



## **GIST (Gastrointestinale Stromatumoren): ESMO klinische Empfehlungen für Diagnose, Behandlung und Nachsorge/Verlaufskontrolle...**

P. G. Casali<sup>1</sup>, L. Jost<sup>2</sup>, P. Reichardt<sup>3</sup>, M. Schlemmer<sup>4</sup> & J.-Y. Blay<sup>5</sup>

1Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; 2Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland; 3Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Helios Klinikum, Bad Saarow, Germany; 4III Medical Clinic and Polyclinic, Munich, Germany; 5INSERM U590, Claude Bernard University, Lyon, France

### **Inzidenz**

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) treten selten auf.

Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr.

### **Diagnose**

Bei GIST, die als kleine Knötchen mit einer Größe von  $\leq 2$ cm im Bereich des Ösophagus, des Magens oder des Duodenums auftreten, kann sich eine endoskopische Biopsie möglicherweise schwierig gestalten. In diesen Fällen stellt eine laparoskopische bzw. laparotomische Exzision eventuell die einzige Möglichkeit dar, eine histologische Diagnose zu erstellen. Bei vielen dieser kleinen Knötchen handelt es sich um GIST mit niedrigem Risiko oder anderen, nicht malignen Veränderungen. Das Standardverfahren bei diesen Patienten besteht also aus einer endoskopischen Ultraschalluntersuchung und einem anschließenden Follow-up. Eine Exzision wird in der Regel nur bei Patienten mit wachsenden Tumoren durchgeführt. Alternativ kann die Entscheidung über eine histologische Untersuchung auch gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Das Standardverfahren bei Knoten mit einer Größe  $> 2$ cm hingegen umfasst eine Biopsie bzw. Exzision, da hier im Falle eines Nachweises eines GIST ein höheres Risiko impliziert. Als Standardverfahren bei Knoten im rektalen oder rektovaginalen Bereich wird, unabhängig von der Tumorgöße, nach dem Nachweis im Ultraschall eine Biopsie bzw. Exzision durchgeführt, da das Risiko bei solchen Tumoren größer und die lokalen Folgen einer Operation kritischer sind. Im Fall von kleinen Läsionen kann jedoch in Abstimmung mit dem Patienten auch ein beobachtendes Verhalten eine Option darstellen.

Bei Knoten im Abdomen, die nicht endoskopisch erreichbar sind, wird als Standardverfahren eine laparoskopische bzw. laparotomische Exzision angewendet. Bei einer größeren Tumormasse, insbesondere, wenn eine Operation aller Wahrscheinlichkeit nach eine multiviszerales Resektion beinhalten würde, gelten multiple Stanzbiopsien als Standardansatz. Auf diese Weise kann der Chirurg auf der Grundlage der histologischen Diagnose den besten Ansatz auswählen und eine Operation bei fehlender Indikation vermeiden (z.B. bei Lymphom, mesenterialer Fibromatose, Keimzelltumor etc.) Bei korrekter Durchführung des Eingriffs ist das Risiko einer peritonealen Kontamination vernachlässigbar. Läsionen, bei denen ein solches Risiko besteht (z.B. Zysten), sollten in spezialisierten Einrichtungen biopsiert werden. Bei individuellen Patienten kommt eine sofortige laparoskopische bzw. laparotomische Exzision als Alternative in Frage, insbesondere bei lokal begrenzten Operationen.



Bei Patienten mit offensichtlich metastasierender Krankheit ist eine Biopsie des metastatischen Herds ausreichend. In der Regel wird keine diagnostische Laparotomie erforderlich.

Die Tumorprobe sollte in Formalin fixiert werden. (Eine Bouin-Fixierung sollte vermieden werden, da es die Durchführbarkeit von Molekularanalyse mindert.) Das Einfrieren von Gewebeproben wird empfohlen, da eventuell zu einem späteren Zeitpunkt neue molekularpathologische Verfahren entwickelt werden, die im Interesse des behandelten Patienten liegen könnten. Eine entsprechende Einverständniserklärung sollte für spätere Analysen und Forschungsvorhaben eingeholt werden.

Pathologisch gesehen beruht die Diagnose von GIST auf der Morphologie und Immunhistochemie. In der Regel sind GIST CD117-positiv, obwohl eine Reihe echter GIST (ca. 5%) auch CD117-negativ sein können. Eine Antigendemaskierung könnte zu einem falsch positiven CD117 führen. Eine Mitosezählung besitzt prognostischen Wert. Das Ergebnis sollte als Anzahl an Mitosen je 50HPF ausgedrückt werden.

