

# Gastrointestinale Stromatumoren

## Update zu GIST nach dem ASCO 2008

Im Rahmen der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology wurde auch zu gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) eine Vielzahl von Daten präsentiert. *Leading Opinions Hämatologie & Onkologie* sprach mit Dr. med. Michael Montemurro, Chef de Clinique, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Lausanne, über die neuesten Entwicklungen zu GIST.

### Herr Dr. Montemurro, was gibt es Neues zum Thema Imatinib bei GIST nach dem ASCO 2008?

**M. Montemurro:** Die Prognose fortgeschrittener GIST hat sich mit der Einführung von Imatinib in die Erstlinientherapie und Sunitinib für die Zweitlinientherapie dramatisch verbessert. Die Gesamtüberlebenszeit in der Erstlinientherapie reicht an 5 Jahre heran, leider beträgt das progressionsfreie Überleben nur 18–20 Monate,<sup>1</sup> weswegen weiterhin nach Alternativen gesucht wird. Neu in der Erstlinientherapie ist – und das haben von Mehren et al<sup>2</sup> anhand von Daten aus der B2222-Studie<sup>3</sup> gezeigt –, dass möglicherweise der Plasmaspiegel von Imatinib eine grosse Rolle bezüglich des Ergebnisses spielt: Die Patienten mit einem Imatinib-Talspiegel höher als 1.100ng/ml erzielten deutlich bessere Ergebnisse als solche, die unter diesen Werten liegen. Die Zeit bis zur Progression war bei Patienten mit hohen Imatinib-Spiegeln länger als 30 Monate, während bei den Patienten mit niedrigem Spiegel diese Zeit nur 11 Monate betrug. Ebenfalls gab es bedeutsame Unterschiede im Ansprechen. Niedrige Plasmaspiegel bedingten ein Ansprechen bei der Hälfte der Patienten, während



M. Montemurro, Lausanne

hohe Plasmaspiegel zu einem Ansprechen bei zwei Dritteln der Patienten führten. Betrachtet man die Subgruppe der Patienten mit der bei GIST häufigsten Mutation, der KIT-Exon-11-Mutation, so sprachen nur die Hälfte bei niedrigen, aber fast alle Patienten bei hohen Plasmaspiegeln auf die Therapie an. Somit könnte die Optimierung der Plasmaspiegel möglicherweise ein Weg sein, das Ansprechen zu verbessern und die progressionsfreie Zeit beim fortgeschrittenen GIST zu verlängern.

In einer Educational Session hat Blay nochmals die Rolle der adjuvanten Therapie mit Imatinib besprochen. Die Studie ACOSOG Z9001 hat gezeigt, dass adjuvantes Imatinib das progressionsfreie Überleben deutlich verlängert – was bereits in der Interimsanalyse signifikant zu sehen war, sodass diese Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Es bleiben aber viele Fragen offen, unter anderem: Welche Patienten sollten von dieser adjuvanten Therapie profitieren? Wie lange sollte diese adjuvante Therapie durchgeführt werden? In der klinischen Praxis scheint sich aber ein Trend abzuzeichnen, der sich mit aktuellen Empfehlungen<sup>4</sup> deckt, Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko adjuvant zu behandeln. Weitere Studien werden hier

die Indikation und die Dauer der adjuvanten Therapie präzisieren.

### Was tut sich bei Sunitinib?

**M. Montemurro:** Sie erinnern sich alle an die Sunitinib-Zweitlinienstudie,<sup>5</sup> die wegen der deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zur raschen Zulassung von Sunitinib geführt hat. Ein Unterschied im Overall Survival fand sich nicht, da ein Crossover erlaubt war. Dieser Studie wurde jetzt erneut statistisch analysiert.<sup>6</sup> Die neu verwendete „Rank preserving structural failure time“-Methode hilft in Studien, in denen ein Crossover erlaubt war, Überlebensvorteile mathematisch zu berechnen bzw. zu modellieren. Die Analyse zeigte, dass in der Sunitinib-Phase-III-Studie der Overall Survival 74 Wochen für die Patienten im Sunitinib-Arm betrug vs. 36 Wochen im Placeboarm. Es ist ganz interessant zu sehen, wie mathematische Modelle uns erlauben, medizinisch wichtige Informationen zu erlangen.

