

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	7
2.4 Risikofaktoren	7
3 Vorbeugung und Früherkennung	7
4 Klinisches Bild	8
4.1 Symptome	8
4.2 Inzidentelle Befunde	8
5 Diagnose	9
5.1 Diagnosekriterien	9
5.2 Diagnostik	9
5.3 Klassifikation	10
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung	11
5.4 Prognostische Faktoren	12
6 Therapie	13
6.1 Therapiestruktur	13
6.2 Therapiemodalitäten	14
6.2.1 Therapiefreie Verlaufsbeobachtung	14
6.2.2 Chirurgische Therapie	14
6.2.2.1 Primärtumoroperation	14
6.2.2.2 Metastasen Chirurgie	15
6.2.2.3 Sekundäre Tumor-/Metastasenresektionen nach Imatinib-Induktionschemotherapie ..	15
6.2.3 Strahlentherapie	15
6.2.4 Medikamentöse Therapie	15
6.2.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie (mit Imatinib)	15
6.2.4.2 Adjuvante Therapie (mit Imatinib)	16
6.2.4.3 Additive Imatinib-Therapie nach Metastasektomie	17
6.2.4.4 Metastasierte GIST	17
6.2.4.4.1 Erstlinientherapie mit Imatinib	18
6.2.4.4.2 Therapiedauer mit Imatinib	19
6.2.4.4.3 Imatinib-Resistenz	19
6.2.4.4.4 PDGFRA-D842V Mutation	20
6.2.4.4.5 Zweitlinientherapie mit Sunitinib	21
6.2.4.4.6 Drittlinientherapie mit Regorafenib	21

6.2.4.5 Therapie nach Versagen von Imatinib/Sunitinib/Regorafenib	21
6.2.5 Lokoregionale Verfahren bei uni-/oligolokulärer Progression.....	22
6.2.6 Substanzen	22
6.2.6.1 Imatinib.....	22
6.2.6.2 Sunitinib.....	22
6.2.6.3 Regorafenib	23
8 Nachsorge/Verlaufskontrollen	23
9 Literatur	23
15 Anschriften der Verfasser	27
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	28

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Stand: April 2019

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Peter Reichardt, Sebastian Bauer, Donat Dürr, Peter Hohenberger, Wolfgang Johannes Köstler, Ron Pritzkeleit, Marianne Sinn, Eva Wardelmann, Jochen Schütte

1 Zusammenfassung

Gastrointestinale Stromatumoren sind mesenchymalen Ursprungs und gehören zu den seltenen malignen Tumoren. Männer und Frauen sind etwas gleich häufig betroffen, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65-70 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen liegen im Bereich des Magens und des Dünndarms.

Beim resektablen GIST ist die Behandlung multimodal. Bei Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko, das nach Größe des Tumors und der Mitoserate bestimmt wird, ist eine adjuvante Therapie mit Imatinib indiziert.

Bei metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie Mittel der Wahl. Hierfür stehen bei Imatinib-sensitiven Tumoren in der Erstlinientherapie Imatinib, in der Zweitlinientherapie Sunitinib und in der Drittlinientherapie Regorafenib als zugelassene Substanzen zur Verfügung.

Die Bestimmung des *KIT*- bzw. *PDGFRA*-Mutationsstatus ist bei GIST, bei denen eine medikamentöse Therapie *indiziert* ist obligater Bestandteil der Initialdiagnostik. Bei ca. 80-85% aller GIST findet sich eine Mutation des *KIT*-Gens, bei ca. 10-15% eine Mutation des PDGF-Rezeptors alpha (*PDGFRA*), beide gelten als Imatinib-sensitiv. Tumoren mit einem *c-KIT/PDGFR-A* Wildtyp-Status oder *PDGFRA D842V* Mutationen gelten als Imatinib-resistent.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar und machen ca. 20-25% aller Sarkome aus. Ihre Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10⁶ Einwohner und Jahr. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei ca. 65-70 Jahren (Bereich: 16-94 Jahre), die Geschlechtsverteilung ist nahezu ausgeglichen.

Die überwiegende Mehrzahl der GIST tritt sporadisch auf. Häufigste Lokalisationen sind Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%); seltener kommen GIST im Kolorektum (5-10%) und Ösophagus (<1%) vor, für Deutschland siehe auch [Abbildung 4](#). Das Vorkommen extraintestinaler GIST (E-GIST) wird heute zunehmend in Zweifel gezogen, als wahrscheinlicher gelten Metastasen eines nicht entdeckten Primarius im Bereich des Magendarmtraktes [1].

2.2 Epidemiologie

Die hier vorgestellten Daten beruhen auf den Analysen der Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) [2, 3]. Die Epidemiologie der GIST

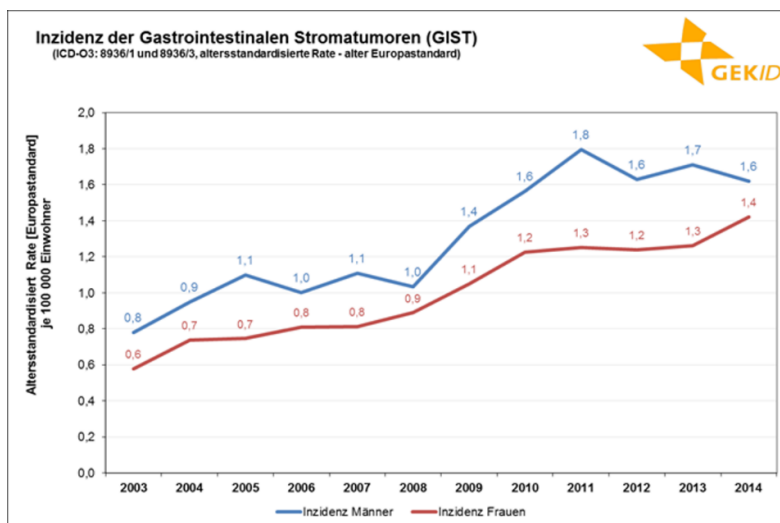
gehört nicht zu den Standardauswertungen der Krebsregister, für Österreich und die Schweiz liegen keine flächendeckenden Zahlen vor [4, 5].

Bei der Beurteilung der Inzidenzverläufe und der zeitlichen Entwicklung der Erkrankungszahlen ist zu beachten, dass Gastrointestinale Stromatumoren erst mit Einführung der ICD-O3 (ab etwa 2003) mit eigenständiger Kodierung erfasst werden und ihre richtige Kodierung teilweise problematisch ist (Kodierung C 15.9;C16.9;C17.8; C 49.4).

Jährlich werden derzeit jeweils knapp 1.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 73,5% (Männer) bzw. 73,9% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 83,8% (Männer) bzw. 82,0% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei beiden Geschlechtern bei 75% [6].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen auch als Zeichen einer verbesserten Diagnostik seit Jahren an, siehe [Abbildung 1](#). In den letzten 10 Jahren stiegen die altersbereinigten Inzidenzraten jährlich um durchschnittlich 6,8% (Männer) bzw. 7,9% (Frauen) an. Das Erkrankungsrisiko war 2014 etwa doppelt so hoch wie zehn Jahre zuvor. Hierbei bleibt unklar, welcher Anteil des Anstiegs auf Änderungen der Klassifizierung und Kodierung zurückzuführen ist und welcher auf eine tatsächliche Erhöhung des Erkrankungsrisikos.

Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz Gastrointestinaler Stromatumoren (GIST, ICD-O3: 8936/1 und 8936/3) in Deutschland
- Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard)

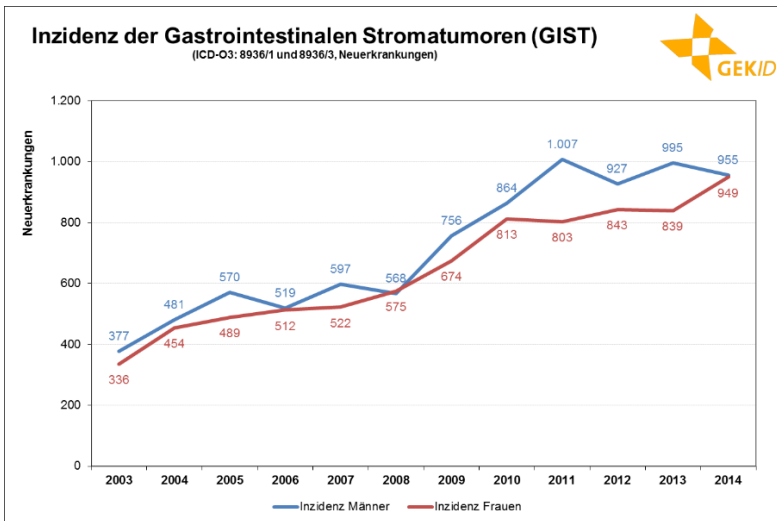


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Die Zahl der Neuerkrankungen und Todesfälle ist in den letzten 10 Jahren stärker angestiegen als die Erkrankungsrate – sowohl bei Männern als auch bei Frauen lag die durchschnittliche jährliche Steigerung bei knapp über 8%. Dieser stärkere Anstieg beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz Gastrointestinaler Stromatumoren (GIST, ICD-O3: 8936/1 und 8936/3) in Deutschland - Fallzahlen;

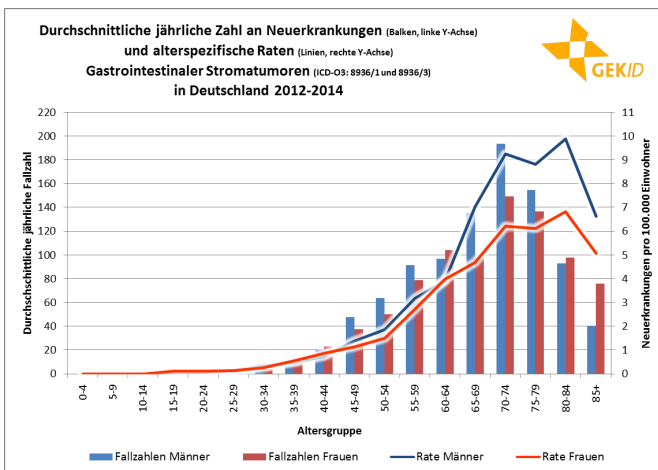


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Männern 70 Jahre, bei Frauen 71 Jahre. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre auf, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre, siehe [Abbildung 3](#) (Linien). Aufgrund der demografischen Gegebenheiten mit einem zahlenmäßigen Frauenüberschuss in den hohen Altersjahrgängen sind die Fallzahlen weiblicher Patienten ab 80 Jahre höher als die der männlichen. Bis zum 80. Lebensjahr erkranken mehr Männer als Frauen.

Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz Gastrointestinaler Stromatumoren (GIST, ICD-O3: 8936/1 und 8936/3) - altersspezifische Fallzahlen und Raten;

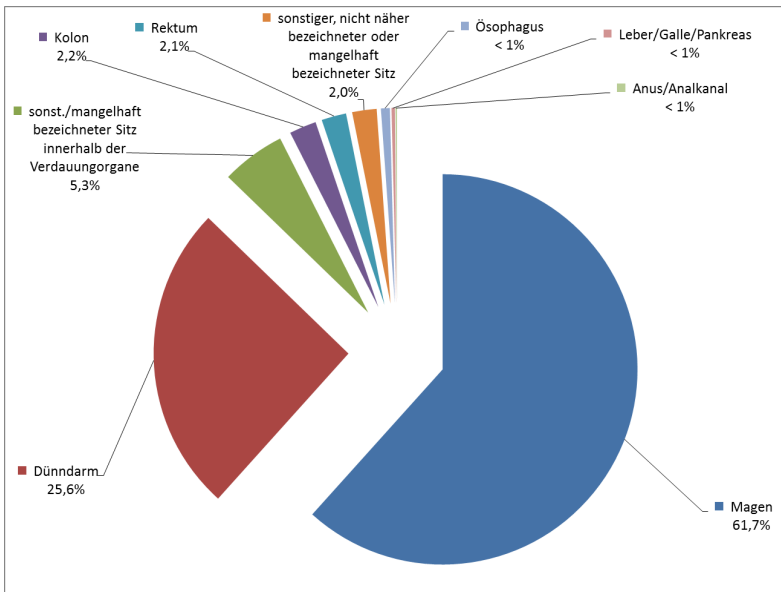


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Unterschiede in der Verteilung der Lokalisation zwischen den Geschlechtern sind nicht zu beobachten.

Abbildung 4: Lokalisation Gastrointestinaler Stromatumoren (GIST, ICD-O3: 8936/1 und 8936/3)



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um ca. 15% von rund 1.900 im Jahre 2014 auf etwa 2.200 Neuerkrankungsfälle im Jahre 2040 gerechnet werden.

Bei dieser Betrachtung bleibt unberücksichtigt, dass sich das Erkrankungsrisiko anscheinend deutlich erhöht hat.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über den Vergleich zwischen den GEKID Daten [2] sowie zwei großen retrospektiven Auswertungen: eine populationsbasierte Auswertung, die 29 zwischen 2000 und 2014 publizierte Kohortenstudien zu GIST an 13350 Patienten aus 19 Ländern berücksichtigt [7] sowie Daten für GIST zu 1458 Patienten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) des National Cancer Institute (NCI) zwischen 1992-2000 [8].

Tabelle 1: Überblick über den Vergleich zwischen den GEKID Daten

Faktoren	GEKID 2018	Soreide 2016 N=13550	Tran 2005 N= 1458
Medianes Alter, Jahre	Männer 70 Frauen 71	~65	63
Lokalisation			
Magen	61,7%	55,6%	51%
Dünndarm	25,6%	31,8%	36%
Kolorektal	4,3%	6%	12%
Sonstige innerhalb Verdauungsorgane	5,3%	5,5%	n.a.
Ösophagus	<1%	0,7%	1%
Sonstige ohne Verdauung	2,0%	5,5%	n.a.

2.3 Pathogenese

Als histogenetischer Ursprung der GIST werden die interstitiellen Zellen von Cajal (ICC= „interstitial cells of Cajal“) oder entsprechende Vorläuferzellen angesehen. ICC sind als „Schrittmacherzellen“ an der Kontrolle der Magen-/Darmmotilität beteiligt und exprimieren das KIT (CD117) Protein. Makroskopisch können vor allem größere GIST zystische Areale und Einblutungen aufweisen. Histopathologisch imponieren GIST meist als spindelzellige (60-70 %), epitheloide (20-30 %) oder gemischte Tumoren. Führendes immunhisto-chemisches Merkmal der GIST ist die Expression von KIT [CD117] und DOG-1, die sich bei ca. 95% aller GIST nachweisen lässt. DOG-1 wird zumeist auch in KIT-negativen GIST exprimiert [1, 9].

Eine Mutation des *KIT*-Gens findet sich in ca. 80-85% aller GIST. Am häufigsten betroffen sind Exon 11 in der transmembranären Region (ca. 70%) und Exon 9 in der extrazellulären Domäne (ca. 10-15%). Die Kinase I-(Exon 13) oder die Aktivierungsdomäne (Exon 17) sind mit jeweils ca. 1% nur selten von Primärmutationen betroffen [10]. Außerdem kommt sehr selten (< 1%) eine aktivierende, Imatinib-sensitive Mutation in *KIT* Exon 8 (p.D419del) vor, die zuerst bei einer Familie mit GIST und Mastozytose beschrieben worden war [11].

Bei etwa 10-15% aller GIST findet sich eine Mutation des PDGF-Rezeptors alpha (*PDGFRA*), entweder in der juxtamembranären Domäne (Exon 12), der Tyrosinkinase 1-Domäne (Exon 14) oder im Bereich der Aktivierungsdomäne (Exon 18).

Bei den verbleibenden ca. 10% aller GIST lässt sich keine Mutation des *KIT*- oder *PDGFRA*-Gens nachweisen, weshalb diese Tumoren vereinfachend auch als sog. „Wildtyp-GIST“ bezeichnet werden [10]. Der Begriff des „Wildtyp-GIST“ wird allerdings zunehmend kritisiert, da mittlerweile andere seltene Mutationen z. B. in *BRAF* [12] und den *RAS*-Genen gefunden wurden, die alternative Pathomechanismen darstellen. Der Begriff „quadrupel-negatives (q-wt) GIST“ (non-*KIT*, non-*PDGFRA*, non-*RAS*, non-*SDH*) beschreibt das Phänomen, dass keine der bekannten aktivierenden Mutationen nachgewiesen werden kann.

Eine hereditäre Prädisposition wird nur sehr selten beobachtet. Dabei handelt es sich entweder um familiäre GIST mit entsprechender Keimbahnmutation des *KIT*-Gens, um GIST im Kontext des Carney-Strakatis-Syndroms oder um GIST im Zusammenhang mit der Neurofibromatose-1 (Morbus von Recklinghausen) (siehe [Tabelle 2](#)) [13].

GIST treten insgesamt bei Kindern/Jugendlichen sehr selten auf (1-2%); meist sind Mädchen betroffen. