



Ausführliche PRESSEINFORMATION zum Thema GIST (Stand Mai 2008)

Artikel ca. 1.686 Wörter (inkl. Headline und Quelle)
Kurzinformat Das Lebenshaus e.V. 164 Wörter

Interdisziplinäres Management der GIST (Gastrointestinale Stromatumoren)

GIST sind Weichteil- oder Weichgewebstumoren (Sarkome) im Magen-Darm-Trakt, die erst seit etwa 10 Jahren eindeutig diagnostiziert werden können. Sie entstehen mit etwa 50-70% am häufigsten im Magen, gefolgt von ca. 20-30% im Dünndarm. Wesentlich seltener haben sie ihren Ursprung im Dickdarm, Zwölffingerdarm oder in der Speiseröhre. Etwa die Hälfte der Patienten mit neu diagnostiziertem GIST weisen zusätzlich Metastasen auf. GIST-Metastasen findet man am häufigsten in der Leber oder im Peritoneum – sehr selten in anderen Organen wie Lunge, Knochen, Gehirn oder in Lymphknoten.

Das Tückische: GIST bleiben in frühen Stadien unbemerkt, da diese Tumoren sich schleichend entwickeln. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Allerdings gibt es auch vereinzelt Patienten im Kindes- und Jugendalter (Pädiatrischer GIST). Experten schätzen die Inzidenz auf ca. 15 Neuerkrankungen je 1 Mio., also ca. 1.200 neue Fälle p. a. in Deutschland.

1.0. Symptome

Da GIST kaum Symptome hervorrufen, sind sie häufig schon sehr groß, bevor sie diagnostiziert werden. Die ersten Anzeichen bei Patienten mit GIST hängen von der Tumorgroße und der Lokalisation im Körper ab, an welcher der Primärtumor auftritt. Die häufigsten Symptome bei Tumoren im Magen oder Zwölffingerdarm sind Völlegefühl, Schmerzen, Blutungen im Gastrointestinal-Trakt (Teerstuhl!) oder Übelkeit. Dünndarm-Tumoren erreichen häufig eine beträchtliche Größe bevor sie durch die Verdrängung anderer Organe vor allem zu Schmerzen, Blutungen oder Verstopfung führen. Dickdarm-Tumoren können sich durch Blutauflagerung auf dem Stuhl und Verstopfung bemerkbar machen. Bei einer Erstansiedelung in der Speiseröhre führt unter Umständen auch eine Schluckstörung zum ersten Arztbesuch.

2.0. Ursache

Der Entstehungsgrund für GIST ist bisher nicht geklärt. Ursache für die Entstehung von GIST ist ein fehlerhaftes Gen, das zu einer Veränderung eines Rezeptor-Proteins an der Oberfläche bestimmter Zellen führt. Die meisten GIST beinhalten Mutationen im KIT-Gen – bei einigen wenigen liegen Mutationen im PDGFR-Gen vor. Beide Gene haben die Aufgabe, die jeweiligen KIT-Rezeptor- bzw. PDGF-Rezeptor-Proteine zu bilden. Diese „Signalempfänger“ dienen als Bindungsstelle für Wachstumsstoffe und somit als „Schalter“. Bindet sich ein solcher Wachstumsstoff z.B. an den KIT-Rezeptor, wird das Enzym aktiviert und regt das Zellwachstum an. Im Falle eines Defektes ist dieses Enzym – die Tyrosinkinase – dauerhaft aktiv und lässt sich nicht mehr „abschalten“. Dadurch kommt es zu einem unkontrollierten Zellwachstum. Nach bisherigen Erkenntnissen treten GIST sporadisch auf, werden demnach nicht vererbt.

3.0. Entstehungsorte

Die Entdeckung, dass man GIST anhand des so genannten KIT-Proteins nachweisen kann (Hirota 1998), half dabei, festzustellen, dass sich GIST aus den so genannten „Cajal-Zellen“ oder gemeinsamen Vorstufen entwickeln. Dies sind kleine Zellen (pacemaker cells), die in der äußeren Wand des Verdauungstraktes angeordnet sind. GIST entstehen also in der Wand der Verdauungsorgane. Sie breiten sich von dort meistens nicht in die Organe hinein, sondern ungehindert in den Bauchraum aus. Daher werden sie oft auch erst sehr spät und in einer teilweise enormen Größe diagnostiziert.