George et al<sup>7</sup> zeigten die aktualisierten Daten der kontinuierlichen Gabe von 37,5mg Sunitinib pro Tag ohne Therapiepause bei GIST, ein Schema, das von vielen Experten weltweit benutzt wird. Erneut zeigten sich die Sicherheit dieses Dosierungsregimes und seine Wirksamkeit. Ebenfalls wichtig für den klinischen

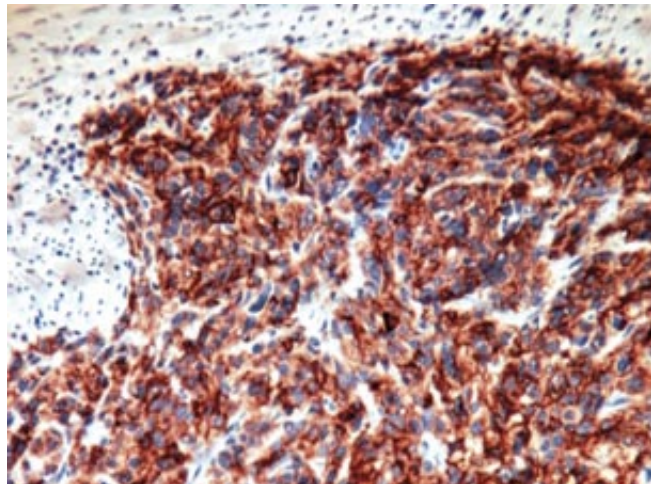
Alltag, konnte von Casali et al<sup>8</sup> gezeigt werden, dass Sunitinib, begonnen am Folgetag nach der letzten Imatinib-Einnahme, sicher und gut toleriert ist. Therapiepausen zwischen Imatinib und Sunitinib scheinen also nicht erforderlich zu sein.

### Welche neuen Optionen in der Drittlinientherapie gibt es?

**M. Montemurro:** Grundsätzlich gibt es zwei Wege, GIST zu therapieren – eine Möglichkeit besteht darin, die Aktivität gegen den mutierten Rezeptor zu verstärken, z.B. mit Tyrosinkinaseinhibitoren in der dritten oder höheren Linie. Hierzu gab es zwei interessante Arbeiten, einmal von der Gruppe von Kindler aus Chicago,<sup>9</sup> die in einem Imatinib- und Sunitinib-resistenten Kollektiv einer kleinen Gruppe von 23 Patienten gezeigt hat, dass man mit Sorafenib bei diesen Patienten in 78% der Fälle mindestens eine Stabilisation der Erkrankung erzielt und bei diesen ausserdem das progressionsfreie Überleben 5,7 Monate und das Gesamtüberleben 8,5 Monate betrug. Allerdings musste bei mehr als der Hälfte der Patienten die Dosis reduziert werden. Diese Studie wird fortgeführt und wir warten alle gespannt auf zukünftige Daten.

Ein weiteres Medikament ist Nilotinib, das ebenfalls in der Drittlinientherapie eingesetzt wurde. Zusammen mit Kollegen aus ganz Europa haben wir die Ergebnisse der Nilotinib-Therapie am ASCO präsentiert. Es handelt sich um die grösste Analyse zum Einsatz von Nilotinib weltweit. 42 Patienten und damit mindestens ein Drittel der in Europa im Rahmen des Compassionate-Use-Programms behandelten Patienten konnten analysiert werden.<sup>10</sup> 45% der Patienten hatten einen Clinical Benefit, also partielle Remission und Stabilisation der Erkrankung. Nebenwirkungen spielten nur bei 12% der Patienten eine Rolle, was die gute Verträglichkeit bei diesen vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem GIST dokumentiert. Inter-

essanterweise wurde ein Drittel der Patienten länger als 4 Monate behandelt, sicherlich eine wichtige Aussage für die klinische Praxis, wenn man bedenkt, dass nach Imatinib-Versagen die progressionsfreie Zeit unter Placebo nur 6,4 Wochen beträgt. Das Gesamtüberleben in diesem Nilotinib-Kollektiv betrug 7 Monate. Nilotinib wird im nächsten Jahr weltweit in der Erstlinientherapie untersucht, was das berechtigte Interesse an dieser Substanz unterstreicht.



### Gibt es neue therapeutische Ansatzpunkte bei GIST?

**M. Montemurro:** Etwas Interessantes gab es zur Verstärkung der Aktivität und Aktivierung anderer möglicher Schaltstellen: Eine spanische Arbeitsgruppe um Poveda et al<sup>11</sup> zeigte anhand einer ebenfalls kleinen Patientengruppe, dass die Zugabe von niedrig dosiertem Doxorubicin in metronomischer Gabe, d.h. 2x wöchentlich, zu einem nochmaligen Ansprechen bei mit Imatinib vorbehandelten Patienten führte. Bei 66% dieser Patienten konnte die Erkrankung stabilisiert werden, wobei das progressionsfreie Überleben drei Monate, das Gesamtüberleben 13 Monate betrug: Man spekuliert, dass das Doxorubicin, wenn es in dieser Art und Weise verabreicht wird, eventuell antiangiogene Eigenschaften aufweist.

Es werden aber auch ganz andere, neue Wege beschritten, z.B. die Hemmung des Insulin-like-Growth-Factor-Rezeptors bei GIST<sup>12</sup> – ein Rezeptor, der nur bei ausgewählten GIST präsent bzw. wichtig ist,

und zwar bei jenen, die keine Mutation im KIT oder am PDGF-alpha-Rezeptor aufweisen, mit stattdessen möglicherweise hochexprimiertem Rezeptor für IGFR. Diese Situation ist bei einer Subgruppe erwachsener Patienten der Fall, häufig aber vor allem bei pädiatrischen Patienten. In dem untersuchten Zellmodell konnte gezeigt werden, dass man mit der Hemmung des Rezeptors entscheidende Schaltstellen in der Signaltransduktionskette auslöschen kann. Das ist sicherlich ein interessanter Ansatz für diese Subpatientengruppe.

Ein anderer Weg, jenseits der Rezeptoren zu agieren, ist die Hemmung der Heat-Shock-Proteine (HSP), die diesen Namen tragen, weil sie an der zellulären Temperaturreistenz beteiligt sind. Mittlerweile weiss man, dass HSP darüber hinaus an vielen wesentlichen zellulären Prozessen beteiligt sind, wie der Faltung, dem intrazellulären Transport, der Stabilisation, aber auch dem Abbau von Proteinen und der Signaltransduktion und eben

auch an der Entstehung maligner Erkrankungen. Eines der häufigsten Heat-Shock-Proteine in der Zelle ist das HSP90.

HSP sind Hilfs- oder Stützmoleküle, im Englischen Molecular Chaperones genannt, die die Struktur und die Faltung einer Reihe von Proteinen beeinflussen. Allgemein gilt, dass Proteine, die Fehler in der räumlichen Struktur haben, abgebaut werden. KIT oder PDGF-alpha-Rezeptoren – vermutet man – bedürfen umso stärker eines Heat-Shock-Proteins, um gestützt zu werden, je stärker sie mutiert sind. Die Idee ist nun, dass eine Hemmung des Heat-Shock-Proteins 90 zu einem beschleunigten Abbau des mutierten Rezeptors führt. IPI-504 ist ein HSP90-Inhibitor, der in einer Phase-I-Studie an 45 Patienten getestet wurde.<sup>13</sup> Im Wesentlichen waren diese Patienten TKI-resistent; 40% der Patienten hatten drei oder mehr Behandlungen erhalten und wurden, da es sich um eine Phase-I-Studie handelte, in verschiedenen Dosierungen behandelt. Es ist anzunehmen, dass nicht alle Patienten eine ausreichend



20cm grosser GIST des Magens (→) mit hoher metabolischer Aktivität (Abb. 1). Nach 4 Wochen Therapie mit Imatinib Tumorverkleinerung und keinerlei metabolische Aktivität mehr im Tumor nachweisbar (Abb. 2). Jeweils links: Computertomographie (CT), mitte: Fusion von PET & CT, rechts: Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

hohe Dosis erhielten – was man bezüglich der Analyse der Wirksamkeit berücksichtigen muss. Nichtsdestotrotz konnte in dieser Studie bei zwei Dritteln der Patienten die Erkrankung stabilisiert werden, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 36 Wochen.

Vergleicht man hiermit die Ergebnisse der Sunitinib-Phase-III-Studie,<sup>5</sup> wo das progressionsfreie Überleben im Placeboarm 7 Wochen betrug, so drängt sich einem der Eindruck einer klinisch relevanten Wirksamkeit auf. Natürlich kann man nach streng wissenschaftlichen Kriterien keinen direkten Vergleich ziehen, der beobachtete therapeutische Effekt scheint jedoch so gross, dass diese Substanz demnächst in einer Phase-III-Studie weltweit und multizentrisch getestet wird.

**Wurden auch neue mögliche Kombinationstherapien präsentiert?**

**M. Montemurro:** Ja, und zwar die Kombination von Imatinib mit Everolimus (RAD 001) – hierzu wurde das Update einer Phase-I- bis -II-Studie von Dumez et al<sup>14</sup> präsentiert. Diese Studie hatte zwei Strata. Patienten im ersten Stratum hatten als vorangegangene Therapien nur Imatinib erhalten, Patienten im zweiten Stratum noch eine Zweitlinientherapie, in den meisten Fällen Sunitinib. Alle Patienten dieser Studie erhielten zusätzlich zu Imatinib den mTOR-Inhibitor Everolimus. Mit dieser Kombination wird versucht, alternative onkogene Signaltransduktionswege auszuschalten, die im Laufe der Tumorevolution aktiviert worden sind

und für die Zelle an Bedeutung gewonnen haben. Bei 43% konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt werden, wobei nach vier Monaten noch mehr als ein Drittel der Patienten und nach 6 Monaten immerhin noch 20% progressionsfrei waren.

Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,5 Monate. Leider musste ein Viertel der Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen, was letztlich nicht verwundert, spielt der mTOR-Signaltransduktionsweg doch eine grosse Rolle in vielen Zellen. Die Richtung scheint zu stimmen, allerdings wäre es gut, wenn wir in Zukunft diese alternativen onkogenen Signaltransduktionswege selektiver ausschalten könnten.

**Vielen Dank für das Gespräch!**

*Referenzen:*

<sup>1</sup> Blanke CD 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: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 626-32

<sup>2</sup> Von Mehren M et al: Imatinib pharmacokinetics (PK) and its correlation with clinical response in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 4523

<sup>3</sup> Blanke CD et al: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 620-5

<sup>4</sup> Montemurro et al: Diagnose und Behandlung von Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in der Schweiz, Empfehlungen einer multidisziplinären Expertengruppe; *Schweiz Med Forum* 2008; 8(30-31): 544-549

<sup>5</sup> Demetri GD 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

<sup>6</sup> Demetri GD et al: Novel Statistical Analysis of Long-Term Survival to Account for Crossover in a Phase III Trial of Sunitinib versus Placebo in Advanced GIST After Imatinib Failure. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 35113

<sup>7</sup> George S et al: Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: Updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10554

<sup>8</sup> Casali P et al: Safety and tolerability of sunitinib (SU) initiated 24h after the last dose of imatinib (IM) in advanced GIST. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10557

<sup>9</sup> Wiebe L et al: Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II consortium. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10502

<sup>10</sup> Montemurro M et al: Nilotinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) – a Retrospective Analysis of Nilotinib in Compassionate Use. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10523

<sup>11</sup> Poveda A et al: Phase I-II trial of imatinib (IM) and low-dose doxorubicin (DX) in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), refractory to high-dose IM: A GEIS Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10520

<sup>12</sup> Godwin AK et al: Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R): A potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10507

<sup>13</sup> Wagner A et al: Inhibition of heat shock protein 90 (HSP90) with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) or other sarcomas: Clinical results from phase I trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10503

<sup>14</sup> Dumez H et al: A phase I-II study of everolimus (RAD 001) in combination with imatinib in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 10519

Das Interview führte  
 Dr. med. Hannelore Nöbauer  
 Unser Interviewpartner:  
 Dr. med. Michael Montemurro  
 Onkologie, Uniklinik Lausanne  
 LOonk040848