

TriNationales GIST-Forum für
Patienten und Begleiter 2021

Denn niemand ist allein
mit der Diagnose GIST!



GIST SUPPORT ÖSTERREICH
Verein zur Unterstützung von Betroffenen



GIST.ch
GIST-GRUPPE SCHWEIZ
GROUPE GIST SUISSE



PROGRESS: Fortschreiten der Erkrankung unter medikamentöser Therapie



Joanna Szkandera
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz



Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

Abklärung eines Progresses

Vorgehen bei Progress



Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

Abklärung eines Progresses

Vorgehen bei Progress



Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

Abklärung eines Progresses

Vorgehen bei Progress



Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

Abklärung eines Progresses

Vorgehen bei Progress



Krebsentstehung

“Fehler” des genetischen Materials:

- **Genetische Fehler (betrifft genetische Information, führt zu einer Mutation (=Veränderung des DNA-Codes))**
- **Epigenetische Fehler (betrifft die Art und Weise, wie die genetische Information abgelesen wird)**

Krebsverursachende Genveränderungen:

- **Vererbt (selten, BRCA-Mutation, Carney-Stratakis-Syndrom (GIST, Paragangliome))**
- **Zufällige Fehler im Rahmen des Zellzyklus/DNA-Replikation (erworbene genetische Defekte)**
- **Toxische Schädigung der DNA (Zigarettenrauch, UV-Strahlung, radioaktive Strahlung, Infektionskrankheiten)**



Krebsentstehung

Welche Gene sind bei der Krebsentstehung von Mutationen betroffen?

- Proto-Onkogene
- Tumorsuppressorgene
- DNA-Reparaturgene

Treibermutationen

- Spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Krebserkrankung
- Targeted therapies = zielgerichtete Therapien zielen darauf ab, Treibermutationen auszuschalten

Krebsentstehung

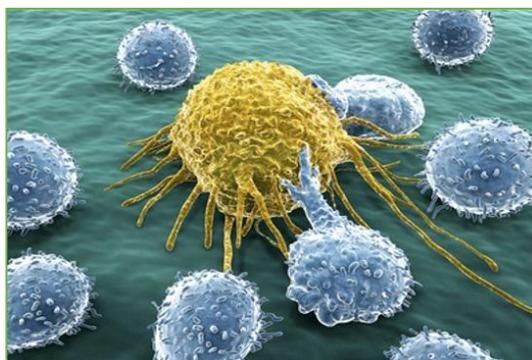
**Anhaltende
Wachstumssignale**

**Resistenz gegen
Wachstumsblocker**

**Deregulation des
Stoffwechsels**

**Entfliehen vor der
Immunabwehr**

**Resistenz gegen den
Zelltod**



**Aktivierung von
Unsterblichkeit**

**Genomische
Instabilität**

**Entzündung als
Wachstumsreiz**

**Stimulation von
Gefäßbildung**

**Invasion und
Metastasierung**

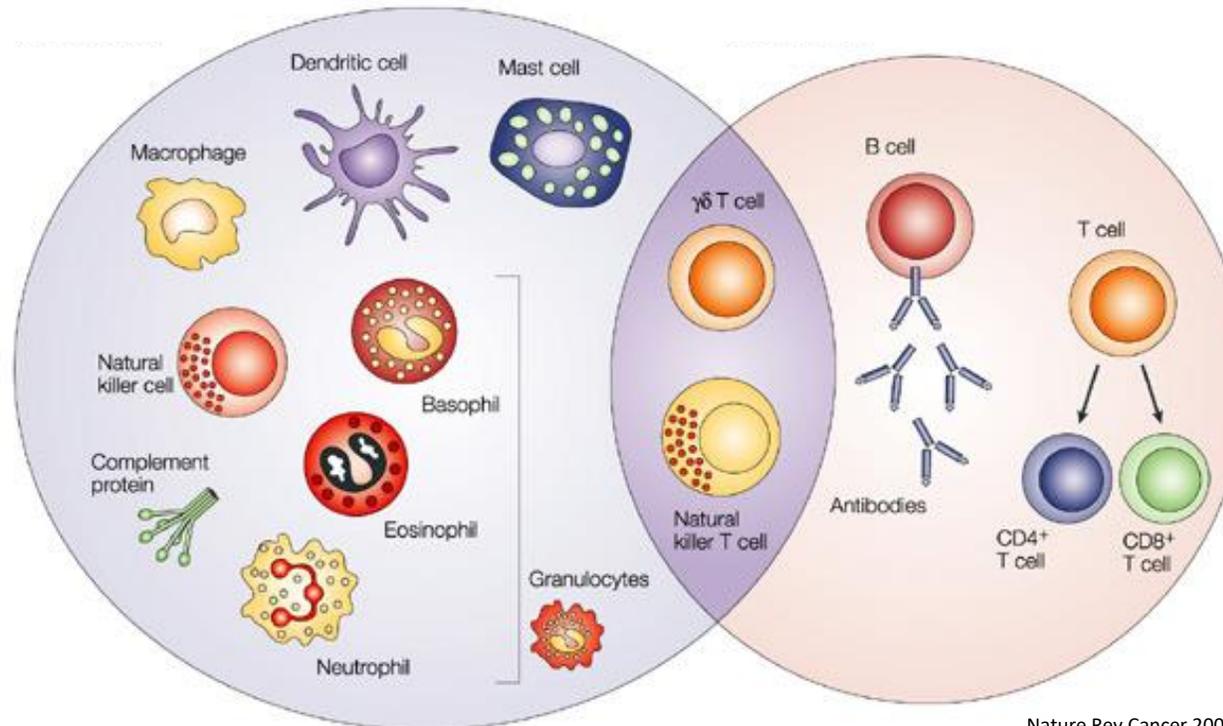
Krebsbekämpfung

Angeborene Immunität

Erste Antwort des Immunsystems
Unspezifisch
Schnell

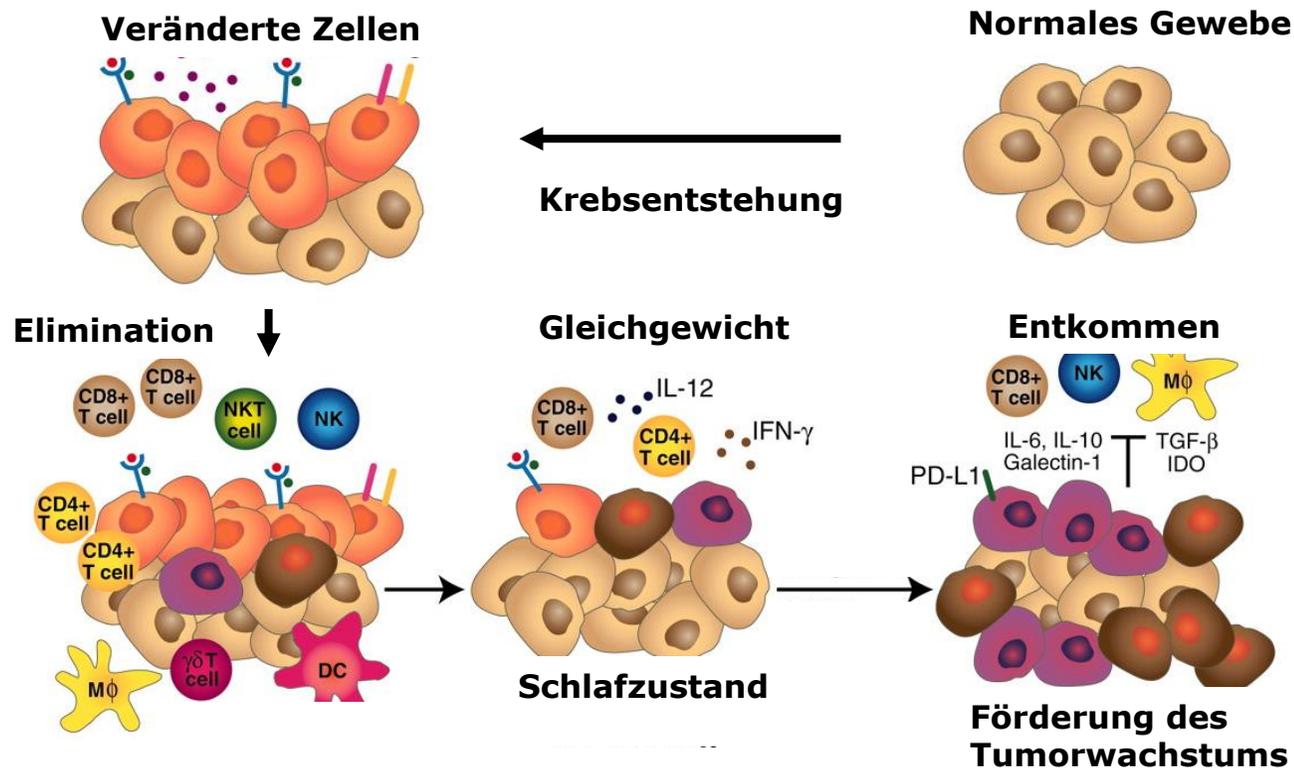
Erworbene Immunität

Nach Kontakt mit Pathogen
Spezifischer und wirksamer
Langsam, immunologisches Gedächtnis