4.0. Diagnose

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der GIST erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen - im Wesentlichen von Pathologen, Radiologen, Gastroenterologen, Chirurgen und Onkologen. Zwei Hauptkriterien entscheiden, ob ein Weichgewebstumor als GIST erkannt wird: Zum einen die „Lokalisation“, also der „Ort der Ansiedelung“ des Tumors und zum anderen das fehlerhafte (mutierte) Gen, das so genannte „positive c-KIT“ (CD117). Um dieses defekte Gen eindeutig nachzuweisen, sind die modernen Methoden der Pathologie – die Untersuchung von Gewebeproben – enorm wichtig. GIST-erfahrene Pathologen sind in der Lage, GIST von anderen mesenchymalen Tumoren zu differenzieren, c-KIT negative GIST zu diagnostizieren (nur etwa 5% aller Fälle), eine Risikoklassifizierung vorzunehmen sowie eine Mutationsanalyse durchzuführen. Diese so genannte „Exon-Bestimmung“ stellt den Ort der Mutation im Rezeptor fest und wird künftig immer wichtiger bei der Einschätzung des Krankheitsverlaufes, bei der Entscheidung für Therapieoptionen und beim Fortschreiten der Erkrankung. So weiß man heute, dass Patienten mit Exon 11 am besten auf eine Therapie mit Imatinib ansprechen und Exon-9-Patienten von Anfang an mit der höheren Imatinib-Dosis von 800mg/Tag behandelt werden sollten.

5.0. Risikoklassifizierung

Grundsätzlich sollte das Wort „benigne“ in Verbindung mit GIST nicht gebraucht werden, da alle GIST potenziell maligne sind, d.h. alle GIST – auch ganz kleine – können im Laufe der Jahre zu Streuherden führen. Viele Faktoren wurden diskutiert, die zu einer potenziellen Malignität führen können. Derzeit erfolgen Risikoeinteilungen nach zwei Tabellen:

- Die des amerikanischen Arztes Fletcher (2002) – von sehr niedrigem (very low) bis zu hohem (high) Risiko. Entscheidend bei der Risikobewertung sind die Größe des Primärtumors und die so genannte Mitoserate. (Die Anzahl der Mitosen bei GIST sollten immer in x je 50 HPF (High Power Fields) und nicht x je 10 HPF definiert werden.)
- Die der beiden amerikanischen Pathologen Lasota und Miattinnen (2006). Diese Risikoeinteilung beruht auf einer Untersuchung von ca. 2.000 GIST-Fällen und bezieht neben Tumorgöße und Mitoserate auch die Tumorklassifizierung mit ein. Inzwischen weiß man z.B., dass sich GIST am Dünndarm aggressiver verhalten als GIST am Magen.

6.0. Therapien

Bis zum Jahr 2000 bestand die einzige Behandlungsmöglichkeit dieser seltenen Tumoren in der Resektion. Da die Tumoren sich gegen klassische Chemo- und Strahlentherapie als äußerst resistent erwiesen haben, war ihre erfolgreiche Behandlung bisher sehr problematisch, was diese Krebsform mit zu den am schwersten therapierbaren machte. So lag die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem GIST – vor der neuen medikamentösen Therapie mit Imatinib – bei 19 Monaten.

Operation: Im Behandlungskonzept der GIST kommt der chirurgischen Therapie nach wie vor eine zentrale Rolle zu. Die R0-Resektion ist bislang noch immer das beste prognostische Kriterium. Operable Tumoren sollten daher immer chirurgisch entfernt werden, wenn eine komplette Entfernung auf Grund der Befunde möglich ist. Eine alleinige Operation kann GIST jedoch oft nicht heilen. Mindestens 50% aller Patienten haben erfahrungsgemäß auch nach einer kompletten Resektion ein Rezidiv oder bekommen Metastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 50%. Daher ist die Langzeitüberwachung der Patienten – in kurzen Zeitabständen – extrem wichtig, selbst nach Entfernen des Tumors. Keinesfalls dürfen GIST-Patienten nach erfolgreicher Operation als „geheilt“ und ohne nachfolgende regelmäßige Überwachung durch erfahrene Onkologen entlassen werden. Derzeit noch ungeklärt ist der Erfolg neoadjuvanter oder adjuvanter Therapiekonzepte (...bisher nur im Rahmen von klinischen Studien...) mit Imatinib in Verbindung mit einer Operation. Seit diesem Jahr zeigen erste Ergebnisse einer amerikanischen Studie, dass eine adjuvante Therapie mit Imatinib – nach erfolgreicher R0-Resektion – sinnvoll sein könnte. Hiernach profitieren Patienten mit einem Hochrisiko-GIST (Primärtumor ≥ 6 cm) am Deutlichsten von einer adjuvanten Behandlung mit einem verlängerten, rezidivfreien Überleben.



