

Matthias H.M. Schwarzbach<sup>1</sup>, Fabian Bormann<sup>1</sup>, Wolfgang Wild<sup>1</sup>, Nikolaus Lubomierski<sup>2</sup>, Pius Dörr<sup>3</sup>, Gerhard Mall<sup>4</sup>, Hans-Günter Derigs<sup>5</sup>

# Gastrointestinale Stromatumoren – Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept

Gastrointestinale Stromatumoren gehören zu den seltenen bösartigen Tumoren. Liegt eine limitierte Erkrankung vor, erfolgt eine komplette Exzision ohne Dissektion von Lymphknoten. Neben den konventionellen offenen Operationstechniken kommen in bestimmten Therapiekonstellationen minimal-invasive Verfahren zur Anwendung. Bei lokal fortgeschrittenen Primärtumoren kann eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib zur Verbesserung der Resektabilität und des Resektionsausmaßes zum Therapiekonzept beitragen. Liegt ein GIST mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko vor, ist nach der Resektion eine adjuvante Therapie mit Imatinib indiziert. Bei Patienten mit metastasierten GIST ist in der Regel eine dauerhafte Imatinib-Behandlung die Therapie der Wahl. Der Beitrag bietet eine umfassende, aktuelle Übersicht über Diagnose und Therapie.

Der Gastrointestinale Stromatumor (GIST) ist der häufigste bösartige mesenchymale Tumor des Gastrointestinaltraktes. GIST werden als eigene Entität der Gruppe der Weichgewebesarkome betrachtet. Die Inzidenz der klinisch relevanten GIST wird mit 1,5/100000/Jahr angegeben [9]. GIST sind im Phänotyp den interstitiellen Cajal-Zellen, den Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltraktes, ähnlich [27]. Immunhistochemisch werden GIST durch die Expression der Rezeptor-Tyrosinkinase c-kit (CD 117) und DOG 1 („Discovered On Gastrointestinal Stromal Tumors“) gekennzeichnet [11, 27]. Die Zahl der GIST einschließlich der Zufallsbefunde wird wesentlich höher eingeschätzt. GIST werden im Magen, Jejunum oder Ileum, dem Duodenum oder im Rektum diagnostiziert. Nicht selten werden sie symptomatisch durch unspezifische Abdominalbeschwerden oder gastrointestinale Blutungen. Historisch handelte es sich um eine Tumorentität mit einer sehr schlechten Prognose im fortgeschrittenen, rezidierten

und metastasierten Stadium. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag zwischen sechs und 18 Monaten im metastasierten oder rezidierten Stadium in der Zeit vor (ca. 2001) der Behandlungsmöglichkeit mit Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Imatinib, Glivec®, Novartis) [3]. Als primäre GIST werden Tumoren verstanden, die initial diagnostiziert werden einschließlich der zuvor biopsierten und inkomplett resezierten Tumoren. Lokalrezidive werden definiert als Tumoren, die nach makroskopisch vollständiger Resektion im weiteren Verlauf auftreten. Eine komplette Resektion wird definiert als die Entfernung des gesamten makroskopisch sichtbaren Tumorgewebes. Die inkomplette Resektion (Debulking) ist definiert als Entfernung von mindestens der Hälfte der Tumormasse. Voroperationen ohne Tumorsektion werden als Exploration oder Biopsie bezeichnet. Eine multiviszerales Resektion ist definiert durch die Entfernung von Tumoren mit einem oder mehreren adhären Organen.

---

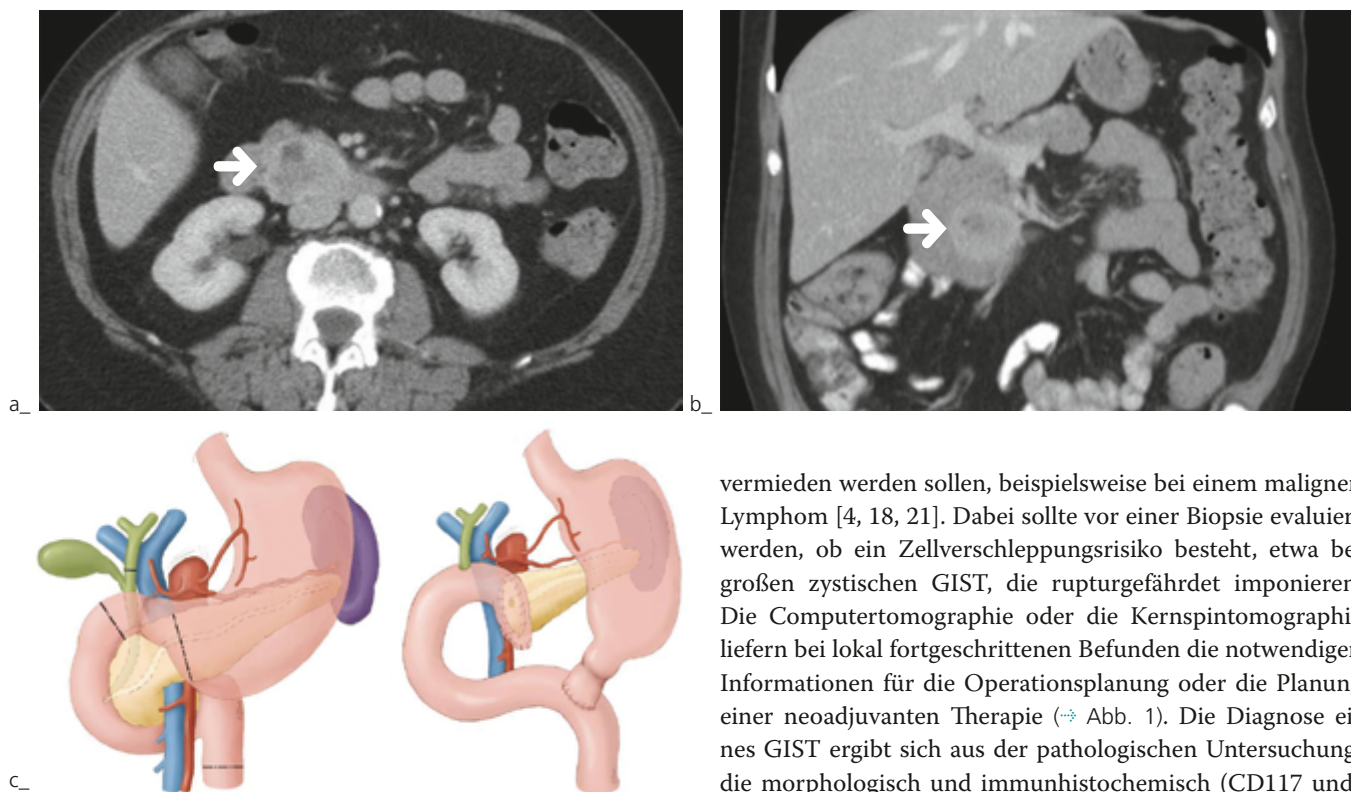
**Bei Tumoren über zwei Zentimetern wird generell eine histologische Diagnosesicherung empfohlen**

---

Finden sich kleine asymptomatische Tumoren im Ösophagus, Magen oder Duodenum von weniger als zwei Zentimeter im Durchmesser, ist eine histologische Diagnosesicherung zum Teil schwierig und oder nur durch eine Operation – laparosko-

<sup>1</sup> Chirurgische Klinik und Sarkomzentrum\*, <sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, <sup>3</sup> Klinik für Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, <sup>4</sup> Pathologisches Institut, <sup>5</sup> Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Frankfurt Höchst

\*Mitglied der German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG); Zertifiziert für die TNF-Extremitätenperfusion; Kooperationspartner im UCT (Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen) Frankfurt – Eines von acht deutschen Sarkomzentren, die mit der Patientenorganisation „Das Lebenshaus e.V.“ kooperieren.



**Abbildung 1** Computertomographie (Somatom 64, 5-mm-Schichten, venöse Phase) eines primären GIST im Pankreaskopf in axialer (a, Pfeil) und koronarer Ansicht (b, Pfeil). Aufgrund der Lokalisation und der Tumorgöße erfolgte eine Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire (c, © 2012 UKM Münster – Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie; Illustrationen von H. Blum) ohne neoadjuvante Therapie. Histopathologisch fand sich ein fünf Zentimeter großer GIST mit fünf Mitosen auf 50 HPF (high power fields). In der histopathologischen Aufarbeitung bestätigte sich eine R0-Resektion. Die Patientin wurde zwei Wochen nach regelrechtem postoperativem Verlauf entlassen.

pisch oder offen – zu bewerkstelligen. In diesen Fällen ist eine Endosonographie mit nachfolgender Beobachtung (Endoskopie im Intervall) angemessen [4, 18]. Eine Resektion ist unter Umständen auch gegenüber dem Aufwand jahrelanger endoskopischer Nachkontrollen zu erwägen. Bei erwiesenem kleinen GIST wird die komplette R0-Resektion empfohlen. Bei Knoten des Rektums oder rektovaginalen Raumes ist wegen des höheren Risikos generell die histologische Klärung ange raten. Bei Tumoren über zwei Zentimetern wird grundsätzlich eine histologische Diagnosesicherung empfohlen. Diese kann mittels Biopsie, endoskopischer ultraschallgesteuerter Biopsie oder operativer Resektion erfolgen. Bei großen Tumoren die ausgedehnte Operationen nach sich ziehen, wird eine multiple Biopsiegewinnung mittels endoskopischem Ultraschall gesteuerter Biopsie empfohlen – alternativ perkutan CT-gesteuert. Dies liegt darin begründet, dass ausge dehnte Operationen bei nicht operationswürdigen Tumoren

vermieden werden sollen, beispielsweise bei einem malignen Lymphom [4, 18, 21]. Dabei sollte vor einer Biopsie evaluiert werden, ob ein Zellverschleppungsrisiko besteht, etwa bei großen zystischen GIST, die rupturgefährdet imponieren. Die Computertomographie oder die Kernspintomographie liefern bei lokal fortgeschrittenen Befunden die notwendigen Informationen für die Operationsplanung oder die Planung einer neoadjuvanten Therapie (→ Abb. 1). Die Diagnose eines GIST ergibt sich aus der pathologischen Untersuchung, die morphologisch und immunhistochemisch (CD117 und/ oder DOG1) durchgeführt wird. Die Analyse der Mitoserate ermöglicht eine Risikoeinschätzung. Gefordert wird, dass die Anzahl der Mitosen für 50 HPF (high-power fields) angegeben wird. Mutationsanalysen der bekannten Regionen sollten in den KIT- und PDGFRA-Genen durchgeführt werden, wenn die Mutationsanalyse therapie- und prognose-relevant sein kann. Chromosomale Translokationen wie bei den Liposarkomen wurden bei GIST bisher nicht beobachtet [21]. Ähnlich wie bei den Weichgewebesarkomen, kann die Positronenemissionstomographie (PET) komplementäre metabolische Informationen liefern [22]. Verlaufsuntersuchungen können ein Ansprechen oder einen Progress frühzeitig demaskieren. Hierfür gelten spezielle Kriterien für die CT-Verlaufskontrolle, die nicht nur den Größenverlauf, sondern auch die Abnahme der Gewebedichte als Kriterium des Ansprechens einbeziehen [5].

---

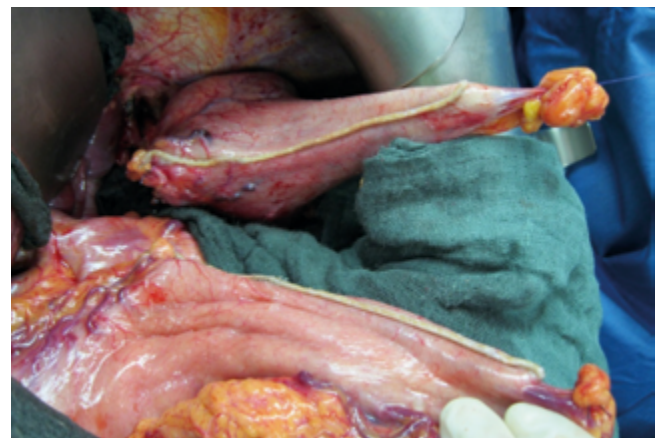
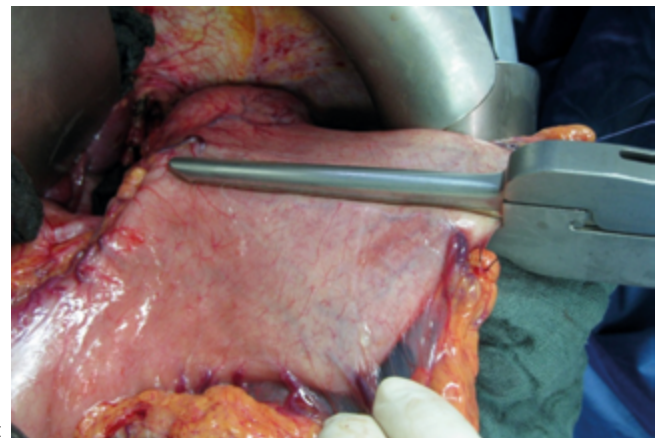
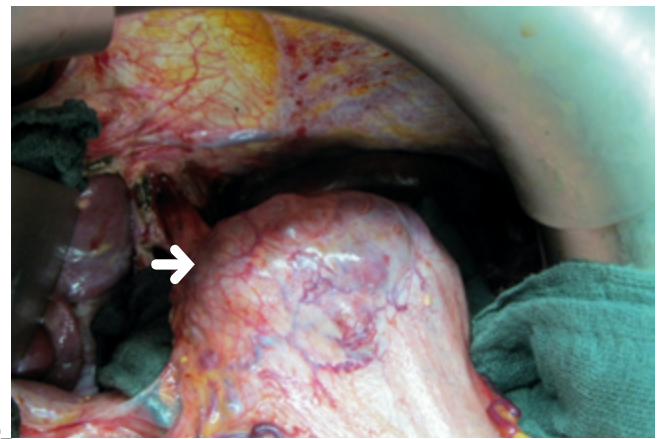
#### Operative onkologische Grundprinzipien: Ziel ist die lokale komplette R0-Resektion