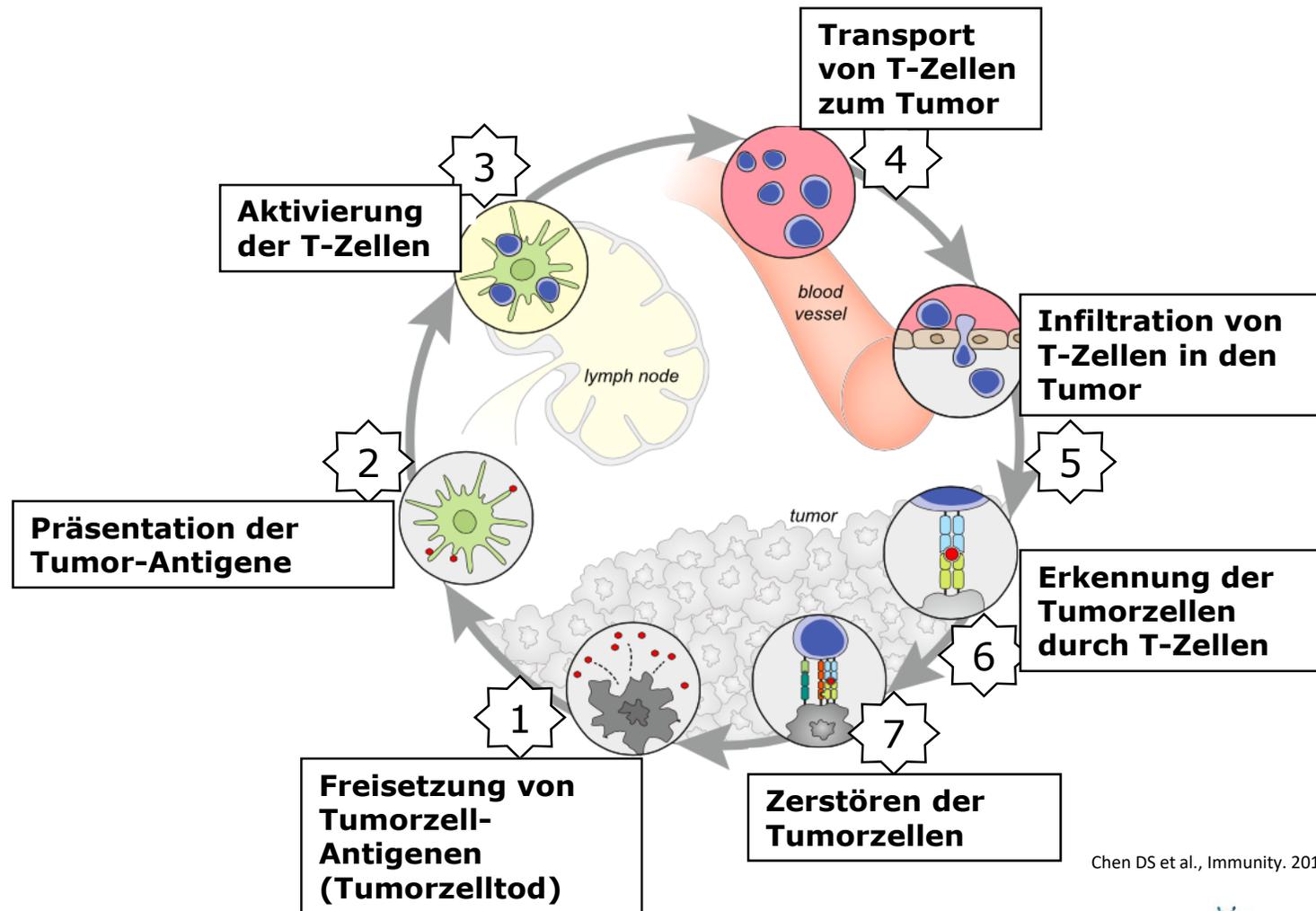
Nature Rev Cancer 2004;4:11-22

Antwort des Immunsystems auf Tumorzellen



Schreiber RD et al. Science, 2011;33:1565-70

Tumor-Immunreaktionszyklus



Chen DS et al., Immunity. 2013;39:1-10.

GIST - Entstehung

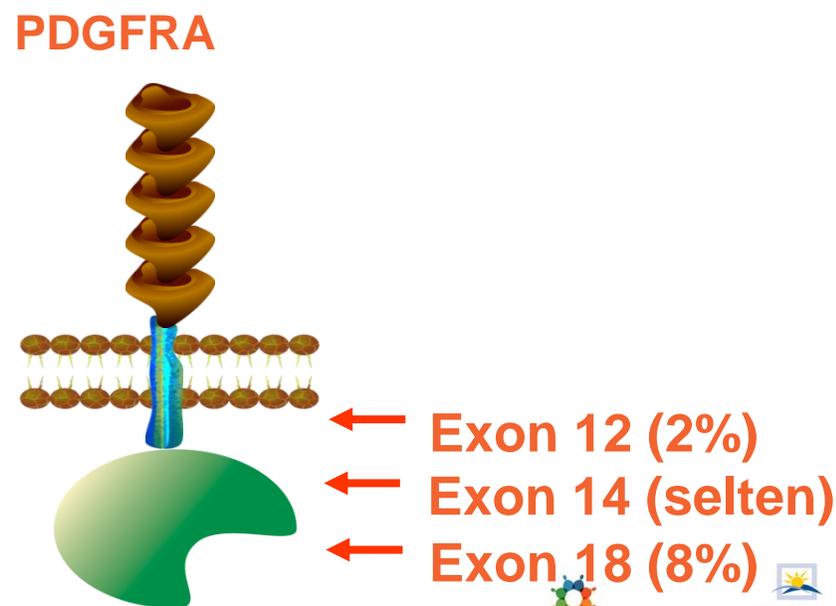
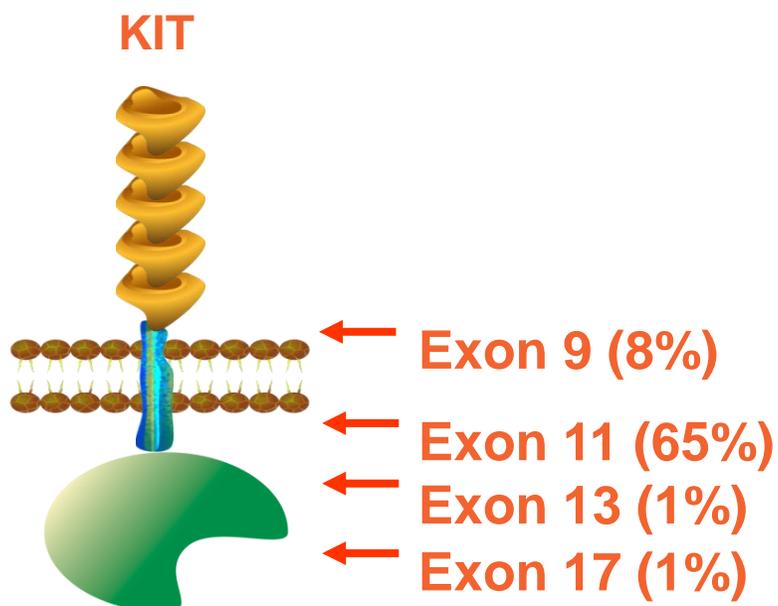
Genetische Mutation = in meisten Fällen Schlüsselereignis für die maligne Transformation ^{1,2}

KIT-Mutation: 75%

PDGFRA-Mutation: 10%

Nicht KIT/PDGFRA-mutierte Tumore: 15%

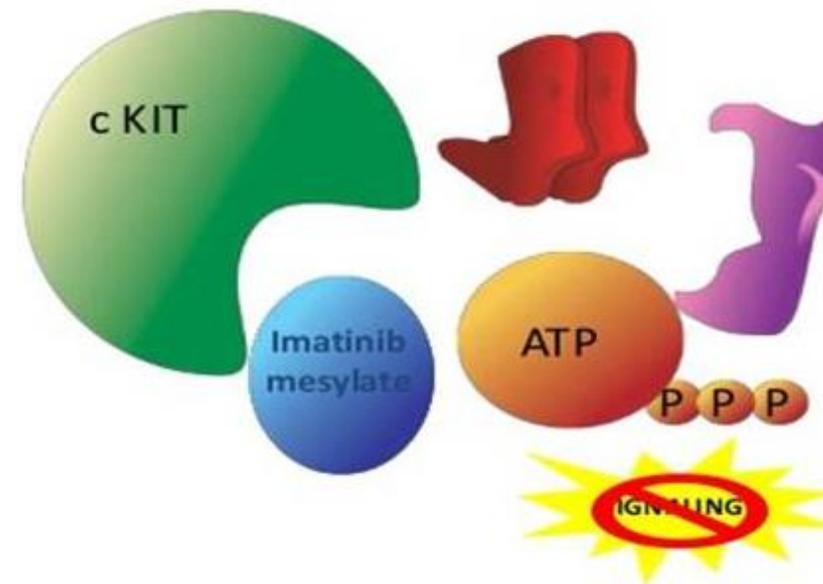
Mutation resultiert in Expression von abnormalen, **aktivierten Tyrosinkinaserzeptoren**



Imatinib Effekt bei GIST

- **Aktivierende Mutationen** in ***KIT*** und ***PDGFR α*** treiben das **Wachstum** der meisten **GISTs** an, was zu einer **hohen Ansprechrate** dieser Tumore durch **targeted Therapien** führt

