm (31,8 %), Kolon/Rektum (6,0 %), anderen/verschiedenen Lokalisationen (5,5 %) und Speiseröhre (0,7 %; Abbildung 2) [Soreide et al. 2016]. Das Vorkommen extraintestinaler GIST wird heute zunehmend in Zweifel gezogen – als wahrscheinlicher gelten Metastasen eines nicht entdeckten Primärtumors im Bereich des Magendarmtraktes [Joensuu et al. 2013].

2.3 KLINISCHES BILD

Während GIST im Kontext der seltenen familiären Genese und im Rahmen der Erkrankung Neurofibromatose Typ 1 meist als multifokale Tumoren auftreten, manifestieren sich sporadische GIST fast immer als solitäre Tumoren [Agaimy et al. 2008].

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

Bei Diagnosestellung ist bei 20 – 50 % der Patienten bereits eine Metastasierung nachweisbar. Am häufigsten betroffen sind Leber und Peritoneum/Omentum. Extraabdominelle Metastasen sind mit < 10 % selten, finden sich aber bei fortgeschrittenen, therapierefraktären GIST in bis zu 20 – 25 % der Fälle. Lymphknotenmetastasen sind mit Ausnahme von syndromalen GIST wie bei der Mehrzahl anderer Sarkome so selten, dass diesen klinisch und damit auch operativ meist keine Bedeutung zukommt [Joensuu et al. 2013].

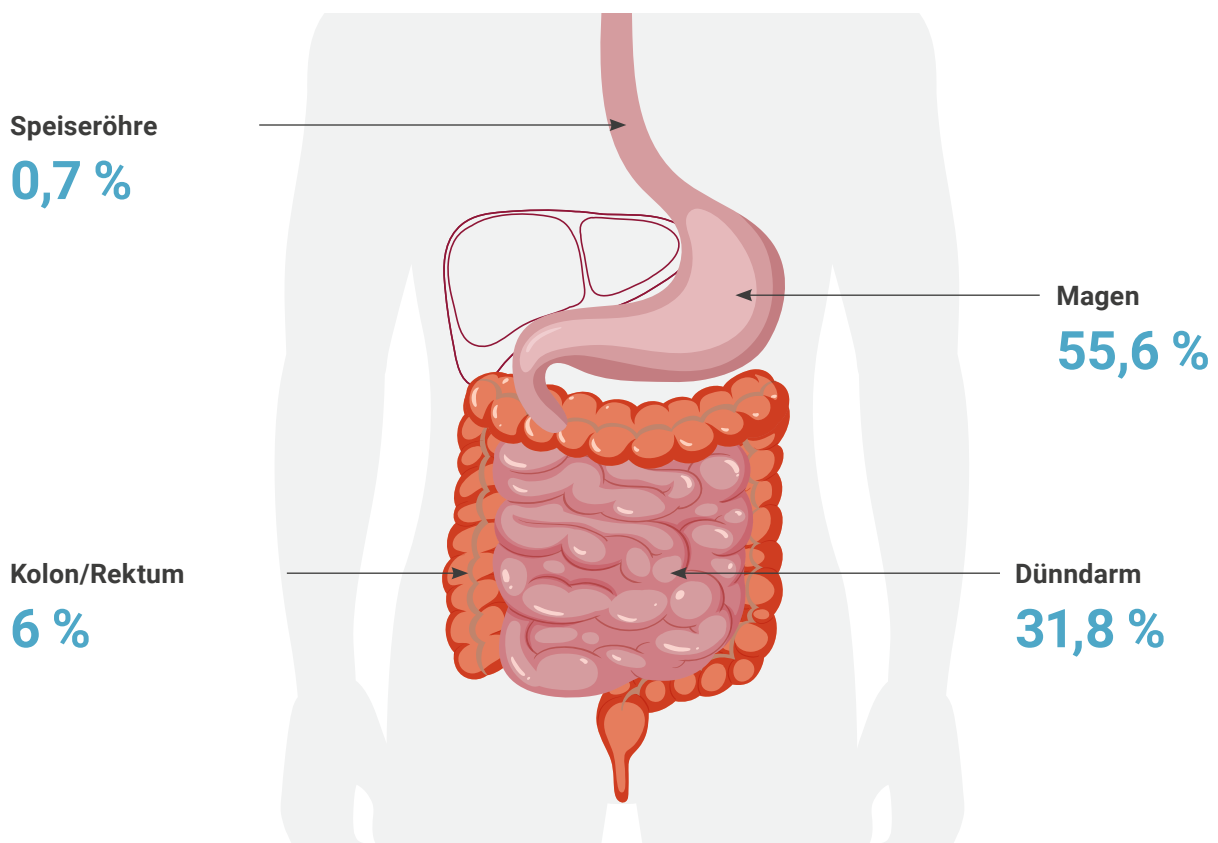


Abbildung 2: Häufigste Lokalisierungen der GIST-Primärtumoren; modifiziert nach [Foo et al. 2012, Soreide et al. 2016]

2.4 DIAGNOSE

Pathologisch beruht die Diagnose von GIST auf Morphologie und Immunhistochemie, führend ist der Nachweis einer Expression von CD117 (KIT) und/oder DOG1 [Casali et al. 2022, Lopes und Bacchi 2010, Reichardt et al. 2019]. Histopathologisch treten GIST meist als spindelzellige (60 – 70 %), epitheloide (20 – 30 %) oder gemischte Tumoren auf [Reichardt et al. 2019]. Bedeutsam ist dies v. a. bei GIST des Magens, bei denen eine epitheloide Morphologie häufig mit dem Vorhandensein des *PDGFRα*-D842V-Subtyps einhergeht.

Die aktuellen AWMF-Leitlinien von Juni 2022 geben ausführliche Informationen zur Diagnose von GIST und anderen Weichgewebesarkomen [AWMF 2022]. Aufgrund der Seltenheit von Weichgewebesarkomen und den Herausforderungen bei einer eindeutigen und genauen Diagnose sollte diese – sowie die Therapie – in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder zertifizierten Kooperationspartnern erfolgen. Zudem soll die Therapie von Sarkomen vor Behandlungsbeginn in einem interdisziplinären Tumorboard geplant werden [AWMF 2022].

Als **primäre Bildgebung** bei Erstdiagnose ist ein CT mit Kontrastmitteln die Methode der Wahl. Auch eine Endoskopie oder Endosonographie eignet sich zur Ausbreitungsdiagnostik, Verlaufskontrolle und Nachsorge [AWMF 2022, Reichardt et al. 2019]. Für Patienten mit Knoten < 2 cm im Bereich von Speiseröhre, Magen oder Duodenum ist eine endoskopische Ultraschalluntersuchung der Standard. Da bei GIST die **histologische Datensicherung und -analyse** essenziell ist, sollte bei größeren Knoten oder solchen ≤ 2 cm im Bereich des Rektums eine Gewebeentnahme – möglichst beim ersten klinischen Verdacht – an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die **histopathologische Subtypisierung** sollte anhand der gültigen WHO-Klassifikation erfolgen und die ICD-O-3-Kodierung als Zusatzinformation angefügt werden. Zudem wird die aktuelle TNM-Klassifikation (TNM = *Tumour, Node, Metastasis*) angewendet (s. unten) [AWMF 2022].

Bei der Diagnose von GIST ist die Erfassung der Mitoserate (gemessen als Anzahl Mitosen/5 mm²) aufgrund der prognostischen Relevanz und der Bedeutung für die Empfehlung einer adjuvanten Therapie angeraten (siehe Kapitel 2.5) [AWMF 2022, Casali et al. 2022].

Bei allen Patienten mit anstehender medikamentöser Therapie sollte eine Mutationsanalyse gemacht werden. Die einzige mögliche Ausnahme stellen Tumoren < 2 cm im Bereich außerhalb des Rektums dar [Casali et al. 2022]. Bei Patienten ohne Nachweis einer *KIT*/*PDGFRα*-Mutation in der Sanger-Sequenzierung sollte eine referenzpathologische Untersuchung auch unter Anwendung von *Next-Generation Sequencing* (NGS) durchgeführt werden [AWMF 2022, Casali et al. 2022].

2.5 KLASSIFIKATION UND STADIEN

Das verfügbare TNM-System des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) wird von den meisten GIST-Zentren weltweit nicht angewendet, da es nicht mit Rückfallraten hinterlegt ist und somit auch nicht mit den aktuellen Behandlungsempfehlungen zur adjuvanten Therapie korreliert.

2.6 PROGNOSE

Zur Beurteilung des Risikos für eine Krankheitsprogression bzw. für ein Rezidiv sind die drei Faktoren Mitoserate, Tumorgöße und Lokalisation des Primärtumors ausschlaggebend [Miettinen und Lasota 2006a, Miettinen und Lasota 2006b]. Da die ersten zwei Faktoren veränderliche Variablen darstellen, müssen die darauf basierenden Ergebnisse (siehe Tabelle 1) zur Prognose mit Vorsicht interpretiert werden [Casali et al. 2022, Reichardt et al. 2019]. Inzwischen sind auch sogenannte prognostische Konturkarten (*Contour Maps*) verfügbar, bei denen die Risikofaktoren als kontinuierliche Faktoren verwendet werden, was der klinischen Realität näherkommt [Joensuu 2008, Joensuu et al. 2012b]. In der Praxis werden die Tabellen von Miettinen et al. jedoch noch häufiger verwendet [Reichardt et al. 2019]. Die hier genannten Risikoklassifikationen gelten nur für GIST mit *KIT*-Mutationen.

Tabelle 1: Risikoklassifikation primärer GIST aufgrund von Mitosezahl, Tumorgöße sowie Primärlokalisierung; modifiziert nach [Miettinen und Lasota 2006a]

n.a.: nicht angegeben

Tumorparameter		Risiko einer fortschreitenden Erkrankung nach Primärlokalisierung			
Mitoserate	Größe	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
≤ 5 pro 5 mm ²	≤ 2 cm	Keines (0 %)	Keines (0 %)	Keines (0 %)	Keines (0 %)
	> 2 bis ≤ 5 cm	Sehr niedrig (1,9 %)	Gering (8,3 %)	Gering (4,3 %)	Gering (8,5 %)
	> 5 bis ≤ 10 cm	Gering (3,6 %)	n. a.	Moderat (24 %)	n. a.
	> 10 cm	Moderat (12 %)	Hoch (34 %)	Hoch (52 %)	Hoch (57 %)
> 5 pro 5 mm ²	≤ 2 cm	Keines	n. a.	Hoch (50 %)	Hoch (54 %)
	> 2 bis ≤ 5 cm	Moderat (16 %)	Hoch (50 %)	Hoch (73 %)	Hoch (52 %)
	> 5 bis ≤ 10 cm	Hoch (55 %)	n. a.	Hoch (85 %)	n. a.
	> 10 cm	Hoch (86 %)	Hoch (86 %)	Hoch (90 %)	Hoch (71 %)

2.7 PATHOGENESE

Die Bezeichnung „Gastrointestinaler Stromatumor“ existiert seit den 1990er-Jahren [Lee et al. 2001]. Da interstitielle Zellen von Cajal (ICC) ähnliche Differenzierungsmerkmale wie GIST aufweisen, wird von gemeinsamen Vorläuferzellen ausgegangen [Reichardt et al. 2019]. Zusätzlich zu Tyrosinkinase-Mutationen, den hauptverantwortlichen Treibern des Tumorstwachstums, sind bei GIST unterschiedliche Chromosomenaberrationen bekannt. Dazu gehören z. B. Deletionen der Chromosomenarme 14q, 22q, 1p und 15q, welche mutmaßliche Tumorsuppressor-Gene beherbergen, die das Fortschreiten von mikroskopischen, präklinischen Formen von GIST zu klinisch relevanten Tumoren mit malignem Potenzial begünstigen [Schaefer et al. 2017].

Bei GIST werden häufig aktivierende Mutationen in den Genen der Rezeptor-Tyrosinkinasen KIT (ca. 75 %) und PDGFRα (ca. 10 %) gefunden, wobei Mutationen in der juxtamembranösen Domäne von KIT (Exon 11) dominieren [Reichardt et al. 2019, Schaefer et al. 2017]. Die relative Häufigkeit der Mutationen in den genannten Genen bzw. Domänen ist in Abbildung 3 dargestellt. Weitere Mutationen, bei denen weder KIT noch PDGFRα betroffen sind, wurden ursprünglich

unter dem Sammelbegriff „Wildtyp-GIST“ geführt – diese Bezeichnung sollte aber vermieden werden. Bei Patienten, die keine Mutation in KIT oder PDGFRα aufweisen, findet sich bei 20 – 40 % ein Mangel an Succinat-Dehydrogenase (SDH). Schließlich weisen weitere 15 % der GIST-Patienten Mutationen in den Signalwegen, die typischerweise von KIT aktiviert werden, auf. Dazu zählen Mutationen in NF1 (typischerweise im Kontext einer Keimbahnmutation), aber auch in BRAF, PI3K, oder RAS [Oppelt et al. 2017]. Weiterhin wurde die Genfusion ETV6-NTRK3 in einer Untergruppe von gastrointestinalen (GI) Tumoren identifiziert, bei denen es sich nicht um GIST im eigentlichen Sinne handelt, die aber aufgrund der Primärlokalisierung mit solchen verwechselt werden können. Daher sollte bei Fehlen typischer Treibermutationen ggf. eine Fusionsdiagnostik eingeleitet werden.

Patienten, für die keine der o. g. Mutationen nachweisbar ist, werden häufig als KIT-/PDGFRα-/RAS-/SDH-Wildtyp oder Quadrupel-negativ-Wildtyp (q-wt) bezeichnet [Reichardt et al. 2019]. Hier sollte unbedingt die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum zur Durchführung einer breiten molekularen Diagnostik erfolgen, z. B. im Rahmen des DKTK¹-MASTER-Programms [Lier et al. 2018].

¹Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

3 DIE ENTWICKLUNG VON TYROSINKINASEINHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG VON GIST

Die Geschichte der Inhibitoren onkogener Rezeptor-Tyrosinkinasen begann Anfang der 1990er-Jahre mit der Entwicklung der Substanz Imatinib. Diese zeigte *in vitro* und *in vivo* eine selektive Hemmung der ABL-Tyrosinkinase. Letztere ist Teil der BCR-ABL-Tyrosinkinase, welche im Rahmen einer Chromosomentranslokation (bekannt als Philadelphia-Chromosom) durch Fusion der Gene *BCR* und *ABL* entsteht und deren konstitutive Aktivität eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) spielt [Buchdunger et al. 1996]. Imatinib erhielt nach intensiven präklinischen und klinischen Untersuchungen im Jahr 2001 die Zulassung zur CML-Behandlung von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) und der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

In den Zeitraum der Entwicklung von Imatinib fallen auch Forschungsarbeiten, welche die Rolle von *KIT* als treibendes Onkogen in unterschiedlichen Tumorerkrankungen aufklärten und *KIT* als sinnvolles Ziel einer Inhibitorthherapie identifizierten [Furitsu et al. 1993, Nagata et al. 1995]. Wenige Jahre später konnten Hirota et al. bei einem Großteil von mesenchymalen GI-Tumoren (nun als GIST bekannt) aktivierende Mutationen in *KIT* nachweisen [Hirota et al. 1998].

Im Rahmen der präklinischen Profilierung von Imatinib konnte neben der Aktivität gegen ABL auch eine Hemmung von PDGFR α und *KIT* beobachtet werden. Diese Kinasen weisen große Homologien auf – insbesondere eine sehr ähnliche ATP-Bindestelle [Buchdunger et al. 2000, Heinrich et al. 2000]. Die Validierung der Wirksamkeit von Imatinib *in vitro* bei einer aus einem GIST-Tumor abgeleiteten Zelllinie nahm die Wirksamkeit gegen GIST bei Patienten vorweg [Tuveson et al. 2001]. Basierend auf Ergebnissen einer nicht randomisierten Phase-II-Studie erfolgte die konditionale Zulassung durch die FDA zur Behandlung von GIST aufgrund der beobachteten dramatischen klinischen Wirksamkeit im Kontext einer vormals völlig therapierefraktären Erkrankung. Zwei randomisierte Phase-III-Studien bestätigten in der Folge die Wirksamkeit von Imatinib in einer Dosierung von 400 mg

[Blanke et al. 2008, Heinrich et al. 2008]. Imatinib war damit auch das erste Beispiel für die erfolgreiche Zweitverwertung eines Inhibitors, welcher eigentlich für ein anderes Target entwickelt worden war. Die Veröffentlichung der Kristallstruktur der ABL-Kinase zusammen mit Imatinib belegte, dass Imatinib kompetitiv zu ATP an die ATP-Bindestelle der inaktiven Konformation der Tyrosinkinase bindet, diese Konformation dadurch stabilisiert und somit als sogenannter Typ-II-Kinase-Inhibitor wirkt [Schindler et al. 2000].

Die Verfolgung ähnlicher Strategien zur Umwidmung bereits entwickelter Substanzen führte zur Identifikation weiterer Typ-II-Kinaseinhibitoren, die ebenfalls eine Aktivität gegen *KIT* aufwiesen. Dazu gehören u. a. die Multikinaseinhibitoren Sunitinib und Regorafenib [Abrams et al. 2003, Wilhelm et al. 2011]. Sunitinib wurde im Jahr 2006 von der FDA und der EMA zur Behandlung von Imatinib-resistenten rezidierten GIST zugelassen, und Regorafenib wurde im Jahr 2013 von den Zulassungsbehörden FDA und EMA als Drittlinientherapie zur Behandlung von Imatinib- und Sunitinib-resistenten rezidierten GIST zugelassen [Demetri et al. 2006, George et al. 2012]. In der Drittlinienbehandlung mit Regorafenib lassen sich jedoch im Vergleich zur Erstlinienbehandlung mit Imatinib (ca. 50 % Gesamtansprechrate) nur noch bei ca. 5 % der GIST-Patienten objektive Remissionen erzielen, wobei ein medianes progressionsfreies Überleben von 5 Monaten erreicht wird. Hier spielt ein unterschiedliches Inhibitionsprofil von Sunitinib und Regorafenib eine Rolle: Sunitinib ist aktiv gegen die häufigsten sekundären Mutationen der ATP-Bindestelle von *KIT* (V654A und T670I), aber nicht gegen die meisten Mutationen in der Aktivierungsschleife (*Activation Loop* = AL). Das genaue Inhibitionsprofil von Regorafenib ist komplexer, schließt aber in jedem Fall auch eine gewisse Aktivität gegen AL-Mutationen ein, was die Wirksamkeit nach Sunitinib-Versagen erklärt (Abbildung 3) [Serrano et al. 2019]. Ein wesentlicher Resistenzmechanismus ist somit die fehlende breite Hemmung sämtlicher Sekundärmutationen, weshalb in der Regel unter Therapie mit Sunitinib oder Regorafenib resistente Klone mit jeweils nicht inhibierter Sekundärmutation herauswachsen.

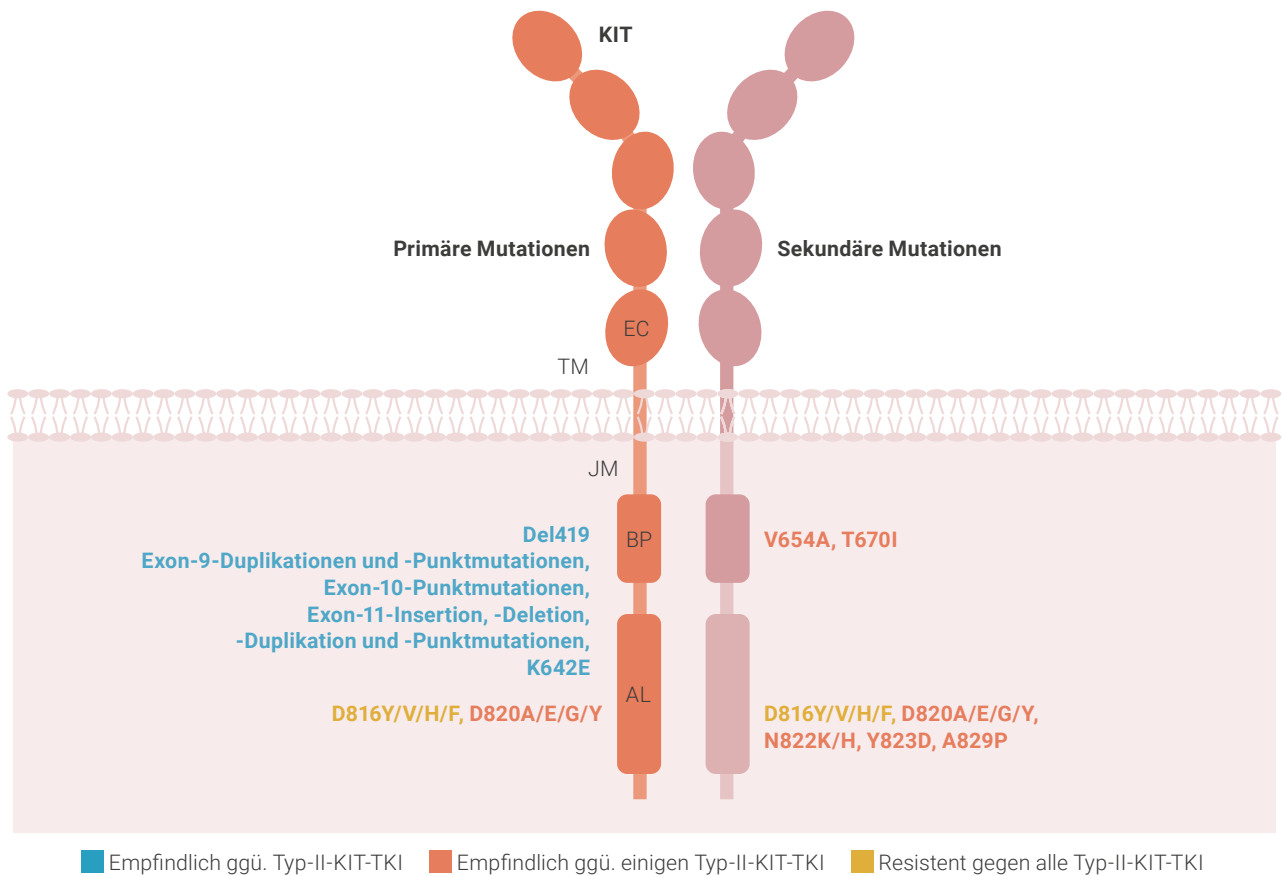


Abbildung 3: Primäre und sekundäre Mutationen in KIT und deren Einfluss auf die Aktivität von Typ-II-Inhibitoren von KIT; modifiziert nach [Klug et al. 2021]

AL: Aktivierungsschleife (*Activation Loop*); BP: ATP-Bindestelle (*Binding Pocket*); EC: extrazelluläre Domäne; JM: juxtamembrane Domäne; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TM: Transmembrandomäne

Ripretinib ist dagegen ein nicht-konventioneller Typ-II-Inhibitor, der spezifisch zur Hemmung der Rezeptortyrosinkinasen KIT und PDGFR α entwickelt wurde und im Jahr 2022 zur Drittlinientherapie von GIST zugelassen wurde [Blay et al. 2020, Chan et al. 2011]. Der Inhibitor bindet im hinteren Bereich der ATP-

Bindungstasche (*Back Pocket*), die auch als *Switch-Control-Region* bezeichnet wird [Bai et al. 2013]. Durch diesen Bindungsmodus weist Ripretinib eine bis dato unerreichte, hocheffektive Inhibition insbesondere von Mutationen im Bereich der Aktivierungsschleife auf [Smith et al. 2019].

4 THERAPIE DER GIST NACH AKTUELLEN BEHANDLUNGSLEITLINIEN

Eine optimale Behandlungsstrategie für gastrointestinale Stromatumoren erfordert die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche bereits bei Diagnostik. Sie hat zwei Ziele: die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium, von Prognosefaktoren wie Histologie, Mitoserate, Grading, Größe und Lokalisation sowie von patientenindividuellen Faktoren bestimmt.

4.1 CHIRURGISCHE THERAPIE

Der therapeutische Goldstandard für lokalisierte GIST ist ihre vollständige chirurgische Entfernung. Alle verdächtigen Läsionen im Magen-Darm-Trakt müssen ab einer Größe von 2 cm histologisch gesichert oder entfernt werden. Bei kleineren Befunden ist eine regelmäßige endoskopische bzw. endosonographische Kontrolle ausreichend. Befunde im Rektum müssen unabhängig von der Größe obligat entfernt werden.

4.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT IMATINIB

Vor dem Jahr 2000 existierte keine wirksame systemische Therapie für fortgeschrittene oder metastasierte GIST. Alle Versuche der Mono- oder Polychemotherapie blieben mit Ansprechraten unter 5 % erfolglos. Die Entdeckung der Wirksamkeit des selektiven Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib bei GIST führte über die Entwicklung einer hocheffektiven, zielgerichteten Therapie zu einem Durchbruch.

Bereits die ersten klinischen Studien mit Imatinib ergaben eine objektive Ansprechrate von 50 – 60 % und eine Tumorstadiumshemmung bei über 80 % der Patienten. Dabei war die Behandlung in der Regel gut verträglich: Als häufige leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen wurden Ödeme, Durchfall und Müdigkeit beobachtet. Zudem traten bei ca. 5 % der Patienten gastrointestinale oder intraabdominelle Blutungen auf [Demetri et al. 2002].

4.2.1 Neoadjuvante Therapie mit Imatinib

Falls eine Resektion ausgeschlossen ist oder eine weniger beeinträchtigende Operation durch eine Tumorstadiumsverkleinerung möglich erscheint, ist eine präoperative systemische Therapie als Standard anzusehen [Casali et al. 2022]. Dies betrifft vor allem GIST des gastroösophagealen Übergangs, des Duodenums und des Rektums. Um insensitive Mutationen auszuschließen sowie die korrekte Dosierung sicherzustellen und damit das bestmögliche Ansprechen zu erreichen, ist in jedem Fall eine Mutationsanalyse angeraten. Die Resektion sollte zum Zeitpunkt der optimalen Tumorrückbildung erfolgen, üblicherweise nach 6 – 12 Monaten.

4.2.2 Adjuvante Therapie mit Imatinib

Nach der vollständigen Entfernung eines GIST ist vor jeder weiteren Entscheidung die Evaluierung des Rückfallrisikos erforderlich. Die vor mehr als 15 Jahren entwickelte Risikoklassifikation nach Miettinen und Lasota weist eine große Unschärfe in der Prognoseerstellung auf, weshalb diese möglichst nicht mehr zum Einsatz kommen sollte [Miettinen und Lasota 2006a]. Die modifizierte Klassifikation der *National Institutes of Health* (NIH) sowie Konturkarten erlauben heutzutage eine verbesserte Risikoeinteilung [Joensuu 2008, Joensuu et al. 2012b].

Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie zeigten eine hochsignifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens unter Imatinib-Behandlung (über ein Jahr im Vergleich zu Placebo), allerdings keinerlei Vorteil im Gesamtüberleben [Dematteo et al. 2009]. In einer randomisierten skandinavisch-deutschen Phase-III-Studie wurde anschließend eine Behandlungsdauer von einem Jahr mit einer Behandlungsdauer von drei Jahren verglichen. Zu beobachten war eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei einer Behandlung über 36 Monate im Vergleich zu 12 Monaten. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. So lebten nach 5 Jahren noch 92 % der Patienten im 3-Jahres-Arm gegenüber 81,7 % im 1-Jahres-Arm [Joensuu et al. 2012a]. Auch die Langzeitanalyse konnte einen eindeutigen Über-

Lebensvorteil durch die längere Behandlung bestätigen [Joensuu et al. 2020]. Daher ist bei Patienten mit Rückfallrisiko nach Primärtumorresektion, die im Tumor eine Imatinib-empfindliche *KIT*- oder *PDGFRA*-Mutation aufweisen, eine dreijährige adjuvante Therapie mit Imatinib empfohlen [AWMF 2022].

4.3 THERAPIEOPTIONEN BEI PROGREDIENTEN UND METASTASIERTEN GIST

Der Progress eines GIST unter Therapie mit Imatinib kann auf verschiedene Weise ablaufen. Zu unterscheiden ist ein umschriebener lokaler Progress oder auch das Neuauftreten einer Metastase von einer generalisierten Progression vieler oder aller Manifestationen.

Die häufigste Ursache für eine Imatinibresistenz bei GIST sind sekundäre *KIT*-Mutationen [Antonescu et al. 2005]. Zudem können zu niedrige Imatinibspiegel im Blut einen Progress begünstigen [Demetri et al. 2009]. Der erste Schritt sollte deshalb die Überprüfung und ggf. Verbesserung der Compliance sein. Bei lokalisiertem Progress sollte interdisziplinär die Möglichkeit einer lokalen Intervention geprüft werden. Infrage kommen dabei sowohl die operative Entfernung der Metastase als auch lokal ablativ Verfahren, wie die Radiofrequenzablation oder die Embolisation. Die Imatinibtherapie sollte dabei unbedingt fortgesetzt werden.

Ein Therapie-Algorithmus entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zum Vorgehen bei progredienten und metastasierten GIST ist in Abbildung 4 dargestellt.

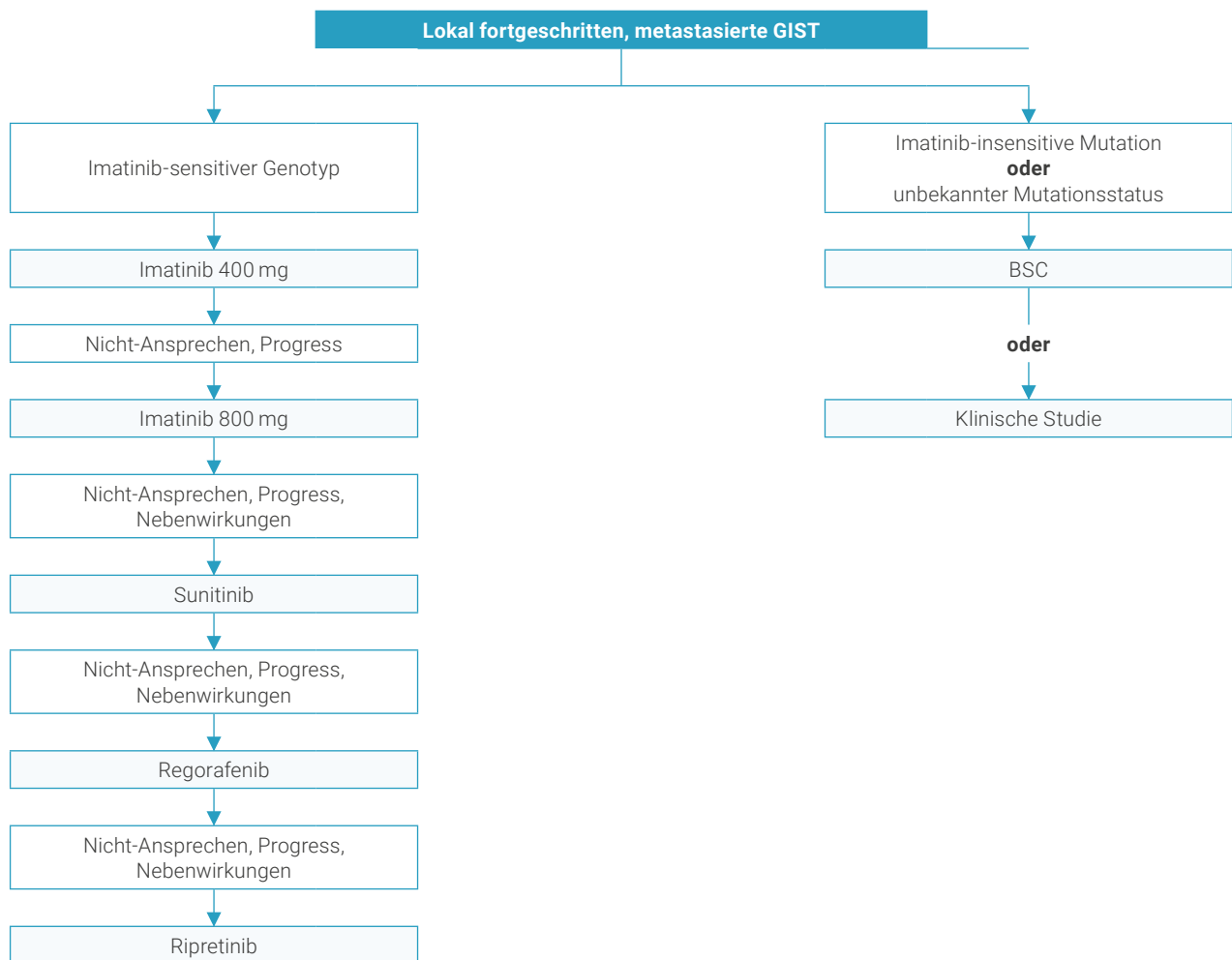


Abbildung 4: Therapiealgorithmus für GIST nach aktuellen S3-Behandlungsleitlinien; modifiziert nach [AWMF 2022]
 BSC: bestmögliche unterstützende Behandlung (*Best Supportive Care*); GIST: gastrointestinale Stromatumoren

4.3.1 Sunitinib

Bei einem generalisierten Progress der Erkrankung trotz Behandlung mit Imatinib erfolgt die Umstellung der Therapie auf den Multikinaseinhibitor Sunitinib, der KIT, PDGFR, FLT3 und alle VEGFR hemmt. Die Standarddosierung von Sunitinib beträgt 50 mg/Tag über 28 Tage, gefolgt von 14 Tagen Therapiepause. Die Zulassung erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer internationalen Phase-III-Studie, die nach der ersten geplanten Zwischenanalyse aufgrund der signifikanten Überlegenheit von Sunitinib gegenüber Placebo vorzeitig geschlossen wurde. Die Sunitinib-Therapie wies dabei mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,2 Monaten eine fast 5-monatige Verbesserung gegenüber Placebo auf [Demetri et al. 2006]. Sunitinib-induzierte Schädigungen der Schleimhaut sowie arterielle Hypertonie sind häufige und für Patienten belastende Nebenwirkungen [AWMF 2022]. Obwohl keine formelle Vergleichsstudie durchgeführt wurde, weist die kontinuierliche Therapie mit täglich 37,5 mg Sunitinib scheinbar eine mit Imatinib vergleichbare Wirksamkeit auf, bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil [George et al. 2009]. Dieses optionale Schema kann laut aktuellen Leitlinien daher auf individueller Basis eingesetzt werden [AWMF 2022].

4.3.2 Regorafenib

Seit der Zulassung von Regorafenib ist eine wirksame Drittlinientherapie für Fälle mit Progression unter Sunitinib verfügbar. Regorafenib hemmt eine Vielzahl an Proteinkinasen: KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF-V600E, VEGFR1–3, TIE2, PDGFR β und FGFR. Die Dosierung beträgt 160 mg/Tag an 21 von 28 Tagen, mit der Möglichkeit zur Dosisreduktion bis auf 80 mg/Tag. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie 4,8 Monate im Regorafenib-Arm gegenüber 0,9 Monaten im Placebo-Arm. Im Gesamtüberleben fand sich aufgrund des Cross-over kein signifikanter Unterschied [Demetri et al. 2013]. Regorafenib hemmt wie Sunitinib ein breites Spektrum von Tyrosinkinasen. Im Gegensatz zu spezifischeren KIT-Inhibitoren wie Imatinib kommt es unter Regorafenib-Behandlung daher sehr viel häufiger zu höhergradigen Nebenwirkungen wie arterieller Hypertonie, schwerem Hand-Fuß-Syndrom sowie zu einer Mukositis mit gastrointestinalen Beschwerden. Daher muss zu Therapiebeginn eine

engmaschige Anbindung von Patienten sowie ein intensives Nebenwirkungsmanagement betrieben werden [AWMF 2022].

4.3.3 Ripretinib

Ripretinib ist ein oraler KIT- und PDGFR α -Kinase-Inhibitor, der eine breite Aktivität gegenüber sekundären Resistenzmutationen aufweist. Dazu gehören die primären *KIT*-Exons 9, 11 und 17 sowie die sekundären *KIT*-Mutationen in Exon 17 und 18. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Mai 2020) sowie die europäische Arzneimittelbehörde EMA (November 2021) haben Ripretinib zur Behandlung erwachsener GIST-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, nach Vorbehandlung mit 3 oder mehr Kinase-Inhibitoren einschließlich Imatinib und solange ein klinischer Nutzen besteht, zugelassen.

Im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie INVICTUS wurden 129 progrediente GIST-Patienten aus spezialisierten Kliniken in 12 Ländern mit Ripretinib oder Placebo behandelt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf Ripretinib (150 mg täglich oral) oder Placebo. Ripretinib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten auf 6,3 Monate gegenüber 1 Monat im Placebo-Arm [Blay et al. 2020]. Des Weiteren wies die mit Ripretinib behandelte Patientengruppe ein medianes Gesamtüberleben von 18,2 Monaten gegenüber 6,3 Monaten in der Placebo-Gruppe auf. Die Behandlung mit Ripretinib hatte ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil: Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) in der Ripretinib-Kohorte waren Lipase-Erhöhung, Hypertonie, Müdigkeit und Hypophosphatämie [Blay et al. 2020].

4.3.4 Avapritinib

Für die Behandlung progredienter oder inoperabler GIST-Patienten mit Nachweis der spezifischen *PDGFR α* -Mutation an Position 842 (D842V) ist der Typ-I-Kinaseinhibitor Avapritinib zugelassen, der sowohl mutiertes KIT als auch PDGFR α hemmt. Avapritinib weist eine subnanomolare Wirksamkeit gegen PDGFR α mit der Mutation D842V auf, wogegen andere Inhibitoren keine Wirkung zeigen [Evans et al. 2017]. Im Rahmen der Studie NAVIGATOR führte die Therapie mit Avapritinib bei > 90 % der GIST-Patienten mit D842V zu einer objektiven Remission und alle Patienten wiesen

einen klinischen Nutzen auf (*Clinical Benefit Rate*: 100 %). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde daher auch mit einem Follow-up von 19 Monaten noch nicht erreicht. Schwerwiegende behandlungsassoziierte Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) traten bei 57 % der Patienten auf und äußerten sich häufig durch eine Anämie [Heinrich et al. 2020, Jones et al. 2021]. Als besondere Nebenwirkung ist auf das Auftreten neurokognitiver Beschwerden zu achten. Diese können vielgestaltig sein und neben leichten mnestischen Störungen auch schwere, meist transiente dementielle Syndrome beinhalten. Zudem wurden psychotische

oder motorische Auffälligkeiten berichtet [Joseph et al. 2021]. Bei geringsten Anzeichen von neurokognitiven Nebenwirkungen ist ein effektives Nebenwirkungsmanagement zu betreiben, ggf. auch mit Dosisanpassungen und Therapiepausen. Patienten mit Progression und nach Beendigung von Avapritinib weisen eine schlechte Prognose auf [Grunewald et al. 2021].

Trotz der hohen Effektivität im Kontext von metastasierten Patienten darf und sollte eine adjuvante Therapie mit Avapritinib nicht erfolgen.

5 FAZIT

Gastrointestinale Stromatumoren sind die häufigsten Sarkome, die in den meisten Fällen aktivierende Mutationen der KIT- oder PDGFR α -Kinasen aufweisen. Am Anfang der Therapie steht eine genaue molekulare Klassifikation sowie die Bestimmung des Rückfallrisikos, um die Indikation einer adjuvanten Therapie stellen zu können. Für Patienten mit Imatinib-empfindlicher Erkrankung und hohem Rückfallrisiko ist eine 3-jährige adjuvante Therapie mit Imatinib empfohlen.

Bei Patienten mit Imatinib-empfindlicher und metastasierter Erkrankung gibt es eine Behandlungssequenz von Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib. Trotz des zunehmenden Verständnisses der Resistenzmechanismen sowie der inhibitorischen Profile der Substanzen kann und sollte aktuell von dieser Behandlungssequenz nicht abgewichen werden.

Durch das Ausschöpfen sowohl lokaler als auch medikamentöser Behandlungsstrategien hat sich in den letzten 20 Jahren die Dauer des Überlebens von Patienten mit GIST dramatisch verlängert.

6 LITERATUR

- Abrams TJ**, Lee LB, Murray LJ, et al. SU 11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):471 – 8
- Agaimy A**, Dirnhofer S, Wunsch PH, et al. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the proximal stomach are caused by different somatic KIT mutations suggesting a field effect. *Am J Surg Pathol* 2008;32(10):1553 – 9
- Antonescu CR**, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):4182 – 90
- AWMF**. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome (Version 1.1). 2022
- Bai Y**, Bandara G, Ching Chan E, et al. Targeting the KIT activating switch control pocket: a novel mechanism to inhibit neoplastic mast cell proliferation and mast cell activation. *Leukemia* 2013;27(2):278 – 85
- Blanke CD**, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0 033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626 – 32
- Blay J-Y**, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):923 – 34
- Buchdunger E**, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):139 – 45
- Buchdunger E**, Zimmermann J, Mett H, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996;56(1):100 – 4
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**. ICD-O-3. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Zweite Revision. 2019. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-O-3/_node.html, abgerufen am: 19.01.2024
- Casali PG**, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(1):20 – 33
- Chan WW**, Wise SC, Kaufman MD, et al. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell* 2011;19(4):556 – 68
- 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* 2009;373(9669):1097 – 104
- 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* 2013;381(9863):295 – 302
- 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* 2006;368(9544):1329 – 38
- Demetri GD**, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472 – 80
- Demetri GD**, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3141 – 7
- Evans EK**, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven by *KIT/PDGFR*A mutations. *Sci Transl Med* 2017;9(414):eaao1690
- Foo WC**, Liegl-Atzwanger B, Lazar AJ. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Med Insights Pathol* 2012;5:23 – 33
- Furitsu T**, Tsujimura T, Tono T, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993;92(4):1736 – 44
- George S**, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1959 – 68
- George S**, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2401 – 7
- Grunewald S**, Klug LR, Muhlenberg T, et al. Resistance to avapritinib in PDGFRA-driven GIST is caused by secondary mutations in the PDGFRA kinase domain. *Cancer Discov* 2021;11(1):108 – 25
- Heinrich MC**, Griffith DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96(3):925 – 32
- Heinrich MC**, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):935 – 46
- Heinrich MC**, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5360 – 7
- Hirota S**, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577 – 80
- Joensuu H**. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411 – 9
- Joensuu H**, Eriksson M, Hall KS, et al. Three versus one year of adjuvant imatinib for high-risk gastrointestinal stromal tumor (GIST): Survival analysis of a randomized trial after 10 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):11503
- Joensuu H**, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012a;307(12):1265 – 72
- Joensuu H**, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013;382(9896):973 – 83

- 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* 2012b;13(3):265 – 74
- Jones RL**, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer* 2021;145:132 – 42
- Joseph CP**, Abaricia SN, Angelis MA, et al. Optimal avapritinib treatment strategies for patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2021;26(4):e622 – e31
- Klug LR**, Corless CL, Heinrich MC. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: two decades after the first approval. *J Clin Oncol* 2021;39(15):1674 – 86
- Lee JR**, Joshi V, Griffin JW, Jr., et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001;25(8):979 – 87
- Lier A**, Penzel R, Heining C, et al. Validating comprehensive next-generation sequencing results for precision oncology: the NCT/DKTK molecularly aided stratification for tumor eradication research experience. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1 – 13
- Lopes LF**, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med* 2010;14(1 – 2):42 – 50
- Miettinen M**, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006a;23(2):70 – 83
- Miettinen M**, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006b;130(10):1466 – 78
- Nagata H**, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(23):10560 – 4
- Oppelt PJ**, Hirbe AC, Van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(3):466 – 73
- Reichardt P**, Bauer S, Dürr D, et al. DGHO Leitlinien Gastrointestinale Stromatumoren. 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 19.01.2024
- Schaefer IM**, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is new in gastrointestinal stromal tumor? *Adv Anat Pathol* 2017;24(5):259 – 67
- Schindler T**, Bornmann W, Pellicena P, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289(5486):1938 – 42
- Serrano C**, Mariño-Enríquez A, Tao DL, et al. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer* 2019;120(6):612 – 20
- Smith BD**, Kaufman MD, Lu WP, et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants. *Cancer Cell* 2019;35(5):738 – 51.e9
- Soreide K**, Sandvik OM, Soreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39 – 46
- Tuveson DA**, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20(36):5054 – 8
- Wilhelm SM**, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73 – 4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129(1):245 – 55



<https://cmemedipoint.de/gastroenterologie/gist/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur Epidemiologie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) ist falsch?

- a. GIST sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts.
- b. Die Inzidenzraten haben sich von 2004 bis 2014 etwa verdoppelt.
- c. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.
- d. Bei Kindern und Jugendlichen sind GIST äußerst selten.
- e. Von pädiatrischen GIST sind Mädchen und Jungen etwa gleich häufig betroffen.

2. Welches ist die häufigste Lokalisierung von GIST-Primärtumoren?

- a. Speiseröhre
- b. Magen
- c. Dünndarm
- d. Kolon/Rektum
- e. Extraintestinal

3. Welche Aussage zum klinischen Bild ist richtig?

- a. Sporadische GIST manifestieren sich fast immer als multifokale Tumoren.
- b. Die Symptomatik ist meist unspezifisch und umfasst z. B. Völlegefühl, abdominale Beschwerden und Bauchumfangzunahme.
- c. Bei etwa der Hälfte der Patienten führen gastrointestinale Blutungen zur Diagnose.
- d. Am häufigsten treten Metastasen im Gehirn auf.
- e. Lymphknotenmetastasen kommen klinisch und operativ eine wichtige Bedeutung zu.

4. Welche Aussage zur Diagnose von GIST ist falsch?

- a. Bei bis zu 30 % der Patienten werden GIST inzidentell diagnostiziert.
- b. Histopathologisch treten GIST meist als spindelzellige Tumoren auf.
- c. Methode der Wahl für die primäre Bildgebung bei Erstdiagnose ist die Magnetresonanztomografie (MRT).
- d. Es wird angeraten, die Mitoserate zu erfassen.
- e. Bei allen Patienten mit anstehender medikamentöser Therapie sollte eine Mutationsanalyse durchgeführt werden.

5. In welchem Gen wird bei GIST am häufigsten eine Mutation gefunden?

- a. *KIT*
- b. *PDGFR α*
- c. *SDH*
- d. *NF1*
- e. *RAS*

6. Imatinib gehört zu den Typ-II-Kinase-Inhibitoren. Was ist der Wirkmechanismus von Imatinib?

- a. Verdrängung des Liganden an der extrazellulären Bindestelle
- b. Bindung an die transmembranäre Domäne
- c. Bindung an der ATP-Bindungsstelle der inaktiven Konformation
- d. Bindung an der GTP-Bindungsstelle der aktiven Konformation
- e. Inhibition der Rezeptordimerisierung

7. Welcher der folgenden Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) ist zur Zweitlinientherapie von GIST zugelassen?

- a. Imatinib
- b. Regorafenib
- c. Ripretinib
- d. Sunitinib
- e. Avapritinib

8. Welche Aussage zur Aktivität der TKI bei Vorliegen bestimmter Sekundärmutationen ist falsch?

- a. Sunitinib ist aktiv gegen die häufigsten sekundären Mutationen der ATP-Bindestelle von KIT.
- b. Sunitinib ist aktiv gegen die meisten Mutationen in der Aktivierungsschleife von KIT.
- c. Regorafenib hat eine gewisse Aktivität gegen Mutationen in der Aktivierungsschleife.
- d. Es fehlt eine breite Hemmung sämtlicher Sekundärmutationen, weshalb in der Regel resistente Klone mit nicht inhibierter Sekundärmutation herauswachsen.
- e. Ripretinib weist eine bis dato unerreichte, hoch effektive Inhibition insbesondere von Mutationen im Bereich der Aktivierungsschleife auf.

9. Welche Aussage zur Therapie von GIST ist falsch?

- a. Therapeutischer Goldstandard für lokalisierte GIST ist die vollständige chirurgische Resektion.
- b. Für die systemische Therapie stehen neben TKI auch wirksame Mono- und Polychemotherapien zur Verfügung.
- c. Eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib ist Standard, wenn eine Resektion ausgeschlossen ist oder eine weniger beeinträchtigende Operation möglich erscheint.
- d. Bei Anwendung einer neoadjuvanten Therapie sollte die Resektion üblicherweise nach sechs bis zwölf Monaten erfolgen.
- e. Bei Patienten mit signifikantem Rückfallrisiko nach Primärtumorresektion und geeignetem Mutationsstatus wird eine adjuvante Therapie mit Imatinib über drei Jahre empfohlen.

10. Bei Vorliegen welcher Mutation weist Avapritinib im Gegensatz zu anderen Inhibitoren eine subnanomolare Wirkung auf?

- a. *PDGFRα*-D842V
- b. *KIT*-V654A
- c. *KIT*-T670I
- d. *BRAF*-V600E
- e. *ETV6-NTRK3*-Genfusion

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Sebastian Bauer

Westdeutsches Tumorzentrum Essen (WTZ)
Universitätsklinikum Essen

INTERESSENKONFLIKTE

Forschungsförderung oder Honorare für Berater- oder Vortragstätigkeit von: Adcendo, Bayer, Blueprint Medicines, Böhlinger Ingelheim, Cogant, Daiichi Sankyo, Deciphera, GSK, Eli Lilly & Co, Exelixis, Incyte, Novartis, Roche, PharmaMar.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Johannes Kühle & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Deciphera Pharmaceuticals (Germany) GmbH mit insgesamt 17.138 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.