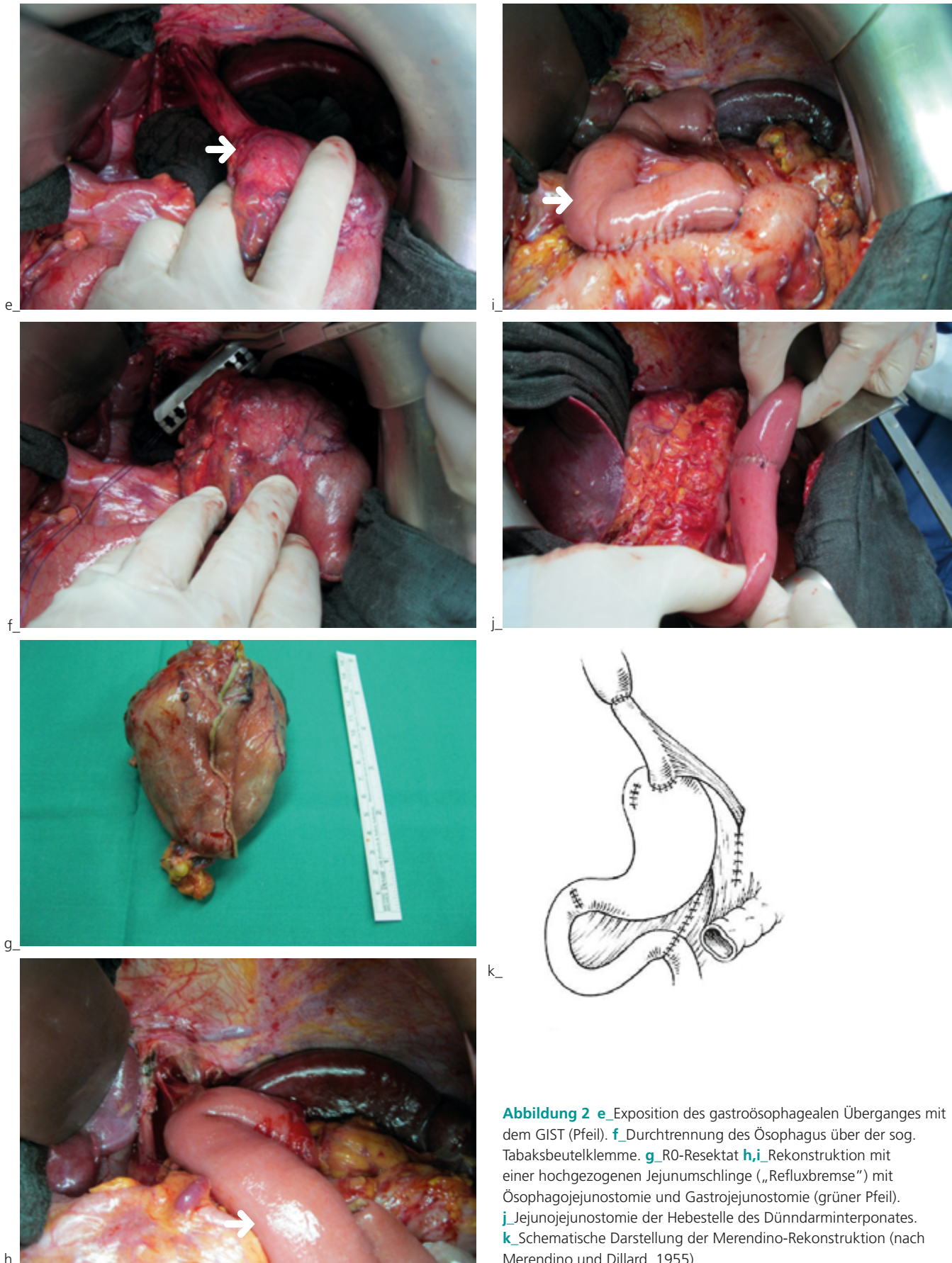
---

Die Behandlung der GIST richtet sich nach dem individuellen Staging. Liegt eine limitierte Erkrankung vor, erfolgt eine komplette Exzision [4, 18]. Generell wird eine organerhaltende Operationstaktik angewendet, die eine R0-Resektion gewährleistet. Die R0-Resektion mit einigen Zentimetern im Gesunden ist das angestrebte Operationsziel. Nicht in allen Therapiekonstellationen ist jedoch ein organerhaltendes Vorgehen möglich. In → Abbildung 1 ist ein fünf Zentimeter durchmessender GIST im Pankreaskopf dargestellt. Dieser Befund

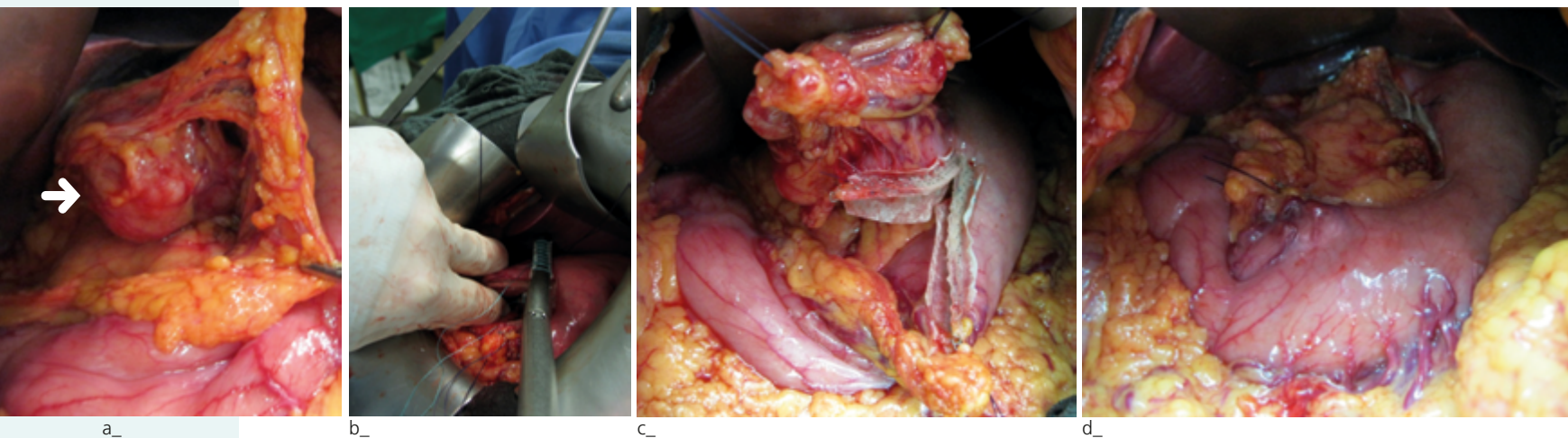
war nur durch eine Pankreaskopfresektion sicher R0 resezierbar. In derartigen seltenen Fällen ist ein organresezierendes Vorgehen die Therapie der Wahl. Bei GIST am ösophago-gastralen Übergang werden organpräservierende Techniken, wie die proximale Gastrektomie mit Dünndarminterposition (Merendino-Operation), einer totalen Gastrektomie vorgezogen [20]. In  $\rightarrow$  Abbildung 2 ist ein High-risk-GIST des gastroösophagealen Übergangs dargestellt. Die organerhaltende Magenteilresektion erfolgte als proximale Gastrektomie mit distaler Ösophagusteilresektion ( $\rightarrow$  Abb. 2 c-f). Nach R0-Resektion wurde die Rekonstruktion mit einer hochgezogenen und interponierten Dünndarmschlinge durchgeführt ( $\rightarrow$  Abb. 2 h-k). Bei Magen-GIST wird, wenn möglich, eine lokale Magenwandexzision favorisiert. In der Abbildung 3 ist eine lokale GIST-Magenwandresektion dargestellt. Dennoch werden immer wieder Patienten nach den Grundprinzipien der onkologischen Magenkarzinomchirurgie reseziert, was bei GIST nicht erforderlich ist. Ursächlich ist möglicherweise die in Deutschland weit verbreitete onkologische Operationstechnik beim Magenkarzinom (Gastrektomie mit D1- und D2-Lymphadenektomie) und die häufig auftretende diagnostische Unsicherheit, wie zum Beispiel in der Notfallsituation eines blutenden Magentumors. Ebenso werden duodenale oder jejunale GIST durch lokal begrenzte Darmresektionen behandelt. Die lokale komplette R0-Resektion ist onkologisch bei GIST das Ziel [4, 18]. Eine Beteiligung von Lymphknoten ist bei adulten, klassischen, kiT-mutierten GIST sehr selten, findet sich aber bei knapp 20 Prozent von pädiatrischen bzw. jungen GIST-Patienten (einschließlich Carney-Syndrom). Bei diesen Patienten kann unter Abwägung von Risiken und/oder präoperativem Verdacht eine LK-Dissektion erwogen werden. Ein Patient mit einem großen GIST des Jejunums und einem schmalen Pedikel zur Darmwand („Pilzwachstum“) ist in  $\rightarrow$  Abbildung 4 dargestellt.  $\rightarrow$  Abbildung 5 zeigt eine weitere Dünndarm-GIST-Manifestation. Typisch ist der „Eisberg“-Tumor (ein kleiner intraluminärer und ein großer extraluminärer Anteil). Eine besondere Konstellation ergibt sich bei rektalem Befall: Hier ist eine lokale transanale Resektion unter Erhalt des Schließmuskels neben der R0-Resektion ein primäres Therapieziel [12]. Eine systematische Dissektion von Lymphknoten oder Lymphknotenabflussregionen wird auch bei Rektum-GIST nicht durchgeführt [4, 18]. Anders gesagt ist eine „totale mesorektale Resektion“, analog dem Standard in der Rektumkarzinomtherapie, bei GIST überflüssig und nicht gerechtfertigt. In  $\rightarrow$  Abbildung 6 ist der MRT-Befund eines 28-jährigen Patienten mit einem rektalen GIST dargestellt. Der GIST liegt in Höhe der Prostata und obstruiert das tiefe Rektum. Nach einer Imatinib-Vorthherapie erfolgte bei partieller Response eine transanale R0-Resektion ( $\rightarrow$  Abb. 6).