- **Imatinib >80% Ansprechrate** bei **KIT-mutiertem GIST**





Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

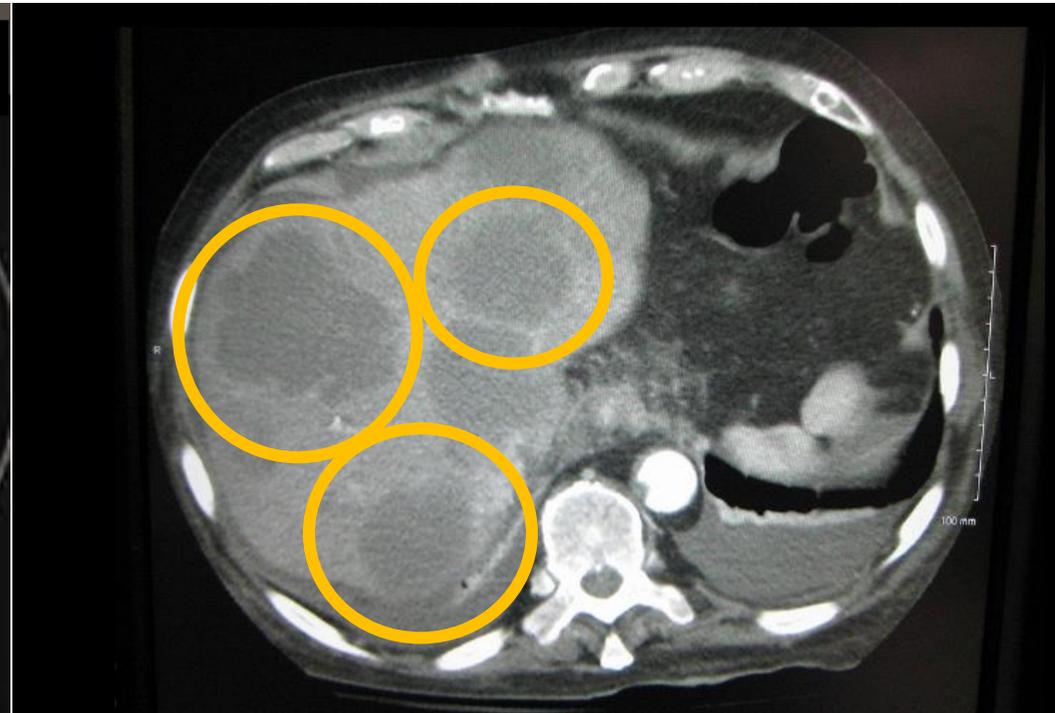
Abklärung eines Progresses

Vorgehen bei Progress

Progress = Fortschreiten der Erkrankung

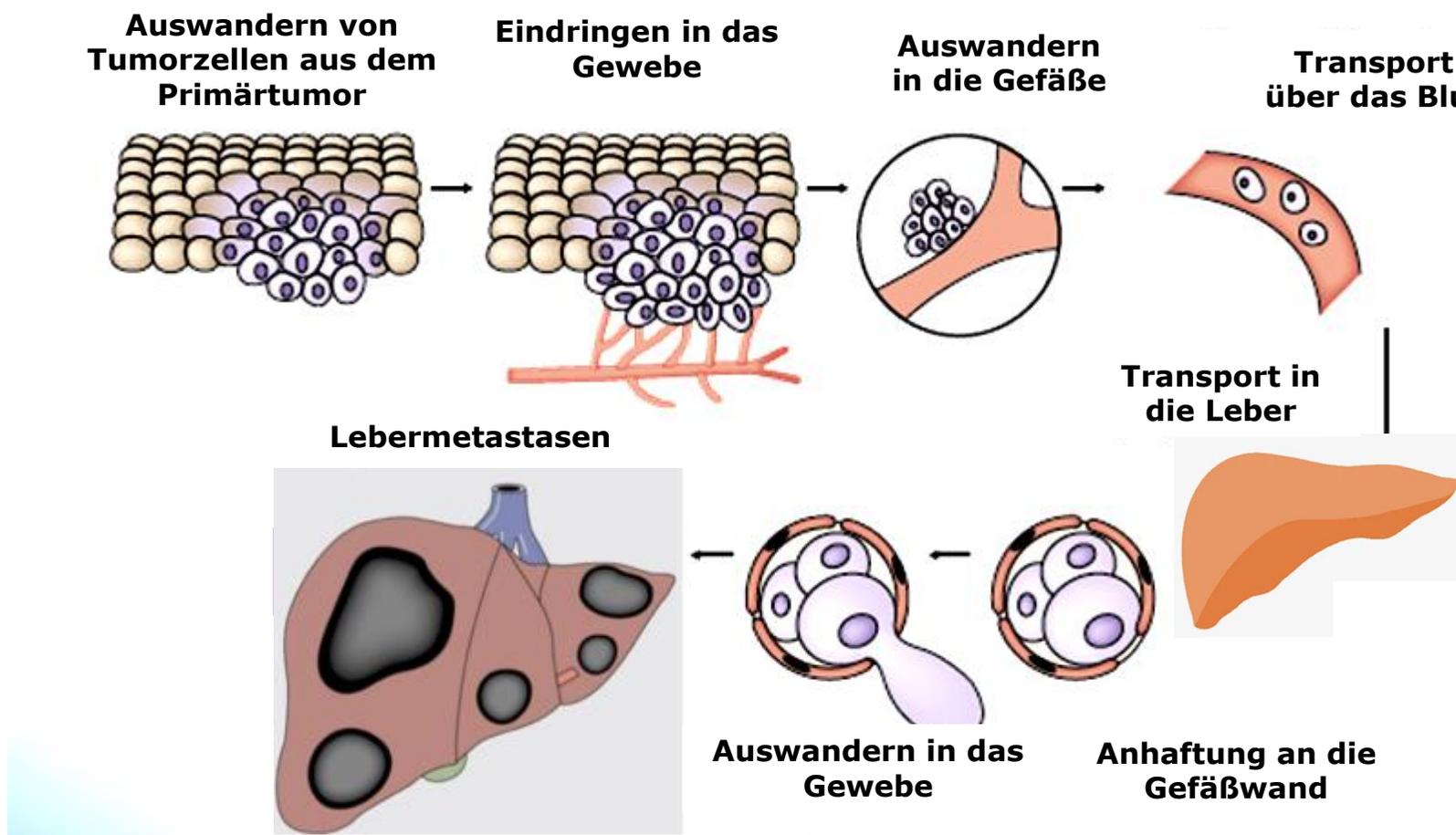


**Fokaler (lokaler)
Progress**



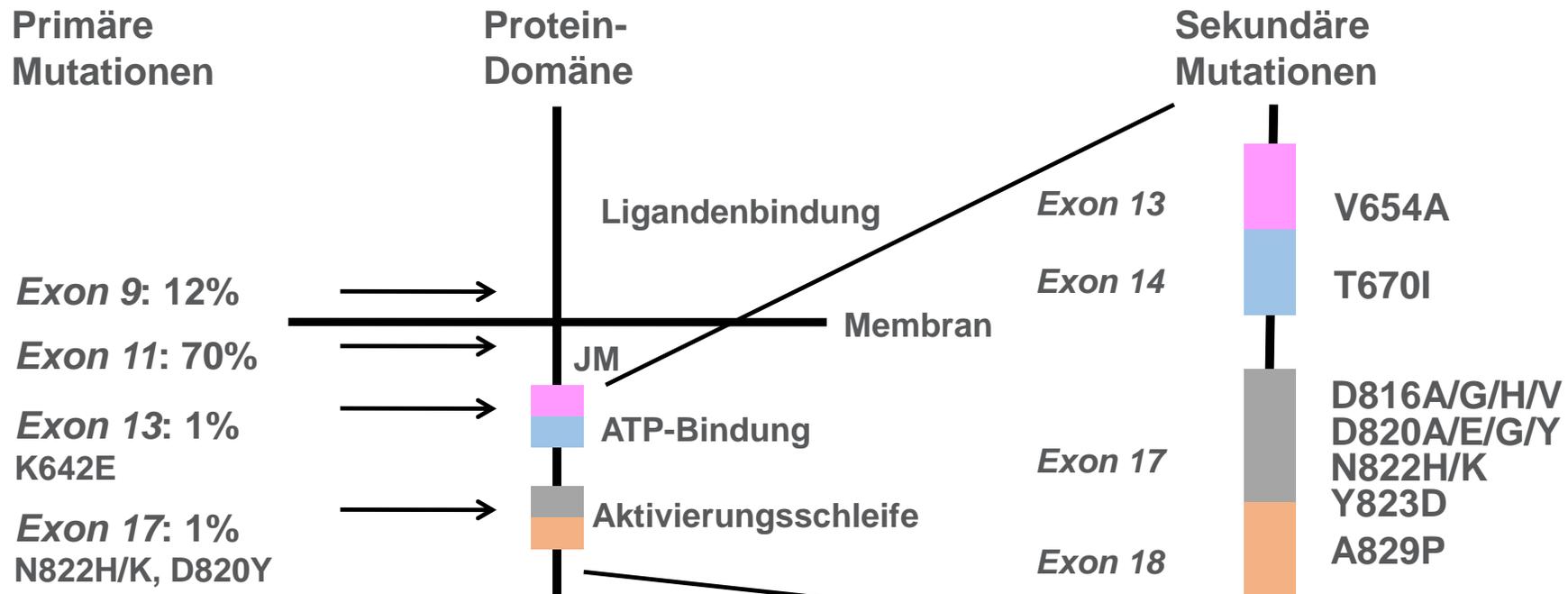
**Systemischer
Progress**

Wie kommt es zu einem Progress?

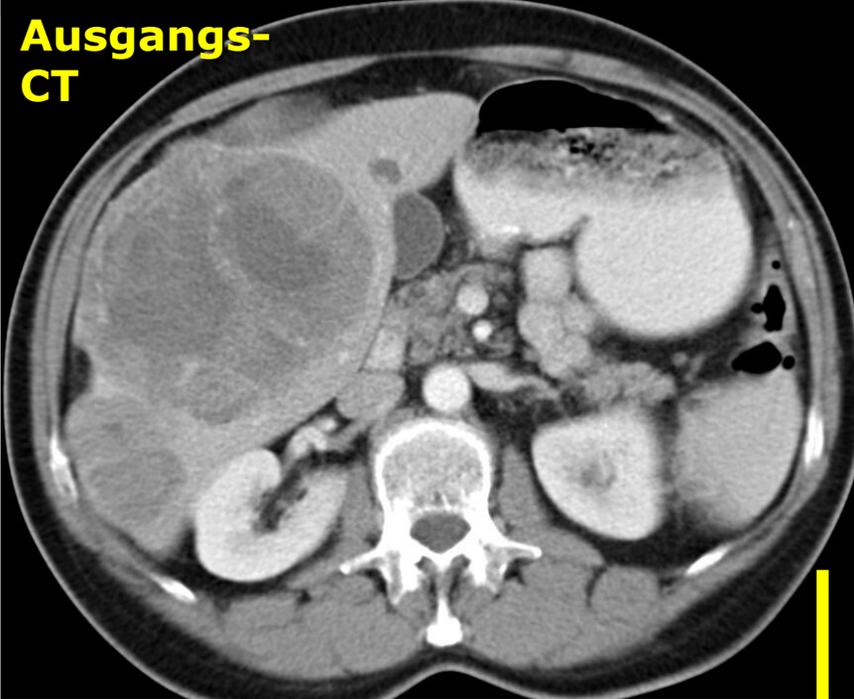


Progress

- **GIST-Entstehung** beruht auf Signalen von der **primär mutierten Kinase** ^{1,2}
- **Sekundäre Mutationen** treten auf, um die **unkontrollierte Signalgebung** in **TKI-resistenten GISTs** fortzuführen ³
- **40–50%** der Patienten entwickeln **sekundäre Resistenzen** innerhalb von **2 Jahren** vom Beginn der **Imatinib-Therapie** ^{1,3}