Firstline - die Imatinib-Therapie: Die jüngste Entwicklung bei den Krebstherapien sind so genannte Target-Therapien (small molecules) mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (Signaltransduktionshemmern). Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Medikamenten, die gezielt im Labor entwickelt worden sind, um spezielle Ziele in den erkrankten Tumorzellen zu treffen.

Mit dem Wirkstoff Imatinib (Glivec®, Forschungscode STI 571) können seit 2001 beeindruckende Ergebnisse in der Behandlung von metastasierten und inoperablen GIST erzielt werden. Imatinib ist ein Phenylaminopyrimidin-Derivat in Tablettenform, dessen Wirkmechanismus in einer Blockade der ATP-Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen besteht. Der Nachweis, dass die Entstehung von GIST auf einer Veränderung im KIT-Rezeptor (CD117) beruht, führte zum Einsatz von Imatinib bei GIST. Mit 400mg/Tag Imatinib steht GIST-Patienten eine medikamentöse Basistherapie zur Verfügung, die auf Grund der exzellenten Wirksamkeit (Ansprechraten von über 80%) und der sehr guten Verträglichkeit einen deutlichen Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität mit sich bringt. Es gibt Patienten mit metastasiertem und / oder inoperablem GIST, die inzwischen weit über 6 Jahre von der Imatinib-Therapie profitieren. Trotz der Wirksamkeit von Imatinib bei GIST, sind Progressionen im Laufe der Zeit bei einem Teil der Patienten zu beobachten. Die erste Maßnahme bei Verdacht auf eine Progression der Erkrankung unter Imatinib ist die genaue Verifizierung – also die exakte Analyse, ob es sich wirklich um einen Progress handelt und ob dieser systemisch oder lokal vorliegt. Nach derzeitigem Kenntnisstand besteht der erste Schritt der Behandlung dann in einer Erhöhung der Imatinib-Dosierung auf 800mg/Tag. Unter dieser Dosierung ist bei etwa einem Drittel der Patienten eine erneute Stabilisierung zu erreichen. Neueste Erkenntnisse lassen vermuten, dass es Abhängigkeiten zwischen der Progression und einem zu niedrigen Plasmaspiegel Imatinib gibt.

Secondline - die Sunitinib-Therapie: Mit dem multifunktionalen Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®, Forschungscode SU11248) ist für Patienten mit metastasierten GIST nach Imatinib-Resistenz bzw. –Unverträglichkeit eine weitere effektive Therapie verfügbar. Die Zulassung erfolgte im Juli 2006 für Patienten mit GIST, die auf Grund einer Resistenz nicht mehr auf 800mg/Tag Imatinib ansprechen oder die Therapie wegen Imatinib-Unverträglichkeit abbrechen müssen. Im Gegensatz zu Imatinib – einer Dauertherapie – wird Sunitinib (gemäß Zulassung) im 6-Wochen-Zyklus (4 Wochen Therapie, gefolgt von 2 Wochen Pause) in einer Dosierung von 50mg/Tag gegeben. Doch inzwischen setzt sich in der klinischen Praxis alternativ eine Dauertherapie mit 37,5mg/Tag immer mehr durch.

Therapie-Ansprechen: Onkologen sind seit Jahren gewohnt, dass sich Therapie-Ansprechen in einer „Größenreduktion“ des Tumors ausdrückt. Bei den neuen Target-Therapien mit Imatinib oder Sunitinib hat man hier in den letzten Jahren viel dazu gelernt. Ergänzend zu den WHO- oder RECIST-Kriterien, nach denen bisher das Ansprechen von Tumoren im CT nur aufgrund der Größenreduktion beurteilt wird, wurden von Dr. Choi (Houston) und PD Dr. Antoch (Essen) neue Kriterien zur radiologischen Beurteilung von GIST entwickelt. Diese beruhen auf der Messung der Tumordichte, da auch bei unveränderter Tumorgöße aber gleichzeitiger Abnahme der Tumordichte von einem Therapieansprechen ausgegangen wird. Gemessen wird die Tumordichte im CT in HU (Hounsfield-Units). Wichtig ist weiterhin, dass beispielsweise Lebermetastasen erst durch abnehmende Dichte sichtbar werden können. Dies darf nicht mit einem Progress verwechselt werden.

7.0. Klinische Studien – neue Substanzen

Derzeit gibt es außer Imatinib und Sunitinib noch keine weiteren zugelassenen Therapien bei GIST. Eine gerade abgeschlossene, weltweite Zulassungsstudie mit Nilotinib in der Thirdline-Therapie (Tasigna®, Forschungscode AMN107), zahlreiche weltweite klinische Studien mit neuen Substanzen wie z.B. RAD001 oder den HSP90-Inhibitoren sowie vereinzelt wirksame Substanzen wie z.B. Sorafenib, die im Off-Label-Use eingesetzt werden, lassen auf weitere Behandlungsoptionen hoffen.

8.0. Nachsorge / Verlaufskontrolle

Da Rezidive in etwa 40% der Fälle in den ersten zwei Jahren auftreten, ist eine engmaschige Patientenüberwachung bei GIST und bei den Target-Therapien unerlässlich. Eine gute Verlaufskontrolle erfolgt interdisziplinär. Die Nachsorge-Intervalle – alle 3 bis 6 Monate – richten sich nach den Risikogruppen, die Untersuchungsmethoden nach der Lokalisation des Primärtumors und der Metastasierung. Die wichtigsten gängigen Untersuchungsmethoden sind hierbei: Allgemeine körperliche Untersuchung, Sonographie / Ultraschall (nur bedingt!), Blutuntersuchung / Laborwerte



und vor allem CT (Standard!) des Abdomens. Je nach Situation des Patienten und Ort des Primärtumors können andere Untersuchungsverfahren ergänzend eingesetzt werden.

Autoren: Markus Wartenberg und PD Dr. med. Peter Reichardt –
Mitglieder des Mediz.-wiss. Beirates Das Lebenshaus e.V.
Quelle: GIST-Patientenratgeber, 2. Auflage – September 2007

Das Lebenshaus: Miteinander Antworten finden bei Krebs!

Das Lebenshaus e.V. begann seine Arbeit – mit der Gründung im Juni 2003 – als Gemeinschaft für Patienten mit der Krebserkrankung GIST (Gastrointestinale Stromatumoren) und deren Begleiter (Angehörige). Der Verein ist heute als Non-Profit-Organisation mit einer stetig steigenden Zahl auch regionaler Gruppen in Deutschland, der Schweiz und Österreich tätig. In professioneller Kooperation mit namhaften Medizinern, medizinischen Fachkräften, der forschenden Pharmaindustrie und GIST-Patientenorganisationen weltweit – informiert und betreut Das Lebenshaus heute über 600 GIST-Betroffene. Neu – als eigene Sektion – im Verein Das Lebenshaus e.V., ist seit Ende Februar 2008 der Bereich für Patienten mit Nierenkrebs und deren Begleiter. Ein „drittes Lebenshaus“ – für Betroffene mit Sarkomen – ist derzeit im Aufbau und soll im Spätsommer 2008 seine Arbeit aufnehmen. Die Kernaufgabe des Vereins ist die Optimierung der Informations-, Kommunikations- und Behandlungssituation für Patienten und Ärzte in den Indikationsbereichen GIST, Nierenkrebs und Sarkome.

Kontakt:

Das Lebenshaus e.V. -
Selbsthilfe GIST/Sarkome/Nierenkrebs
Usa-Strasse 1, D-61231 Bad Nauheim
Tel.: 0700-48840700 (GIST/Sarkome)
Tel.: 0700-58850700 (Nierenkrebs)
Mail: info@lebenshauspost.org
Web: www.daslebenshaus.org