Durch Mutationsanalysen auf bekannte Mutationen der *KIT*- und *PDGFRA*-Gene kann die Diagnose eines GIST in Zweifelsfällen bestätigt werden (insbesondere bei CD117-negativem Verdacht auf GIST). Außerdem haben Mutationsanalysen auch einen prädiktiven und prognostischen Wert und werden somit bei der diagnostischen Aufarbeitung jedes GIST dringend empfohlen. Eine Zentralisierung der Mutationsanalysen in einem Labor, das Teil eines externen Programms zur Qualitätssicherung ist und Erfahrungen mit der betreffenden Krankheit aufweist, könnte nützlich sein, um die Verfügbarkeit von Mutationsanalysen zu erhöhen.

## Staging und Risikobewertung

Das Rezidivrisiko kann auf der Basis der folgenden prognostischen Faktoren, die im Rahmen eines Standardverfahrens dokumentiert werden sollten, abgeschätzt werden: Mitoserate, Tumorgröße, Lokalisierung des Tumors, Operationsgrenzen (einschließlich einer möglichen Ruptur des Tumors).

Tumorgröße und Mitosezahl werden in der Consensus-Risikoklassifizierung von 2002 berücksichtigt. Es wurde ein Zusammenhang zur Prognose in einer epidemiologischen Studie hergestellt, indem nachgewiesen wurde, dass in der Kategorie mit „hohem Risiko“ eine deutlich schlechtere Prognose vorliegt als in den anderen Kategorien. In den Kategorien „sehr niedriges Risiko“ und „niedriges Risiko“ ist eine sehr günstige Prognose zu verzeichnen. Die Kategorie „mittleres Risiko“ unterscheidet wahrscheinlich nicht ausreichend zwischen niedrigem und hohem Risiko und beinhaltet Fälle von geringem und hohem Risiko.

Ein aktuellerer Vorschlag für eine Einteilung in Risikoklassen berücksichtigt auch die Lokalisierung des Tumors zusätzlich zur Mitosezahl und Tumorgröße. Dies spiegelt insbesondere die Tatsache wider, dass GIST des Magens eine bessere Prognose aufweisen als GIST des Dünn- oder Dickdarms. Die Risikobewertung für Untergruppen basiert auf einer einzigen retrospektiven Analyse und muss somit noch bestätigt werden. Sie ermöglicht jedoch eine bessere Abgrenzung der einzelnen Risikostufen.



Tumorrupturen, ob sie nun spontan oder während der operativen Resektion erfolgen, müssen dokumentiert werden, da sie die Prognose aufgrund einer peritonealen Kontamination erheblich verschlechtern. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob solche Patienten als metastasierend eingestuft werden sollten. Eine intraoperative Peritoneallavage gilt als Option im Falle einer Tumorruptur. Außerdem ist eine sorgfältige chirurgische Exploration auf kleine Knötchen in der Bauchhöhle von großer Bedeutung.

Maßnahmen für das Staging berücksichtigen die Tatsache, dass die meisten Rezidive das Peritoneum und die Leber betreffen. Kontrastmittel-CTs der Bauchhöhle und des Beckens bieten sich für Staging und Follow-up an. Als Alternative kann auch ein MRI durchgeführt werden. Bei rektalen GIST liefert ein MRI bessere präoperative Staging-Informationen. CT- und Röntgen-Thorax sowie Routinelaborwerte ergänzen die Staging-Maßnahmen bei asymptomatischen Patienten. Eine Bewertung der FDG-Aufnahme im PET-Scan oder ein PET-CT/MRI ist vor allem dann nützlich, wenn eine frühzeitige Feststellung eines Tumorsprechens auf eine Behandlung mit Imatinib von besonderer Bedeutung ist.

## Behandlung

Für die Behandlung von GIST ist ein interdisziplinärer Behandlungsansatz erforderlich, an dem Pathologen, Radiologen, Chirurgen und klinische Onkologen beteiligt sind. Ein solcher Ansatz ist beispielsweise in Kliniken verfügbar, die auf die Behandlung von Sarkomen und GIST spezialisiert sind, oder in kollaborativen Netzwerken mit Austausch interdisziplinärer Fachkenntnisse.