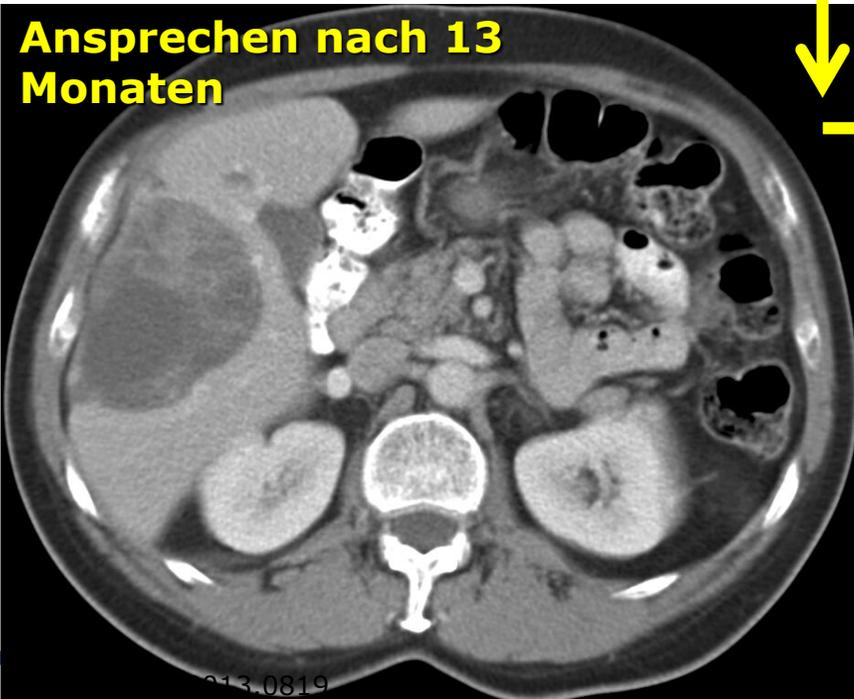


Ausgangs-CT

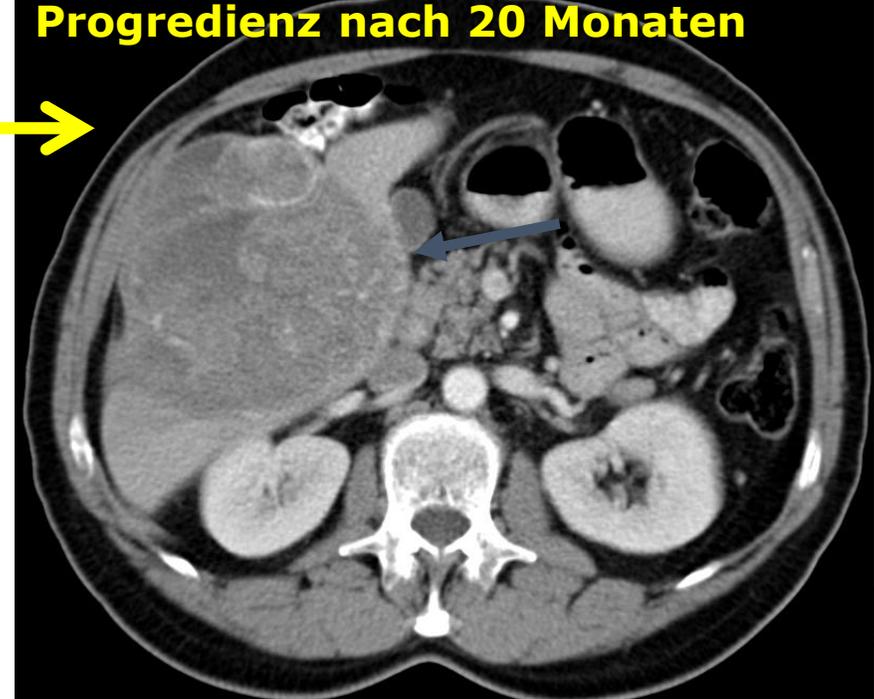


PROGRESS und RESISTENZ gegen TKI-THERAPIE

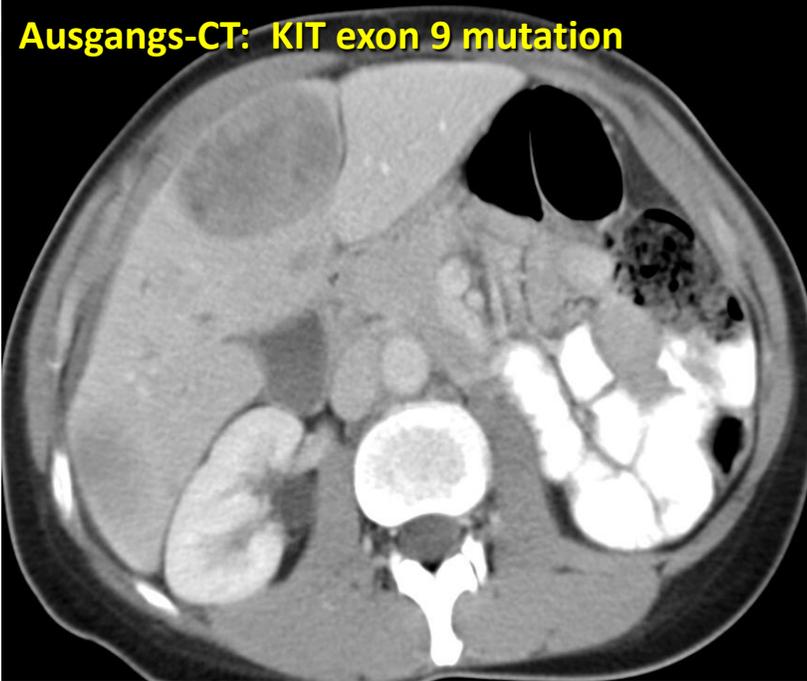
Ansprechen nach 13 Monaten



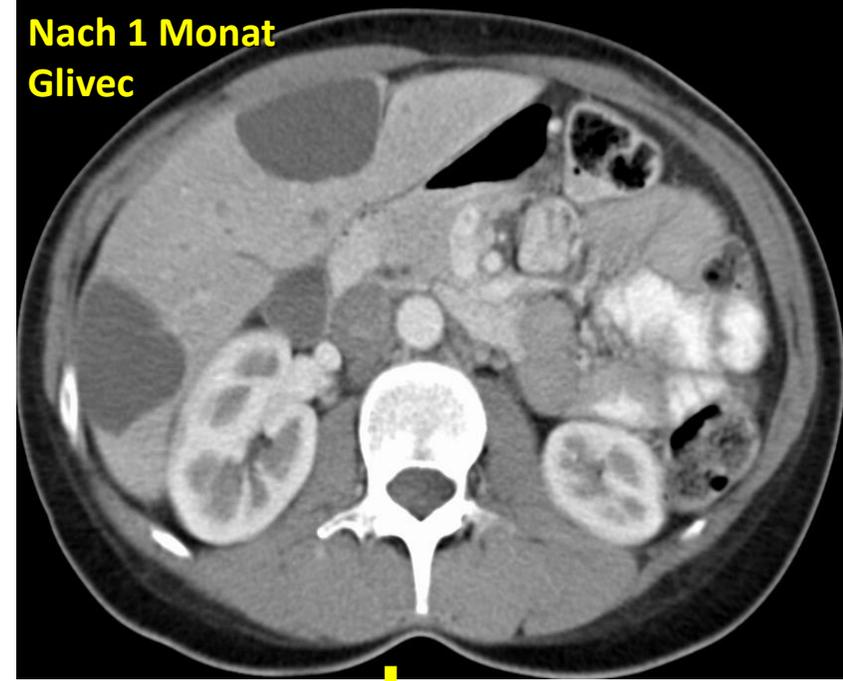
Progredienz nach 20 Monaten



Ausgangs-CT: KIT exon 9 mutation



Nach 1 Monat
Glivec



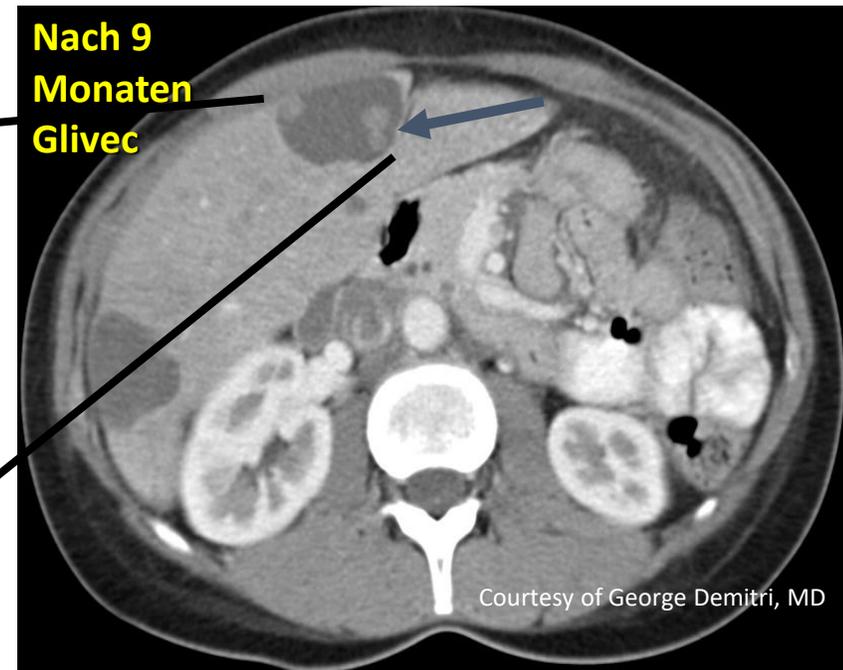
Ansprechen bei GIST mit nachfolgender SEKUNDÄRER Resistenz