**Abbildung 2 a,b** Intraoperativer Befund eines High-risk-GIST im gastroösophagealen Übergang (Pfeil). Die Operation erfolgte nach einer Imatinibtherapie. **c** Durchtrennung des Magens mit einem Linearstapler (ILA 100®, Firma Covidien). **d** Durchtrennter Magen.





**Abbildung 2** e\_ Exposition des gastroösophagealen Überganges mit dem GIST (Pfeil). f\_ Durchtrennung des Ösophagus über der sog. Tabaksbeutelklemme. g\_ R0-Resektat h,i\_ Rekonstruktion mit einer hochgezogenen Jejunumschlinge („Refluxbremse“) mit Ösophagojejunostomie und Gastrojejunostomie (grüner Pfeil). j\_ Jejunojejunostomie der Hebestelle des Dünndarminterponates. k\_ Schematische Darstellung der Merendino-Rekonstruktion (nach Merendino und Dillard, 1955).



**Abbildung 3** a\_Intraoperativer Befund bei einem 66-jährigen Patienten mit einem extramural wachsenden Magen-GIST der kleinen Kurvatur bedeckt von Anteilen des Omentum minus (grüner Pfeil). b,c\_Magenerhaltende lokale R0-Resektion mit dem Linear-Stapler (EndoGIA®, Firma Covidien) mit Gore® Seamguard® gesichert. d\_Magen nach Resektion des kleinkurvaturseitig gelegenen GIST.

### GIST präsentieren sich immer wieder als extrem vulnerable und rupturgefährdete Tumoren

Wenn man die einzelnen Operationsschritte betrachtet, ist nach einer medianen Inzision – das Ausmaß orientiert sich an der Tumormorphologie und Lokalisation – zunächst eine sorgfältige Exploration des Bauchraumes erforderlich. Die explorative Laparotomie ist eine wichtige Operationstechnik zur Klärung der Resektabilität. Darüber hinaus kann eine peritoneale oder hepatische Erkrankungsmanifestation diagnostiziert werden (wichtig wegen den effizienten multimodalen Therapieoptionen). Besondere Sorgfalt gilt bei der Exploration einer Manipulation des GIST-Tumors. Entscheidend ist in jeder Phase der Operation, dass eine akzidentelle Tumorrupturn vermieden wird. GIST präsentieren sich immer wieder als extrem vulnerable und rupturgefährdete Tumoren (eingeblutete zystische Tumoren mit soliden Anteilen). Eine akzidentelle Tumorzell dissemination durch eine intraoperative Tumorrupturn ist klinisch einer peritoneal metastasierten Situation gleichzusetzen. Da sich hieraus maßgebliche therapeutische Konsequenzen ergeben, ist eine Tumorrupturn in jedem Fall im Operationsbericht/Entlassungsbericht zu vermerken, mit dem Patienten zu besprechen und in der interdisziplinären Fallkonferenz zu diskutieren.