### **Lokal begrenzte Tumoren**

Die Standardbehandlung bei lokalisierten GIST besteht aus einer vollständigen chirurgischen Exzision ohne die Sektion von klinisch negativen Lymphknoten (IV, A). Wenn der Eingriff laparoskopisch erfolgen soll, muss die angewendete Technik den Grundsätzen für onkologische Operationen entsprechen. Von laparoskopischen Eingriffen wird bei Patienten mit großen Tumoren dringend abgeraten. Ziel des Eingriffs ist eine R0-Resektion. Wenn zuvor bereits eine R1-Resektion erfolgt war, kann unter Umständen eine erneute Resektion erfolgen, wenn die ursprüngliche Lokalisierung der Läsion bekannt ist und schwerwiegende funktionelle Folgen nicht zu erwarten sind. Falls bei einer R0-Resektion schwerwiegende funktionelle Folgen erwartet werden müssen und eine präoperative medikamentöse Behandlung nicht erfolgreich war bzw. ein Erfolg einer solchen Behandlung nicht vorhergesehen werden kann, kann gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung getroffen werden, die Grenzen der R1-Resektion hinzunehmen. Dies gilt insbesondere für Läsionen mit geringem Risiko. Die Empfehlung beruht auf dem Fehlen eines formalen Nachweises eines schlechteren Gesamtüberlebens bei R1-Resektion. Die Überweisung des betreffenden Patienten an eine Spezialklinik sollte in Betracht gezogen werden. Eine R0-Resektion gilt als Referenzstandard.

Wenn eine R0-Resektion nicht machbar oder im Falle einer Zytoreduktion eine weniger verstümmelnde Operation möglich ist, wird eine Vorbehandlung mit Imatinib empfohlen (IV, A). Dies gilt auch für Fälle, in denen der behandelnde Chirurg davon ausgeht, dass eine Resektion nach Zytoreduktion sicherer durchführbar ist (z.B. durch eine Verringerung des Blutungsrisikos und Risikos für eine Tumorruptur). Die Resektion erfolgt nach Erreichen des maximalen Tumorsprechens, in der Regel nach sechs bis zwölf Monaten. Eine Mutationsanalyse kann bei der Entscheidung helfen, nicht-sensitive Mutationen von der Therapie mit Imatinib auszuschließen. Ein PET-Scan oder PET-



CT/MRI ermöglicht eine rasche Bewertung des Tumoransprechens bereits nach wenigen Wochen, damit eine Operation im Falle eines fehlenden Ansprechens nicht zu lange hinausgezögert wird.

Abhängig von der Mitosezahl, der Tumorgröße und der Lokalisierung des Tumors kann das Rezidivrisiko in vielen Fällen erheblich oder relativ hoch sein. In Anbetracht der Wirksamkeit von Imatinib bei dieser Krankheit wurden Studien zur adjuvanten Therapie mit dem Wirkstoff durchgeführt. Endgültige Ergebnisse stehen noch nicht zur Verfügung. Als vorläufiges Resultat wurde jedoch in einer randomisierten Studie an lokalisierten GIST mit einer Größe von <3cm über einen frühzeitigen Nutzen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben berichtet. Zugrunde lagen hier allerdings bisher nur ein begrenztes Follow-up und eine begrenzte Anzahl an Ereignissen. Der nachgewiesene Nutzen besteht lediglich in Bezug auf ein frühzeitiges rezidivfreies Überleben. Ein längeres Follow-up ist also notwendig, bevor endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden können. Dies gilt insbesondere in Bezug auf die absolute Rezidivrate, die Dauer bis zum Rezidiv und die Entwicklung einer sekundären Resistenz gegenüber Imatinib bei Patienten mit Rezidiven. Gesamtüberleben, rezidivfreie Rate über einen längeren Zeitraum und Dauer bis zur sekundären Resistenz sind relevante Endpunkte für klinische Studien mit noch nicht abgeschlossener Aufnahme oder Follow-up. Zum derzeitigen Zeitpunkt gilt Imatinib für die adjuvante Therapie bei Patienten mit lokalisierten GIST als Prüfpräparat.

### **Disseminierte Tumoren**

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und nicht operablen Tumoren sowie bei Metastasen gilt eine Behandlung mit Imatinib als Therapie der Wahl (IV, A). Dies gilt auch für Patienten mit Metastasen, bei denen alle unerwartet gefundenen Läsionen vollständig reseziert wurden.