Exon 9 + Resistenz-Mutation #1

Exon 9 + Resistenz-Mutation #2

Exon 9 + Resistenz-Mutation #3

Nach 9
Monaten
Glivec





Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

Abklärung eines Progresses

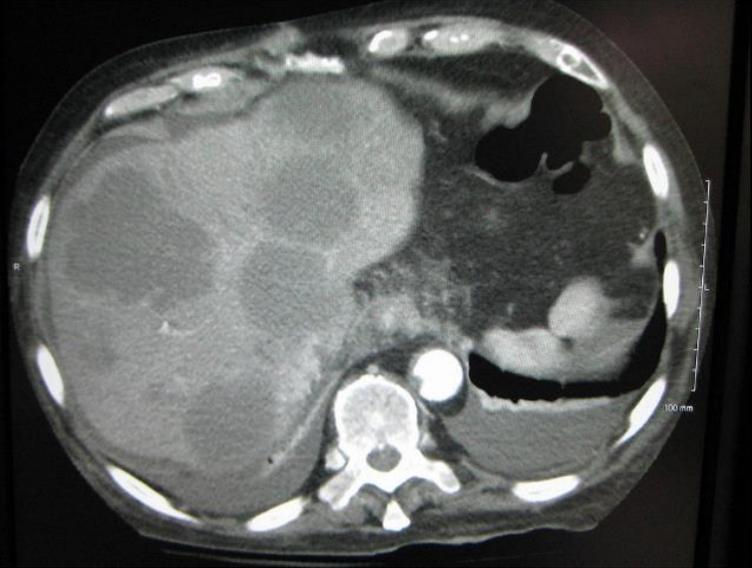
Vorgehen bei Progress

Abklärung bei Progress

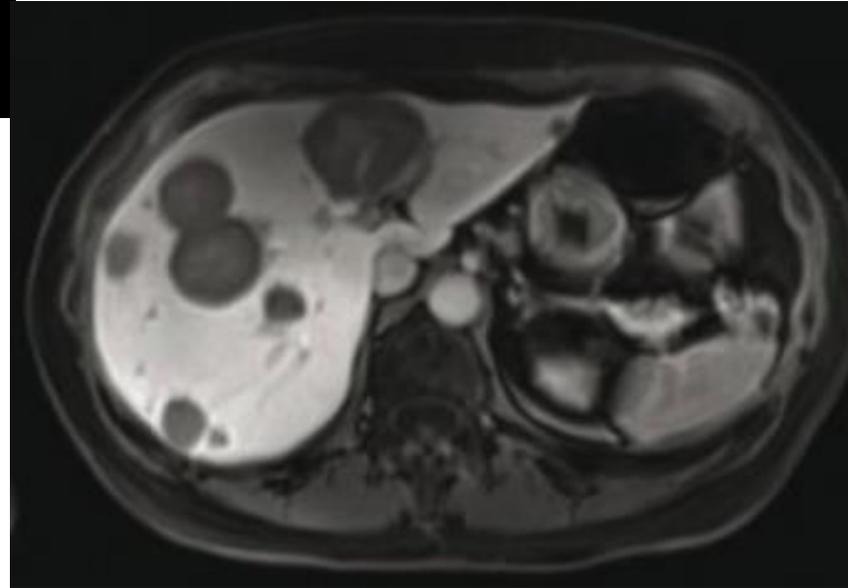
Handelt es sich wirklich um einen Progress??

- **Regelmäßige Medikamenteneinnahme?**
- **Progression in Bildgebung bestätigt?**
- **Histologie bestätigt?**
- **Einflussfaktoren z.B. komplementäre Therapien?**
- **Symptome vorhanden?**
- **Unmittelbar drohende Gefahr?**

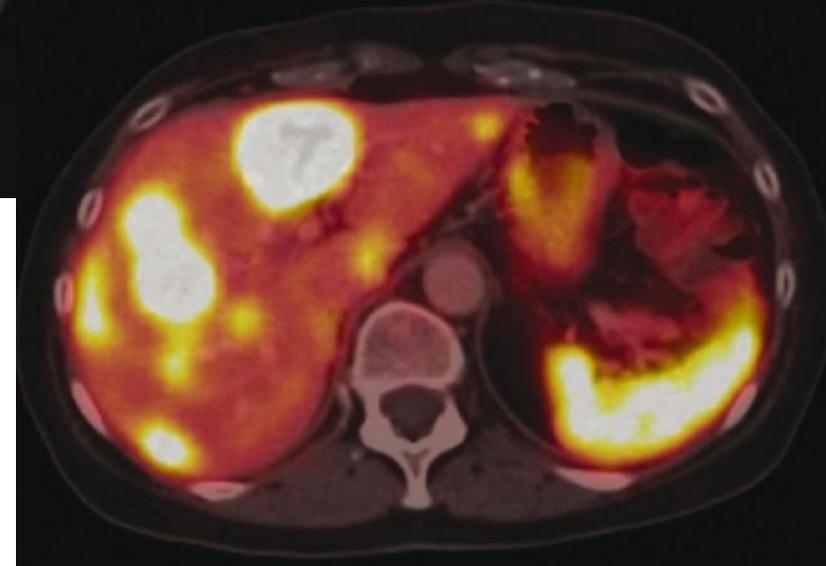
Computertomografie (CT)



**Magnetresonanz=
tomografie (MRT)**



**F-18 Desoxyglukose (FDG) -
Positronen Emissions
Tomographie (PET) -
Computertomographie (CT)**



Radiologische Progressionskriterien

	RECIST-Kriterien	CHOI-Kriterien
Komplette Remission (CR)	Kein makroskopischer Tumornachweis	Kein makroskopischer Tumornachweis
Partielle Remission (PR)	Abnahme des längsten Durchmessers der Zielläsionen um 30%	Abnahme des längsten Durchmessers der Zielläsionen um 30% oder Abnahme der Tumordichte im CT um 15%
Stabile Erkrankung (SD)	Wenn nicht CR, PR oder PD	Wenn nicht CR, PR oder PD
Progrediente Erkrankung	Zunahme des längsten Durchmessers der Zielläsionen um 20% und/oder Auftreten neuer Läsionen	Zunahme des längsten Durchmessers der Zielläsionen um 10% und/oder Zunahme der Tumordichte um 15% und/oder Auftreten neuer Läsionen und/oder Auftreten neuer intramuraler Knoten oder Größenzunahme vorbeschriebener intramuraler Knoten