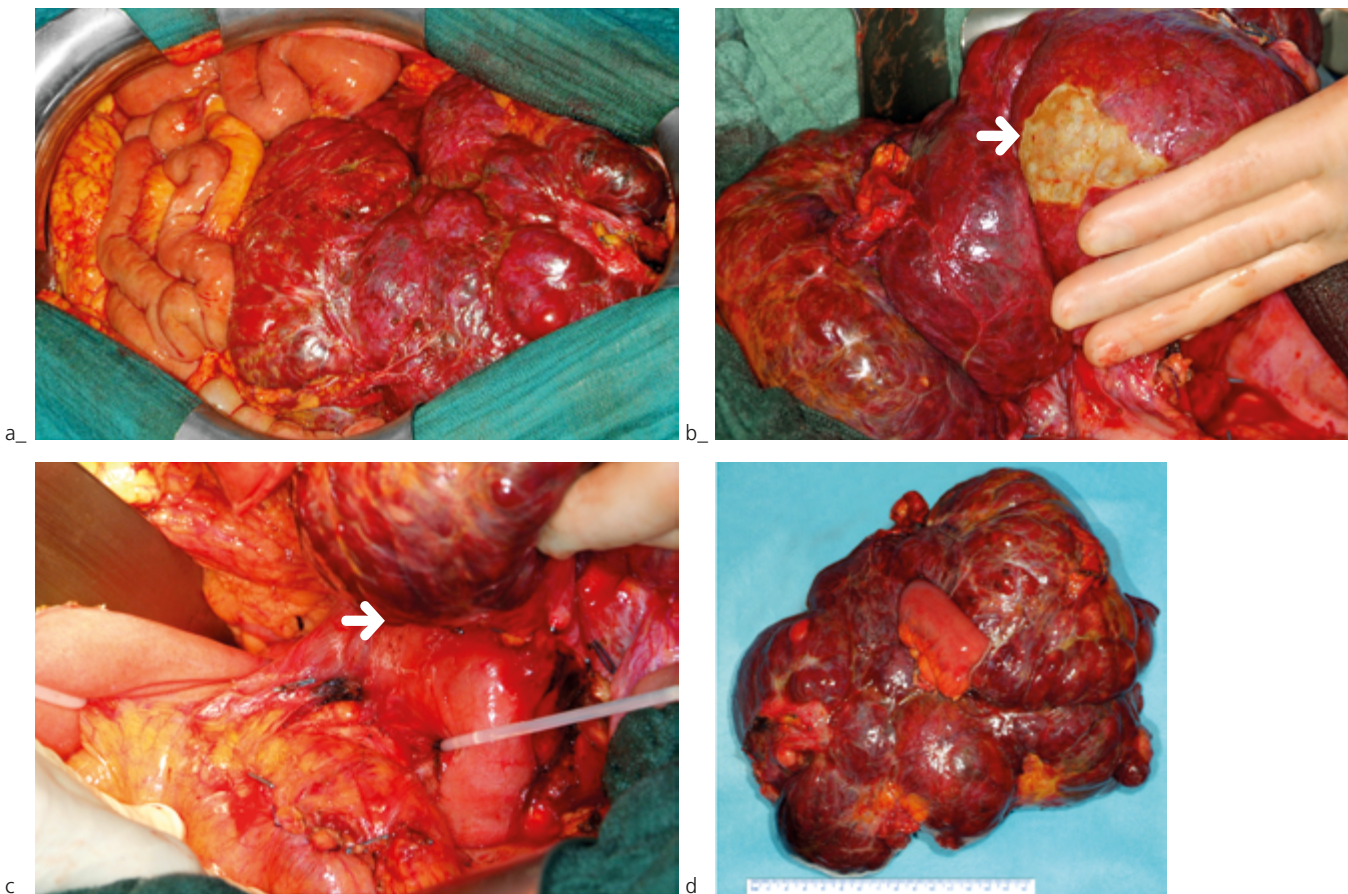
Neben den konventionellen offenen Operationstechniken kommen in bestimmten Therapiekonstellationen minimal-invasive Verfahren zur Anwendung. Wird ein laparoskopisches Vorgehen gewählt, ist die Einhaltung der Grundprinzipien der onkologischen Chirurgie erforderlich [4, 18]. Patienten mit großen Tumoren sind hierfür keine geeigneten Kandidaten [4, 18], hingegen können Patienten mit kleinem Magen-GIST geeignete Befunde repräsentieren. In einer Analyse der eigenen Arbeitsgruppe zeigte sich in einem selektionierten Patientengut mit kleinen Magen-GIST eine

hohe Rate an laparoskopischen R0-Resektionen (21 von 22 Patienten, 17 GIST und vier gutartigen Tumoren) [19]. Die mediane Operationszeit betrug 130 Minuten und der stationäre Aufenthalt sieben Tage. Allerdings wurden zwei Patienten bei Insuffizienzen in der Klammernahtreihe reoperiert. In einem medianen Follow-up von 18 Monaten zeigten sich keine Lokalrezidive [19]. Daher ist die laparoskopische GIST Resektion bei hoher Patientenselektion mit größtmöglicher Vorsicht grundsätzlich möglich.

In der speziellen Therapiesituation, in der eine R1-Resektion nach erfolgter GIST-Resektion histopathologisch diagnostiziert wird, ist eine genaue Bewertung wichtig. Eine Nachresektion ist in Abhängigkeit von der Lokalisierbarkeit der R1-Stelle und des Resektionsausmaßes sinnvoll [4, 18]. Alternativ ist bei nicht sicher zuzuordnender R1-Stelle ein engmaschiges Follow-up zu erwägen; die Entscheidung sollte mit dem Patienten und im interdisziplinären Diskurs von GIST-Spezialisten getroffen werden. Palliative und symptomatische Indikationen können unvollständige Resektionen (Debulking) notwendig machen, etwa bei Ileus, respiratorischer Kompromittierung, intraabdomineller oder intestinaler Blutung. Die genannten operativen Vorgehensweisen sind in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikationsstellung einzusetzen.

### Neoadjuvante Therapie zur Verbesserung von Resektabilität und Resektionsausmaß ist möglich – valide Daten stehen noch aus

Bei lokal fortgeschrittenen Primärtumoren kann eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib (Glivec®, Novartis) zur Verbesserung der Resektabilität und des Resektionsausmaßes in das Therapiekonzept einbezogen werden [4, 18, 25]. Daten aus klinisch randomisierten Studien liegen jedoch nicht vor [2, 3, 20]. Eine Auswertung der RTOG-S-0132-Phase-II-Studie



**Abbildung 4** a\_ Intraoperativer Befund bei einem monströsen gastrointestinalen Stromatumor (GIST) des Jejunums unter Imatinib-Therapie. b,c\_ Die vorsichtige Exposition zeigt ein oberflächliches Nekroseareal mit Rupturgefahr (grüner Pfeil) und einen schmalen Pedikel zum Jejunum („Pilzwachstum“, Pfeil). d\_ Resektat mit einem kleinen Jejunumsegment, aus dem der GIST hervorgewachsen war.

ergibt nach Einschätzung der Autoren, dass der neoadjuvante Therapieansatz durchführbar ist, eine multidisziplinäre Konsultation erforderlich macht und keine erhöhten postoperativen Komplikationen bewirkt [3]. Die GAP-Phase-II-Studie (NCT00290485, einarmig, multizentrisch) erbrachte bei 14 Patienten eine hohe Rate an R0-Resektionen [8]. Die Ergebnisse der Phase-II-Studien (Apollon: CSTI571 BDE 43 und MDACC ID 03-0023) stehen aus. Die Evaluierung einer neoadjuvanten Therapie sollte auch einbeziehen, ob die onkologische Sicherheit verbessert werden kann [4, 18]. Gemeint ist dabei, dass die Wahrscheinlichkeit einer intraoperativen Tumorrupturn oder eine Tumorblutung durch eine neoadjuvante Therapie verringert wird. Nach einem Zeitintervall, welches das maximale Ansprechen des GIST wahrscheinlich macht (nach 6–12 Monaten) erfolgt die Resektion [4, 18]. Eine Mutationsanalyse kann Tumoren, die auf Imatinib nicht ansprechen, von einer neoadjuvanten Therapie exkludieren. Als typisches Beispiel gilt der GIST mit einer PDGFRA-D842V-Mutation. Zudem kann ein „baseline“-FDG-PET und ein Verlaufs-FDG-PET ein kurzfristiges Ansprechen bei neoadjuvanter Therapie ermöglichen. Im Rahmen der BFR-14-Phase-III-Studie wurden 25 von 434 Patienten identifiziert, die bei lokal fortgeschrittenem GIST mit Imatinib be-

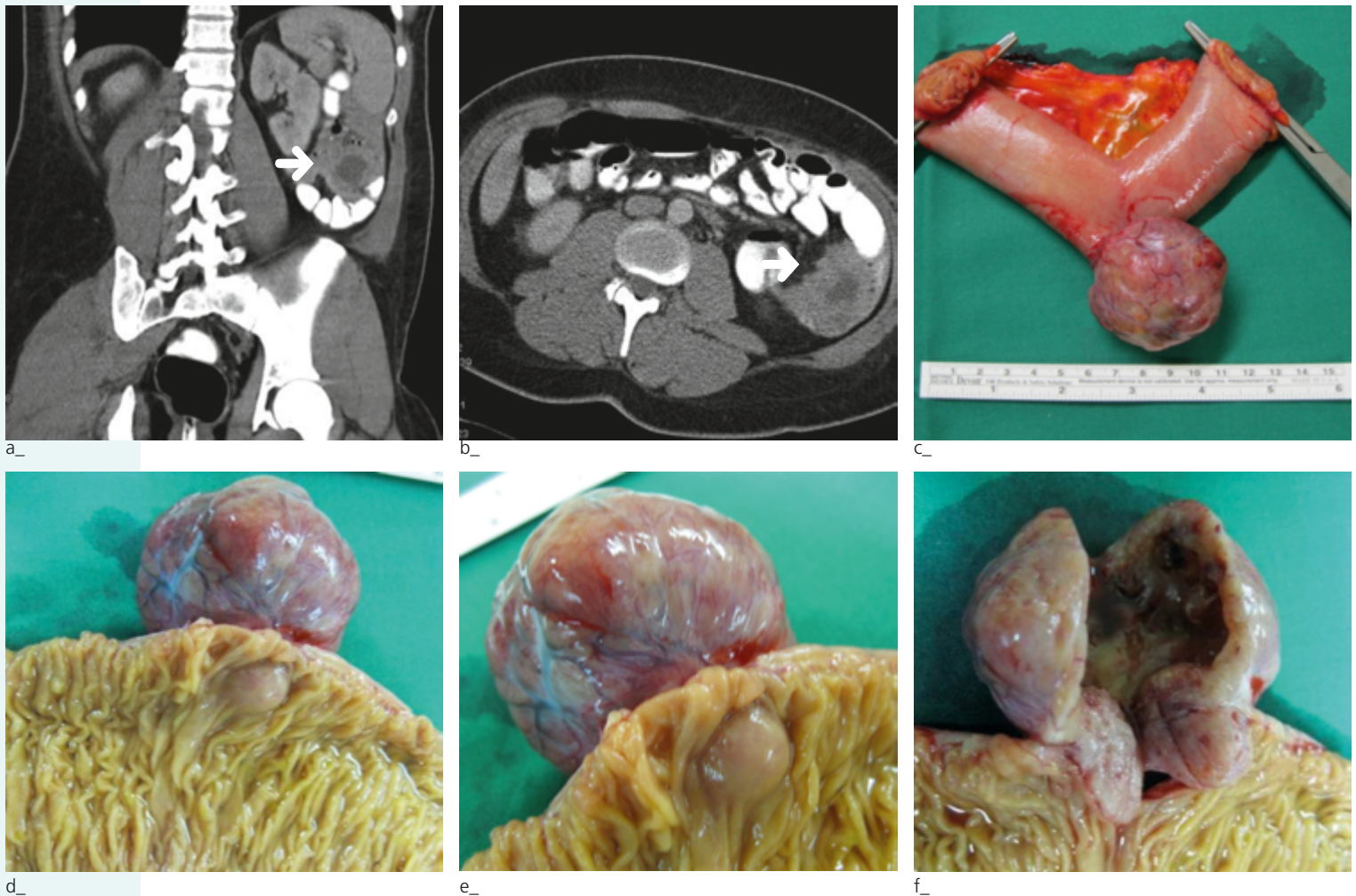
handelt wurden [2]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Operation, nur Imatinib) zeigte sich ein verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Interpretation limitiert [2].

### Adjuvante Therapie über drei Jahre ist jetzt Standard bei GIST mit hohem Rückfallrisiko

Die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie richtet sich nach der Risikoklassifikation des resezierten und histopathologisch untersuchten primären GIST. Gebräuchlich ist derzeit die Risikoeinstufung nach Miettinen und Lasota [16, 17]. Eingang in diese Klassifikation finden Lokalisation (Magen, Jejunum oder Ileum, Duodenum und Rektum), Tumorgöße und Anzahl der Mitosen (50 High Power Fields). Es ergeben sich „no-risk“, ein „very low risk“, „low risk“, „intermediate risk“ und „high-risk“-Tumore [16, 17]. De Matteo et al. zeigten, dass eine adjuvante zwölfmonatige Imatinib-Therapie bei unselektierten GIST-Patienten das Rezidivrisiko signifikant reduziert [7]. Eine Folgestudie, die im wesentlichen Patienten mit Hochrisiko-GIST eingeschlossen hatte, zeigt eine weitere Reduktion des Rückfallrisikos durch eine auf drei Jahre ver-

längerte adjuvante Imatinib-Therapie [14]. Mit dieser Studie ist weltweit die adjuvante Therapie über drei Jahre zum Standard für GIST mit hohem Rückfallrisiko (Imatinib 400 mg/Tag) erhoben worden [14]. Die adjuvante Therapie wurde von den Patienten in der genannten Studie gut vertragen, jedoch brachen 12,6 und 25,8 Prozent (1-Jahres- und 3-Jahres-Grup-

pe) die Behandlung ab. Liegt eine Tumorruptur als besonderes Risiko vor, wird eine lebenslange Therapie empfohlen (klinische Annahme einer metastasierten Erkrankung). Nicht behandelt werden in der Regel GIST ohne Risiko, mit sehr niedrigem Risiko und niedrigem Risiko [16, 17]. Patienten, die eine PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sind ebenfalls



**Abbildung 5** a\_Computertomographie (Somatom 64, 5-mm-Schichten, venöse Phase) eines primären GIST des Jejunums in koronarer (a, Pfeil) und axialer Ansicht (b, Pfeil). Aufgrund der Lokalisation und der Tumorgöße erfolgte eine Dünndarmsegmentresektion (c). Der GIST hat einen intra- und extraluminalen Anteil („Eisberg“) (d,e). Ein Zystenanteil ist zu erkennen (grüner Pfeil). In der pathologischen Beurteilung fanden sich drei Mitosen/50 High Power Fields.

**Tabelle 1** Risikoklassifikation nach Lokalisation, Mitoserate und Tumorgöße (siehe ESMO Guidelines [18]).

Mitoserate	Tumorgöße (cm)	Magen	Jejunum oder Ileum	Duodenum	Rektum
<= 5 / 50 HPFs	<= 2	Kein Risiko	Kein Risiko	Kein Risiko	Kein Risiko
	>2<= 5	Sehr niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
	>5 <= 10	Niedrig	Intermediär		
>5/50 HPF	>10	Intermediär	Mitoserate	Hoch (x)	Hoch (x)
	<=2	Kein Risiko (xx)	Hoch (xx)	NA	Hoch
	>2<=5	Intermediär	Hoch	Hoch	Hoch
	>5<=10	Hoch	Hoch		
	>10	Hoch	Hoch	Hoch (x)	Hoch (x)

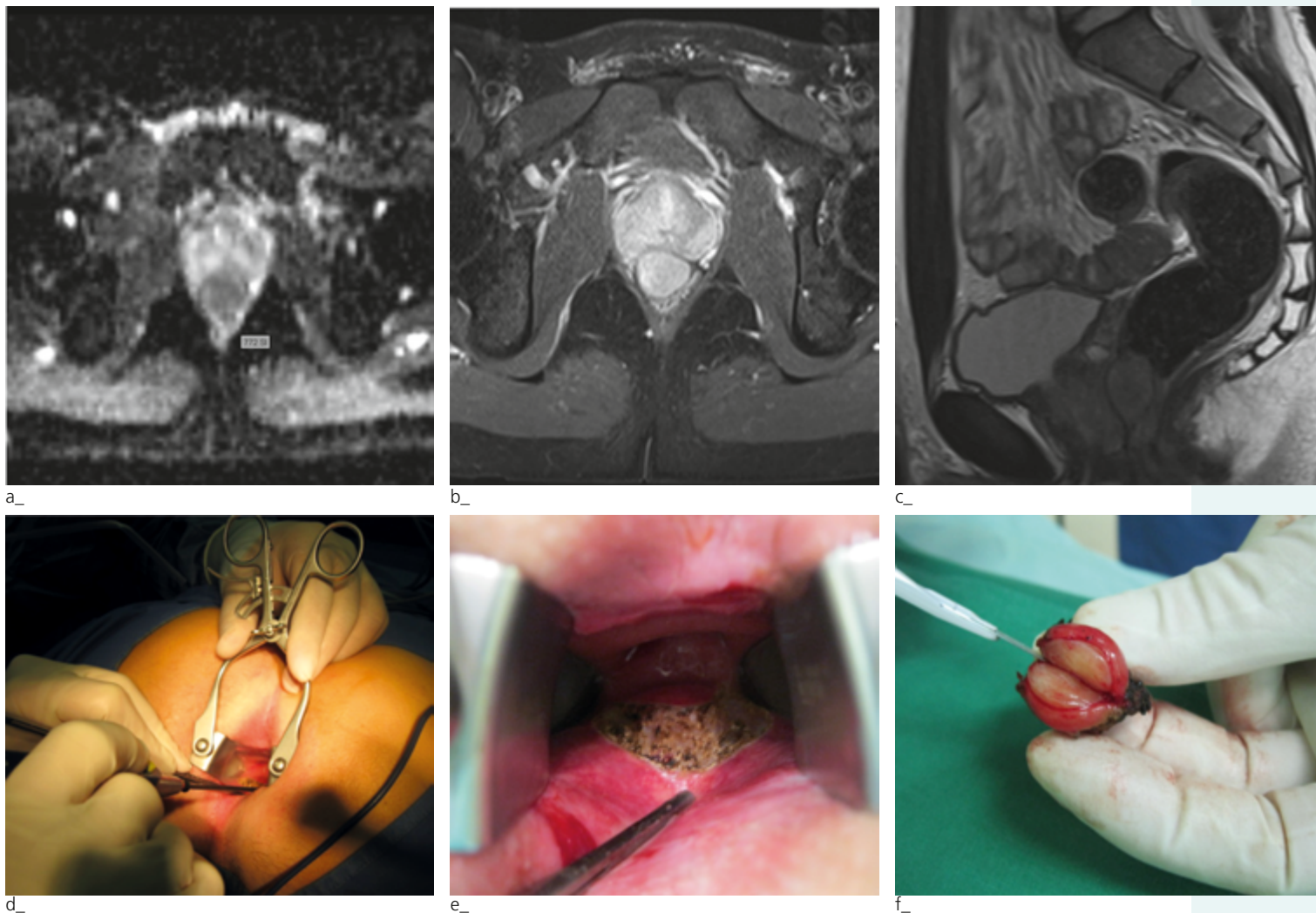
NA: Nicht verfügbar wegen zu geringer Fallzahl, (x) Kombiniert wegen zu geringer Fallzahl, (xx) Sehr wenige Fälle

nicht für eine adjuvante Therapie geeignet [4, 18]. Die aktuelle Diskussion bewertet Vorteile einer noch längeren adjuvanten Therapie (z. B. 5 Jahre). Die eigentliche Frage ist jedoch auch hier die Patientenselektion. Wer sollte länger behandelt werden? Ein entsprechender Risiko-Score ist aktuell zur Publikation eingereicht.

### Palliative Therapie: Imatinib ist Therapie der Wahl, Patienten-Compliance ist entscheidend

In lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiekonstellationen ist Imatinib die Therapie der Wahl [4, 18, 25]. Wichtig ist, dass auch Patienten, bei denen Primärtumoren und Metastasen komplett entfernt wurden, klinisch als metastasierte Patienten betrachtet werden [4, 18]. Die Standarddosierung von Imatinib ist 400 Milligramm pro Tag. GIST, die eine Exon-9-Mutation aufweisen, werden mit einer höheren

Dosierung (z.B. 800 mg/Tag) behandelt. Es wird empfohlen die Behandlung bis zur Intoleranz oder Fortschreiten der Erkrankung fortzuführen. Bei einem Progress sollte zunächst die Standarddosis von Imatinib auf 800 Milligramm pro Tag erhöht werden. Als Zweitlinientherapie steht der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®, Pfizer) zur Verfügung. Ebenfalls positive Wirksamkeit gibt es für den Tyrosinkinaseinhibitor Regorafenib (Stivarga®, Bayer Schering), der allerdings noch keine Zulassung in Europa erhalten hat. Wichtig ist, dass eine Tyrosinkinaseinhibitortherapie möglichst lebenslang erfolgen soll, um das Wachstum sensibler Klone zu unterdrücken. Die Therapiebeendigung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor ist in der Regel von einem raschen Tumorprogress gefolgt [4, 18]. Entscheidend für den Krankheitsverlauf ist, dass die Patienten-Compliance sichergestellt und das Nebenwirkungsspektrum kontrolliert wird. Patienten, deren GIST eine PDGFR-D842V-Mutation aufweisen, sprechen nicht auf Tyrosinkinaseinhibitoren an. Das Wachstum dieser Tumoren



**Abbildung 6** MRT eines Rektum-GIST (grüner Pfeil) in Höhe der Prostata bei einem 28-jährigen Mann. **a,b** Axiale und **(c)** koronare Ansicht. **d,e** Intraoperativer Befund bei der transanal en-bloc-Rektumvollwandresektion mit Prostatahinterwandresektion. **f** Das aufgeschnittene R0-Resektat (es wurde ein knapper Sicherheitsabstand akzeptiert).



ist jedoch vergleichsweise langsam. Die Resektion residueller Tumorlast unter palliativer Therapie ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

### Das rezidivfreie Überleben lag bei den Patienten höher, die drei Jahre eine adjuvante Therapie erhielten

„Very low risk“ und „Low risk“-GIST nach Miettinen und Lasota weisen nach der kompletten Exzision im Gesunden eine exzellente Langzeitprognose auf [16, 17]. Bei den anderen GIST-Risikoklassen ist die Prognose schlechter. In einer Phase-III-Studie wurden 400 Patienten mit Hochrisiko-GIST randomisiert. In der einen Gruppe erfolgte die adjuvante Imatinib-Therapie nach der Operation für ein Jahr in der anderen Gruppe für drei Jahre. Das rezidivfreie Überleben lag bei den Patienten höher, die drei Jahre eine adjuvante Thera-

pie erhielten. Das Fünf-Jahres rezidivfreie Überleben war 65,6 Prozent bei Patienten mit drei Jahren Imatinib und lediglich 47,9 Prozent bei Patienten mit einem Jahr Imatinib ( $p < 0,001$ ). Die Hazard Ratio lag bei 0,46 (95 % CI, 0,32–0,65) [13]. Besonders wichtig ist, dass auch ein Überlebensvorteil (HR 0,45; 95% CI, 0,22–0,89;  $P = 0,02$ ; 5-Jahres-Überleben, 92,0 % vs. 81,7 %) für die längere Behandlung nachgewiesen wurde [13]. Prognostisch sehr erfolgreich, aber weiterhin verbesserungswürdig ist die metastasierte Situation unter Systemtherapie. Blanke et al. zeigten in einer Phase-III-Studie mit 746 Patienten mit metastasierten und nichtresektablen GIST bei einem medianen Follow-up von 4,5 Jahren folgende Ergebnisse unter der Behandlung mit Imatinib (400 mg/Tag und 800 mg/Tag): Medianes Überleben von 55 und 51 Monaten und medianes progressionsfreies Überleben von 18 und 20 Monaten [1].

## Handlungsempfehlungen für die chirurgische Praxis

Primäre gastrointestinale Tumoren, bei denen ein Verdacht auf ein GIST besteht, werden mittels Biopsie histopathologisch diagnostiziert. Kleine Befunde können unter bestimmten Kautelen engmaschig beobachtet werden. Endoskopische Verfahren unter Einbeziehung der Endosonographie finden Verwendung. Die lokale organerhaltende Resektion mit histopathologisch tumorfreien Absetzungsrandern ist Therapie der Wahl bei lokalisierter Erkrankung. Im Fall von lokal fortgeschrittenen GIST und/oder Rupturgefahr ist individuell eine neoadjuvante Imatinib-Therapie in einem Zentrum/im Rahmen von Studien sinnvoll. Eine Lymphknotendissektion ist nicht erforderlich. Histopathologische Beurteilung und Risikoklassifizierung sind generell erforderlich. Je nach Risikoeinschätzung ist eine adjuvante Therapie mit Imatinib Standard.

Die Mutationsanalyse der bekannten Regionen im KIT- und PDGFR-Gen kann therapeutische Konsequenzen ergeben und ist daher bei klinischer Relevanz notwendig. Bei Metastasen ist nach histopathologischer Diagnose mit Mutationsanalyse eine lebenslange Systemtherapie die Therapie der Wahl. Bei Progress sind individuelle Therapieentscheidungen erforderlich, etwa eine Dosiserhöhung, eine andere Zweit- oder Drittlinietherapie, eine Resektion bei fokalem Progress oder ein Debulking zur Symptomlinderung. Die klinische Relevanz der Resektion residueller Herde bei stabiler Erkrankung wird derzeit intensiv erforscht. Die Behandlung von GIST-Patienten ist eine Herausforderung, die durch ein spezialisiertes, multidisziplinäres Team unter umfassender Patienteneinbindung durchgeführt werden sollte.

## Literatur

1. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al (2008) 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* 26: 626–632
2. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al (2011) Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* 11: 72
3. Eisenberg BL, Harris J, Blanke C, et al (2009) Phase II Trial of Neoadjuvant/Adjuvant Imatinib Mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST) – early results of RTOG 0132. *J Surg Oncol* 99: 42–47
4. Casali PG, Blay JY (2010) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (Suppl 5): 98–102
5. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 25: 1753–1759
6. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al (2007) NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (Suppl 2): S1–S29
7. De Matteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al (2009) Adjuvant Imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373: 1097–1104
8. Doyon C, Sid ris L, Leblanc G, et al (2012) Prolonged therapy with Imatinib mesylate before surgery for advanced gastrointestinal stromal tumor: results of a phase II trial. *Int J Surg Oncol* 2012. doi: 10.1155/2012/761576.
9. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al (2011) Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 47: 2493–2511
10. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al (2009) Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 99: 42–47
11. Hemminger J, Iwenofu OH (2012) Discovered on gastrointestinal stromal tumors 1 (DOG1) expression in non-gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 61: 170–177
12. Jakob J, Mussi C, Ronellenfitch U, et al (2013) Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib. *Ann Surg Oncol* 20: 586–592
13. Joensuu H, Vehtari A, Riihim ki J, et al (2012) Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 13: 265–274
14. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al (2012) One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 307:1265–1272
15. Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F, Herfarth C (1998) Gastrointestinal stroma tumors – a special entity with unique radicality principles. *Langenbecks Arch Chir [Suppl Kongressber]* 115: 356–368
16. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130: 1466–1478
17. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumours: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 23: 70–83
18. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2012) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23 (Suppl 7): vii49–vii55
19. Ronellenfitch U, Staiger W, K hler G, et al (2009) Perioperative and oncological outcome of laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the stomach. *Diagn Ther Endosc* 2009: 286138. doi: 10.1155/2009/286138
20. Staiger WI, Ronellenfitch U, Kaehler G, et al (2008) The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction. *World J Surg Oncol* 6: 37
21. Schwarzbach MH, Hohenberger P (2009) Current concepts in the management of retroperitoneal soft tissue sarcoma. In: Thunn PU (Hrsg) *Treatment of bone and soft tissue sarcomas. (Recent Results in Cancer Research, Vol 179)*. Springer, Berlin, S 301–319
22. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al (2000) Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 231: 380–386
23. Schwarzbach MH, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al (2005) Prognostic significance of preoperative [18-F] fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging in patients with resectable soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 241: 286–294
24. Schwarzbach MH, Koesters R, Germann A, et al (2004) Comparable transforming capacities and differential gene expression patterns of variant FUS/CHOP fusion transcripts derived from soft tissue liposarcomas. *Oncogene* 23: 6798–6805
25. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, et al (2012) Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 10: 951–960
26. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al (2012) Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 19: 1074–1080 (Erratum: *Ann Surg Oncol* 19: 2420)
27. Weiss SW, Goldblum JR (2001) *Extragastrointestinal stromal tumors* In: Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, 4th edition. Mosby, St Louis, S 749–768
28. Wente MN, Schwarzbach MH, Hinz U, et al (2007) Perioperative outcome in sarcoma surgery. *Langenbecks Arch Surg* 392: 83–93
29. Merendino KA, Dillard DH (1955) The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction; with special reference to reflux esophagitis, cardiospasm and esophageal varices. *Ann Surg* 142: 486–506

Prof. Dr. med. Matthias H.M. Schwarzbach  
 Chirurgische Klinik und Sarkomzentrum  
 Klinikum Frankfurt H chst  
 Gotenstra e 6–8, 65929 Frankfurt  
 ✉ matthias.schwarzbach@klinikumfrankfurt.de  
 ● www.klinikum-frankfurt.de  
 ● www.sarkom-frankfurt.de  
 ● www.daslebenshaus.org