Die Standarddosis für Imatinib beträgt 400mg pro Tag (I, A). Es liegen Daten vor, die belegen, dass bei Patienten mit *KIT*-Mutationen in Exon 9 ein besseres progressionsfreies Überleben erzielt werden kann, wenn eine höhere Dosis von 800mg täglich gegeben wird. Bei dieser Untergruppe von Patienten gilt diese Dosis somit als Standardtherapie (III, A). Die Behandlung sollte auf unbestimmte Zeit fortgesetzt werden, da eine Unterbrechung der Therapie in der Regel in fast allen Fällen mit einer relativ raschen Tumorprogression einhergeht, selbst bei Läsionen, die zuvor operativ entfernt wurden (II, B). Die Dosierung sollte gegebenenfalls auf der Grundlage einer geeigneten Behandlung der Nebenwirkungen und einer korrekten Vorgehensweise in Bezug auf Dosisverringerungen und Behandlungsunterbrechungen im Falle von übermäßigen und persistierenden Toxizitäten angepasst werden. Eine engmaschige Überwachung des Tumoransprechens sollte während der gesamten Behandlung fortgesetzt werden, da das Risiko einer sekundären Progression langfristig fortbesteht.

Eine vollständige Exzision der Residuen der metastasierenden Erkrankung wurde mit einer günstigen Prognose in Verbindung gebracht, vorausgesetzt, dass der Patient auf Imatinib anspricht. Es muss jedoch noch nachgewiesen werden, ob dies auf dem Erfolg der Operation oder einem Selektionsbias beruht. Eine Resektion bei Patienten mit Metastasen, die auf Imatinib ansprechen, sollte somit als in der Erforschung befindlich angesehen werden.



Der Standardansatz bei einer Tumorprogression besteht aus einer Erhöhung der Imatinib-Dosis auf 800mg täglich (III, B). Diese Vorgehensweise könnte bei Patienten mit GIST mit *KIT*-Mutation in Exon 9 nützlich sein, die mit 400mg mit der Behandlung begonnen haben. Außerdem bietet sich dieser Ansatz eventuell bei Fällen mit veränderter Pharmakokinetik des Wirkstoffs im Zeitverlauf (muss noch untersucht werden und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein) oder möglicherweise im Fall von einigen sekundären molekularen Veränderungen an. Zusätzlich müssen eine fehlende Patientencompliance und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln als mögliche Gründe für die Tumorprogression ausgeschlossen werden.

Im Falle eines Fortschreitens oder einer Unverträglichkeit gegenüber Imatinib gilt Sunitinib als Therapie der zweiten Wahl (II, B). Für den Wirkstoff wurde eine Wirksamkeit auf der Grundlage eines progressionsfreien Überlebens nachgewiesen, die bei einer jeweils vierwöchigen Behandlung gefolgt von einer jeweils zweiwöchigen Behandlungspause festgestellt wurde. Inzwischen wurden vorläufige Daten vorgelegt, die zeigen, dass eine kontinuierliche Behandlung mit einer niedrigeren Tagesdosis gleich wirksam und eventuell besser verträglich sein könnte. Eine solche Therapie könnte also bei individuellen Patienten eine alternative Behandlungsoption darstellen.

Bei einem Versagen der Behandlung mit Sunitinib sollten Patienten mit metastasierendem GIST für die Teilnahme an klinischen Studien zu neuen Wirkstoffen oder neuen Kombinationsbehandlungen vorgeschlagen werden.

Veröffentlichte Serien berichten über keinen Erfolg durch eine Resektion bei fortschreitenden Erkrankungen. Eine Operation bei lokal begrenzter Progression (z.B. bei „Knoten innerhalb der Tumormasse“) wurde jedoch mit einem ungefähr gleich guten progressionsfreien Überleben in Verbindung gebracht wie bei der Second-Line-Behandlung mit Sunitinib. Ein solches Vorgehen könnte also bei einzelnen Patienten mit lokal begrenzter Progression als palliative Option gelten. Nichtoperative Maßnahmen (lokale Behandlungen, z.B. Ablation etc.) können in Betracht gezogen werden.

Es liegt anekdotische Evidenz dafür vor, dass bei Patienten, bei denen unter Imatinib bereits eine Progression aufgetreten war, in Einzelfällen ein Erfolg erzielt wird, wenn sie erneut mit demselben Wirkstoff behandelt werden. Ähnlich kann auch eine Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer fortgesetzt werden, obwohl die Krankheit bereits fortschreitet, um die Progression zumindest zu verlangsamen, wenn auch nicht aufzuhalten. Dies gilt natürlich nur, wenn aktuell keine andere Option verfügbar ist. In Einzelfällen kann somit eine erneute Behandlung oder eine Fortsetzung der bestehenden Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer eine Option darstellen. Von einer Kombinationsbehandlung mit verschiedenen Tyrosinkinasehemmern außerhalb von klinischen Studien wird jedoch abgeraten, da das Risiko einer erheblichen Toxizität zu groß ist.

### **Bewertung des Ansprechens**

Bei dem meisten Patienten führt die Antitumoraktivität zu einem Schrumpfen des Tumors. Bei manchen Patienten zeigt sich jedoch nur eine Veränderung der Tumordichte im CT, die eventuell ein Anzeichen für ein verzögertes Schrumpfen des Tumors sein kann. Solche Veränderungen des Tumors im Röntgenbild sollten auf als Ansprechen des Tumors gewertet werden. Selbst eine gewisse Größenzunahme kann ein Zeichen für ein



Ansprechen sein, wenn sich die Dichte des Tumors im CT verringert hat. Und sogar ein scheinbares Auftreten neuer Läsionen könnte ein Anzeichen für eine Dichtezunahme sein, die den Tumor besser sichtbar macht. Aus diesem Grund sollten sowohl die Tumorgöße als auch die Tumordichte im CT bzw. konstante Veränderungen im MRI als Kriterien für das Tumoransprechen gelten. Ein FDG-PET-Scan hat sich als hochsensibles Verfahren für den frühzeitigen Nachweis eines Tumoransprechens erwiesen und kann im Zweifelsfall oder in Fällen, in denen eine frühzeitige Vorhersage eines Ansprechens sehr nützlich ist, hilfreich sein (z.B. präoperative zytoreduktive Behandlung). Eine fehlende Tumorprogression nach einer Behandlung über mehrere Monate muss ebenfalls als Ansprechen des Tumors gewertet werden. Auf der anderen Seite geht jedoch auch eine Tumorprogression nicht unbedingt mit Veränderungen der Tumorgöße einher. Tatsächlich muss eine gewisse Dichtezunahme als Anzeichen einer Tumorprogression angesehen werden. Ein typisches Progressionsmuster ist der „Knoten im Knoten“, bei dem ein Teil einer ansprechenden Läsion hyperdens wird.

### **Follow-up (Nachsorge/Verlaufskontrolle)**

Es liegen keine Veröffentlichungen über Daten vor, die eine bestimmte Vorgehensweise für das Follow-up bei Patienten mit lokalisierten Tumoren nach operativer Behandlung belegen. Die meisten Rezidive treten im Bereich des Peritoneums und der Leber auf. Die Mitoserate hat wahrscheinlich einen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Auftretens von Rezidiven. Eine Risikobewertung auf der Grundlage der Mitosezahl, der Tumorgöße und der Lokalisierung des Tumors kann bei der Entscheidung über Routinemaßnahmen für das Follow-up hilfreich sein. Bei Hochrisikopatienten tritt in der Regel nach zwei bis drei Jahren ein Rezidiv auf. Bei Patienten mit niedrigem Risiko kann zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv auftreten, obwohl dies sehr viel unwahrscheinlicher ist. Die Routinemaßnahmen für das Follow-up unterscheiden sich auch je nach Institution. So werden zum Beispiel Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko in manchen Institutionen drei Jahre lang alle drei bis vier Monate einem Routine-Follow-up mit CT-Scan unterzogen. Anschließend werden sie bis zum Ablauf von fünf Jahre alle sechs Monate sowie danach einmal pro Jahr untersucht. Dieser Ansatz scheint vernünftig. Bei Tumoren mit niedrigem Risiko wird fünf Jahre lang alle sechs Monate ein Follow-up mit CT-Scan durchgeführt. Bei GIST mit sehr niedrigem Risiko ist wahrscheinlich kein Routine-Follow-up erforderlich, obwohl auch hier ein gewisses Rezidivrisiko nicht ausgeschlossen ist.

**Hinweis von Das Lebenshaus e.V.:**

**Deutsche Übersetzung – nach bestem Wissen,  
ohne Garantie/Haftung für Richtigkeit und Vollständigkeit!**