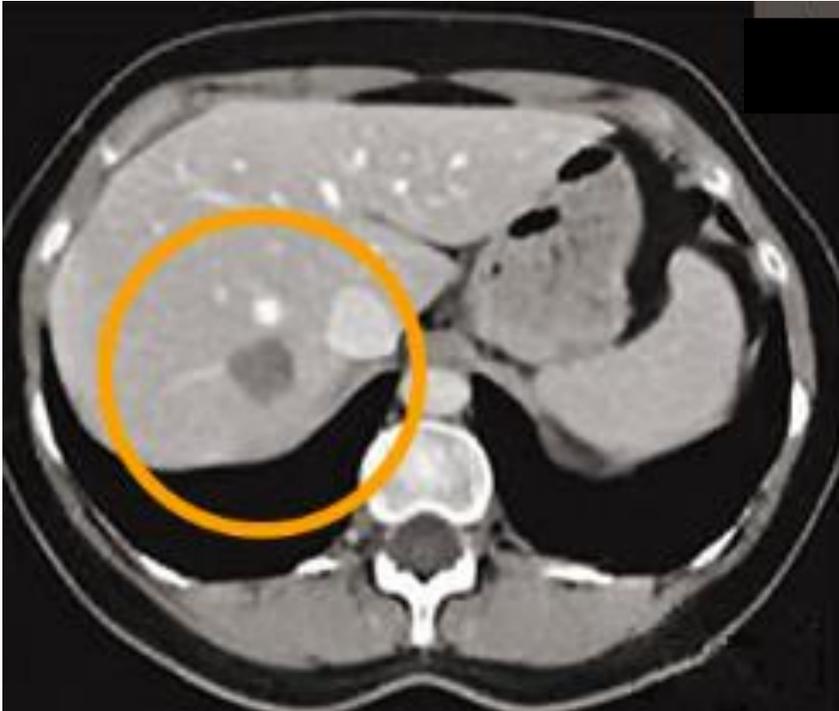
Krebsentstehung

Was bedeutet "Progress", und wie kommt es dazu

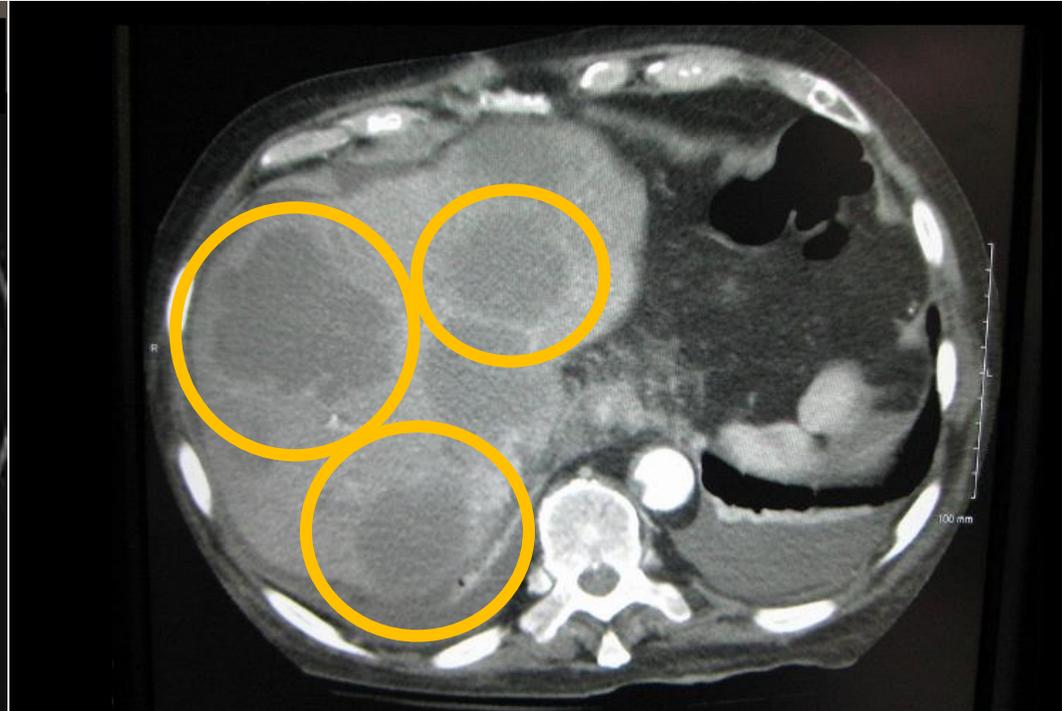
Abklärung eines Progresses

Vorgehen bei Progress

Vorgehen bei Progress

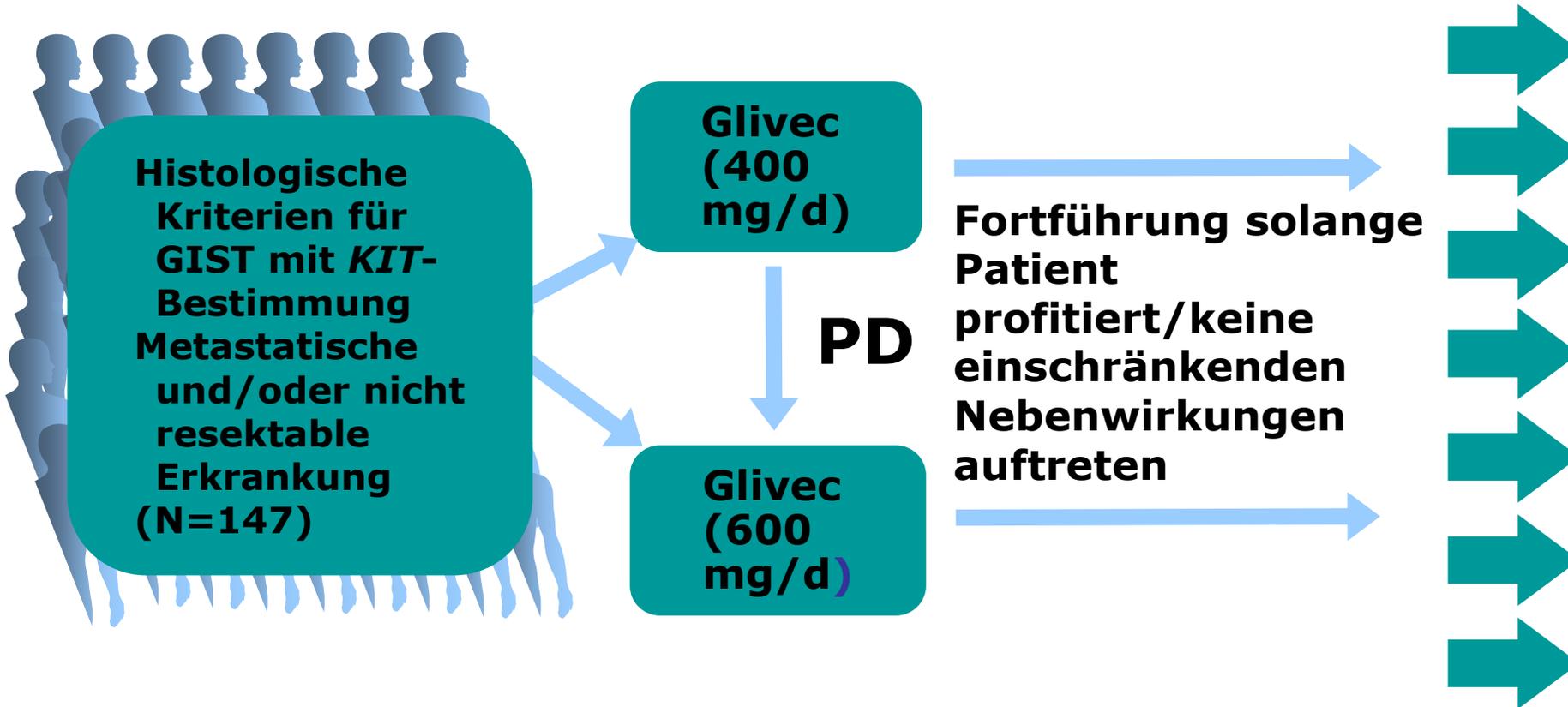


**Fokaler (lokaler)
Progress = lokale
Therapieoptionen**



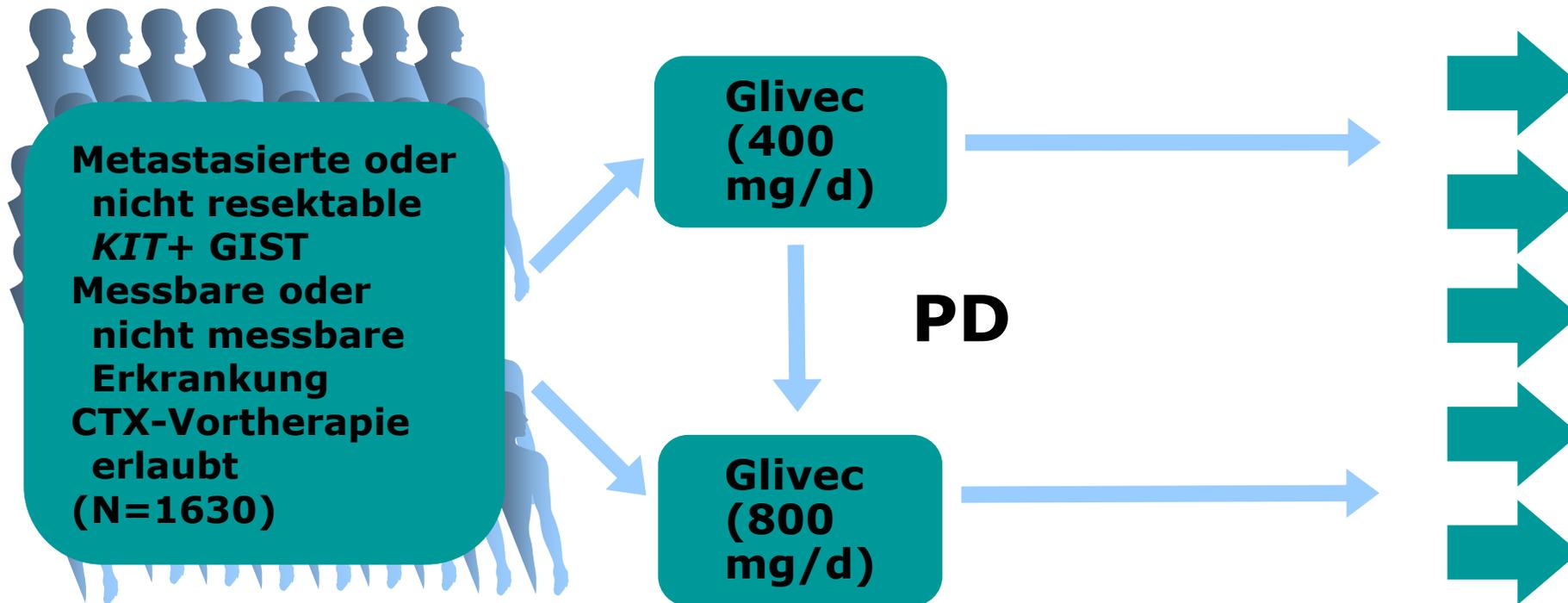
**Systemischer/disseminierter
Progress = medikamentöse
Therapie**

IMATINIB - Multicenter Phase-II-Studie B2222



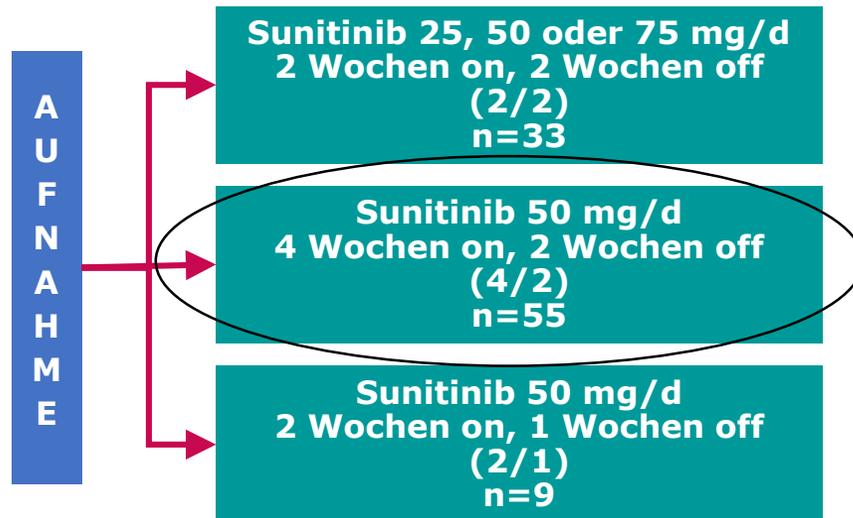
Demetri GD et al. *N Engl J Med.* 2002;347:472-480

IMATINIB - Phase III Studien (EORTC 62005 und Intergroup S0033)



Verweij J et al. *Lancet*. 2004;364:1127-1134, Blanke CD et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:626-632

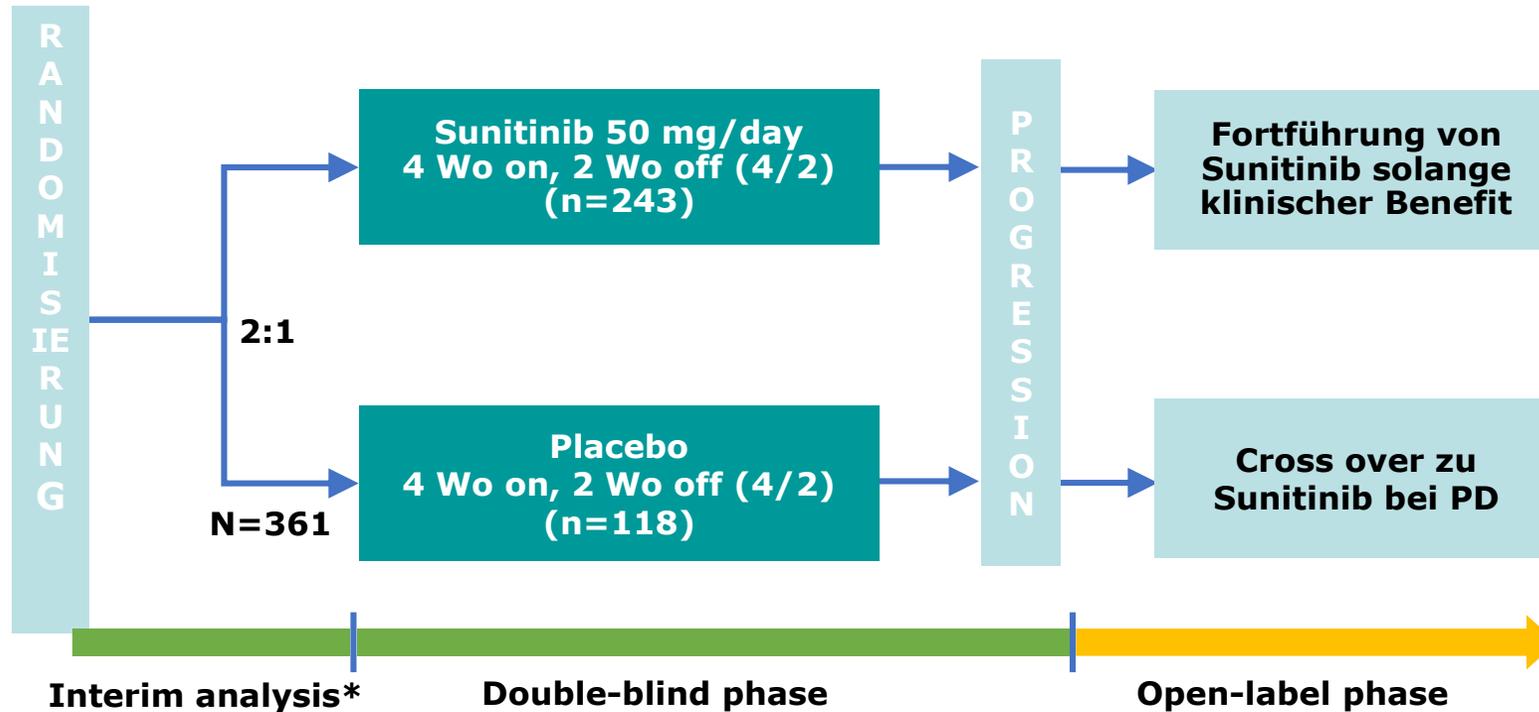
SUNITINIB - Phase I/II Studie: Imatinib-resistente GIST



vielversprechende klinische Aktivität bei
akzeptablem Nebenwirkungsprofil bei
GIST nach Imatinib-Versagen

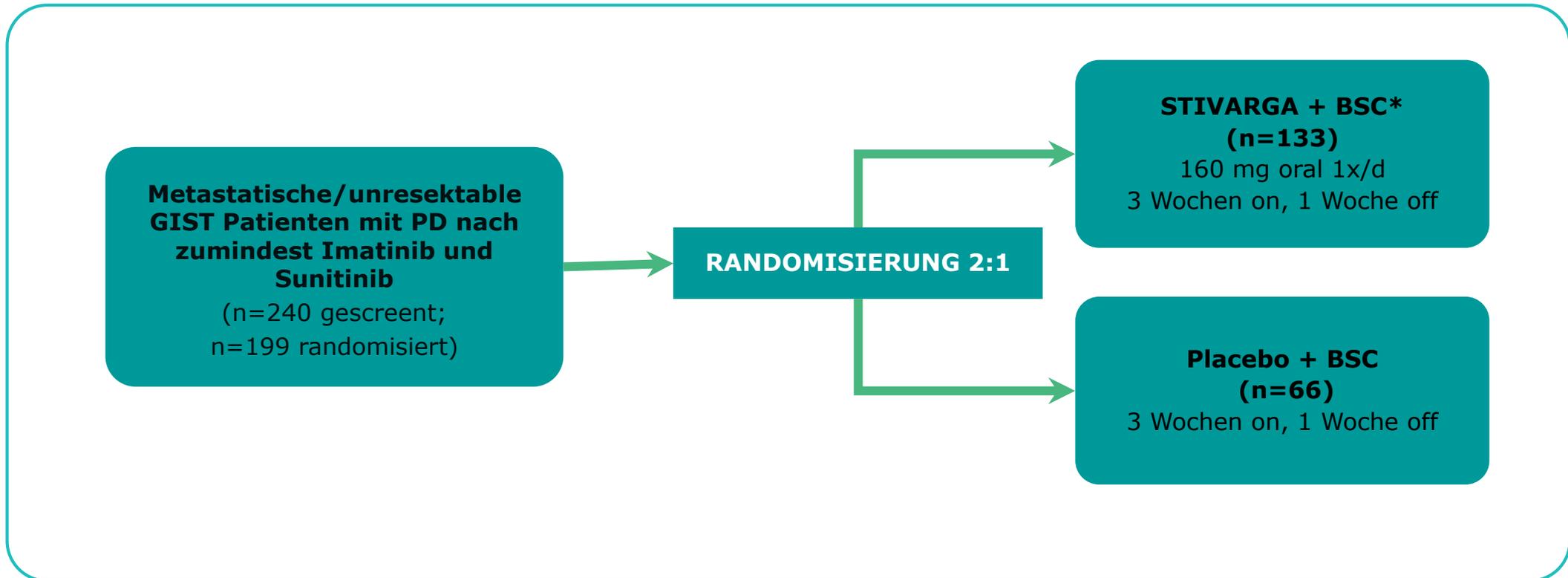
Demetri GD, et al. Clin Cancer Res 2009;15:5902–5909

SUNITINIB - Phase III Studie



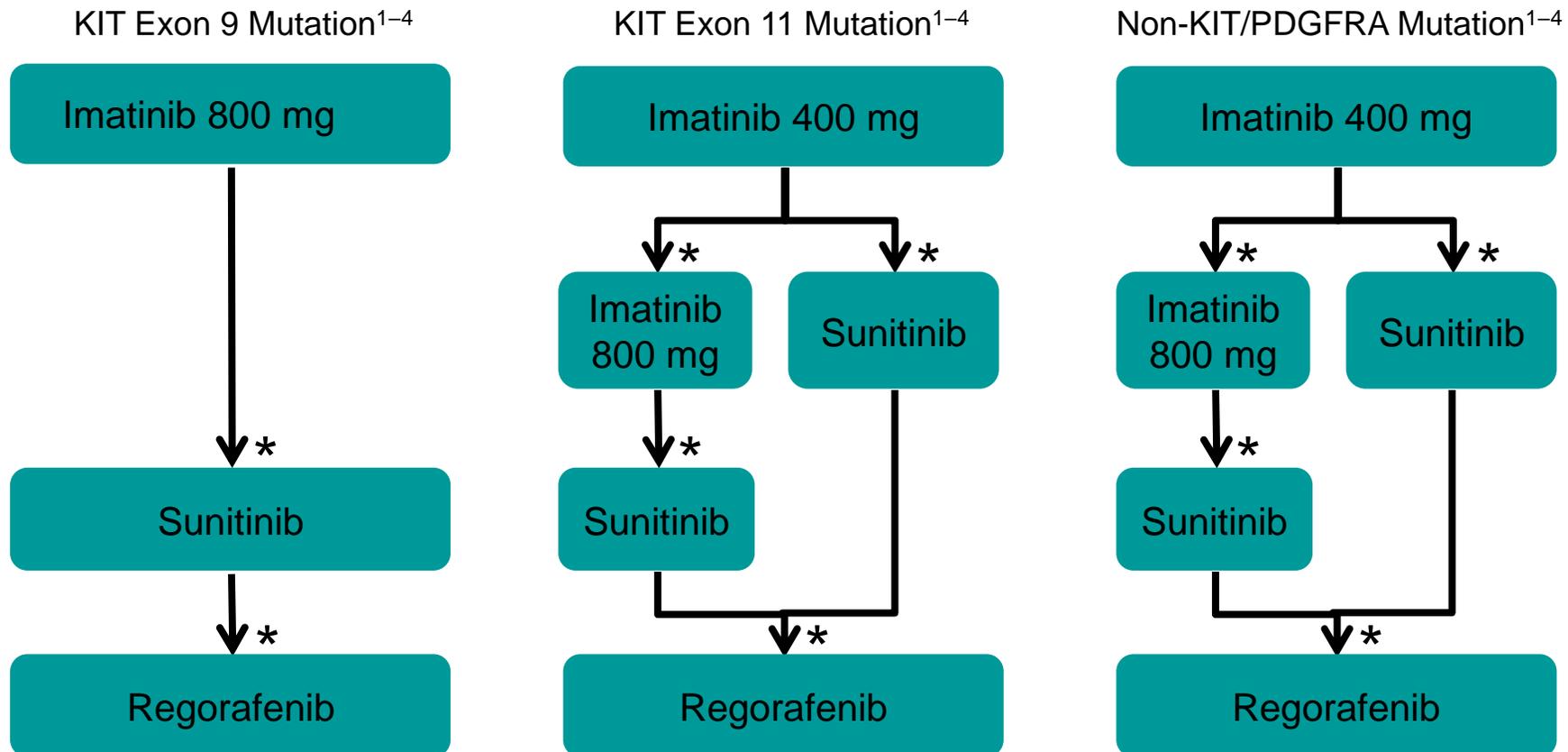
Demetri GD, et al. Clin Cancer Res 2012;18:3170–3179

REGORAFENIB - Phase III Studie (GRID)



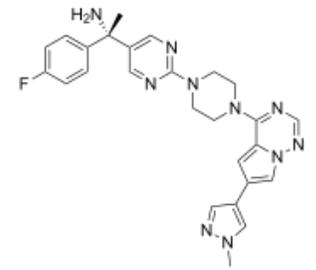
Demetri GD, et al. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302

Standardtherapieoptionen



1. Reichardt P, et al. ASCO 2014 (abstract 10549)
 2. Heinrich MC, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:5352–5359
 3. Debiec-Rychter M, et al. *Eur J Cancer* 2006;42:1093-1103
 4. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol* 2014;25 (Suppl 3): iii21–iii26

Weitere Behandlungsoptionen



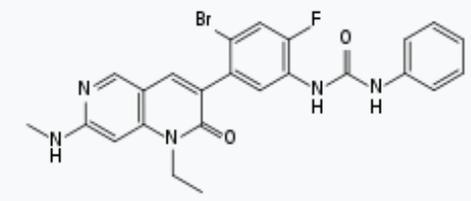
AVAPRITINIB – Phase I Studie bei PDGFRA D842V-mutantiertem GIST (NAVIGATOR)

- TKI (KIT, PDGFRA)
- 82 Patienten (56 mit PDGFRA D842V-Mutation)
- Dosierung : 300mg/Tag
- Ansprechen (PDGFRA D842V-Mutation): CR: 4%, PR: 89%, SD: 7%, PD: 0%
- Nebenwirkungen: Übelkeit, Ermüdung, Anämie, Ödeme, Hyperbilirubinämie, Durchfall, Erbrechen, vermehrte Tränensekretion, Appetitverlust und Gedächtnisstörungen
- EMA Zulassung für fortgeschrittene PDGFRA D842V-mutierte GISTs



Heinrich MC et al. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):935-946

Weitere Behandlungsoptionen



RIPRETINIB – Phase III Studie bei fortgeschrittenem GIST (INVICTUS)

- **Multi-Kinase-Inhibitor (KIT, PDGFR, ABL and SRC)**
- **129 Patienten, Progression unter Imatinib, Sunitinib und Regorafenib**
- **Dosierung : 150mg/Tag**
- **Ansprechen: PR: 9%, SD: 66%, PD: 19%**
- **Nebenwirkungen: Müdigkeit, Übelkeit, Haarausfall, abdominelle Beschwerden, Muskelschmerzen, Hand-Fuß-Syndrom, Verstopfung, Durchfall**
- **FDA Zulassung als 4rt-Linien-Therapie für fortgeschrittene GISTs**



Blay YJ et al. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):923-934

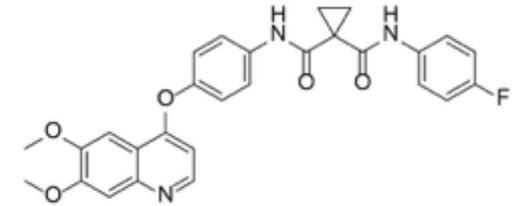
OFF LABEL USE

- **Cabozantinib**
- **Dasatinib**
- **Everolimus**
- **Larotrectinib oder Entrectinib (GIST mit NTRK-Fusion)**
- **Nilotinib**
- **Pazopanib**
- **Sorafenib**

- **Klinische Studien**

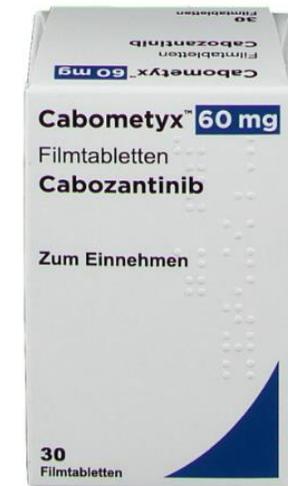
- **Wiedereinleitung von Glivec**

OFF LABEL USE



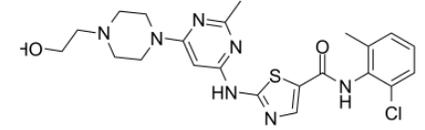
CABOZANTINIB – Phase II Studie nach Versagen von Imatinib und Sunitinib in GIST (CaboGIST, EORTC)

- **Multi-Kinase-Inhibitor (RET, MET, VEGFR-1, -2, -3, KIT, TRKB, FLT-3, AXL, TIE-2)**
- **50 Patienten, Progression unter Imatinib und Sunitinib**
- **Dosierung: 60mg/Tag**
- **Ansprechen: PR: 14%, SD: 68%, PD: 16%**
- **Nebenwirkungen: Durchfall, Erschöpfung, Gewichtsabnahme, Hand-Fuß-Syndrom, Bluthochdruck, Mucositis**



Schöffski et al, Eur J Cancer 2020,134:62-74

OFF LABEL USE



DASATINIB – Phase II Studie bei Imatinib- und Sunitinib-resistentem GIST

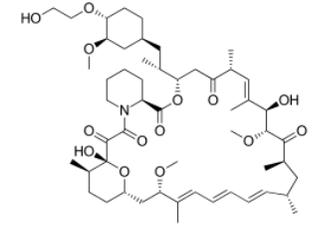


- **Multi-Kinase-Inhibitor (KIT, PDGFR, ABL and SRC)**
- **50 Patienten, Progression unter Imatinib und Sunitinib**
- **Dosierung: 70mg 2x/Tag**
- **Ansprechen: PR: 32%**
- **Bessere Ergebnisse bei Non-KIT/PDGRFA mutiertem GIST**
- **Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kurzatmigkeit, Schmerzen, Müdigkeit**

- **Wirksamkeit gegen PDGFRA-D842V-Mutation**

Trent JC et al, J Clin Oncol 2011,29,Abstract:10006
Dewaele B et al, Clin Cancer Res 2008 Sep 15;14(18):5749-58.

OFF LABEL USE

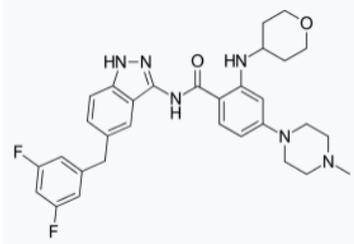


EVEROLIMUS – Phase I-II Studie in Kombination mit Imatinib bei Imatinib-resistentem GIST (RAD001)

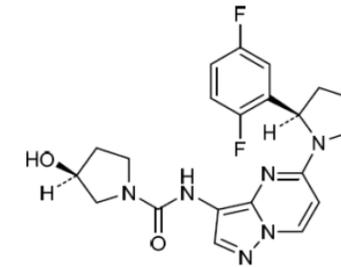
- **mTOR-Inhibitor**
- **58 Patienten**
- **2 Gruppen: Progression unter Imatinib, Progression unter Imatinib und Sunitinib oder anderem TKI**
- **Dosierung: Everolimus 2.5mg/Tag + Imatinib 600mg/Tag**
- **Ansprechen Gruppe 1: SD: 36%, PD: 54%**
- **Ansprechen Gruppe 2: PR: 2%, SD: 43% SD, PD: 32%**
- **Nebenwirkungen: Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber, Husten, Kurzatmigkeit, Hautausschlag**



Schöffski P et al, Ann Oncol 2010;21(10):1990-1998.



OFF LABEL USE



ENTRECTINIB

- Inhibitor des TRKA/B/C, ROS1, und ALK-Proteins
- Dosierung: 600mg/Tag
- Nebenwirkungen: Erschöpfung, Gewichtszunahme, Geschmacksstörungen, Erbrechen, Schwindel, Diarrhö, Obstipation, Myalgie



LAROTRECTINIB

- Inhibitor des TRKA/B/C- Proteins
- Dosierung: 100mg 2x/Tag
- Nebenwirkungen: Müdigkeit, erhöhte Leberwerte, Schwindel, Obstipation, Übelkeit, Anämie, Erbrechen



Demetri GD, European Society for Medical Oncology Meeting in Munich, Germany; October 12-23, 2018; Drlon A et al, N Engl J Med 2018 378(8):731-739

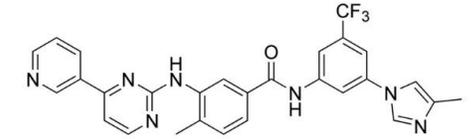
TriNationales GIST-Forum für Patienten und Angehörige 2021

OFF LABEL USE

NTRK-Fusionen

≤5%		5%-25%	≥75%
CNS <ul style="list-style-type: none">✓ Astrocytoma¹✓ Low-grade glioma²✓ Glioblastoma³ GI <ul style="list-style-type: none">✓ Colorectal cancer^{2,4}✓ Cholangiocarcinoma⁵✓ Pancreatic cancer⁶ Head and Neck <ul style="list-style-type: none">✓ Squamous cell carcinoma²	Lung <ul style="list-style-type: none">✓ Adenocarcinoma^{2,7}✓ Large cell neuroendocrine carcinoma⁸ Other <ul style="list-style-type: none">✓ Acute myeloid leukemia⁹✓ Breast-invasive carcinoma²✓ Melanoma²✓ Adult sarcoma²	<ul style="list-style-type: none">✓ Congenital mesoblastic nephroma^{10,11}✓ Recurrent papillary thyroid cancer¹²✓ Pontine glioma¹³✓ Spitzoid melanoma¹⁴✓ Pediatric and young adult soft tissue sarcomas¹⁵✓ Pan-negative gastrointestinal stromal tumors (GIST)¹⁶	<ul style="list-style-type: none">✓ Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of the salivary gland¹⁷✓ Secretory breast carcinoma¹⁸✓ Infantile fibrosarcoma¹⁹

OFF LABEL USE



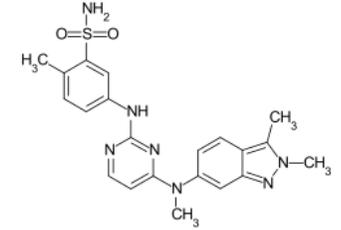
NILOTINIB – Phase II Studie als Drittlinientherapie (nach Versagen von Imatinib und Sunitinib) in GIST

- **TKI (BCR-ABL)**
- **35 Patienten, Progression unter Imatinib und Sunitinib**
- **Dosierung: 400mg 2x/Tag**
- **Ansprechen: PR: 3%, SD: 66% (Wirksamkeit bei KIT Exon 17 Mutation)**
- **Nebenwirkungen: Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit, Ausschlag, Muskel/Gelenksschmerzen**



Sawaki A et al, Cancer 2011;117:4633-4641.

OFF LABEL USE



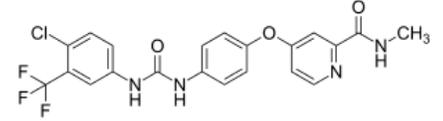
PAZOPANIB – Phase II Studie als Drittlinientherapie (nach Versagen von Imatinib und Sunitinib) in GIST (PAZOGIST)

- **TKI (VEGFR, PDGFR, KIT)**
- **81 Patienten, Progression unter Imatinib und Sunitinib**
- **Dosierung: 800mg/Tag**
- **Ansprechen (4 Monate) : SD: 41%, PD: 56%**
- **Nebenwirkungen: Bluthochdruck, Müdigkeit, Durchfall, Anstieg Leberwerte**



Mir O et al, Lancet Oncol. 2016 May;17(5):632-41

OFF LABEL USE



SORAFENIB – Phase II Studie als Drittlinientherapie (nach Versagen von Imatinib und Sunitinib) in GIST

- **MKI (KIT, VEGFR, PDGFR- β , BRAF)**
- **38 Patienten, Progression unter Imatinib und Sunitinib**
- **Dosierung: 400mg 2x/Tag**
- **Ansprechen : PR: 13%, SD: 55%**
- **Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom, Bluthochdruck, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Erschöpfung, Hautausschlag**

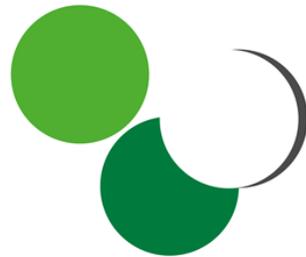


Kindler HL et al, J Clin Oncol 2011;29:Abstract 10009



Lokale Therapieoptionen

- **Operation/Resektion**
- **„Verkochen“ einzelner Metastasen in der Leber
Radio-Frequenz-Ablation (RFA)**
- **Stereotaktische Bestrahlung (SBRT)**
- **Transarterielle Embolisation mit Zytostatika**
- **Bestrahlung bei Knochenmetastasen**



COMPREHENSIVE
CANCER CENTER
Krebszentrum **GRAZ**

Medizinische Universität & LKH-Univ. Klinikum
Subzentrum Sarkome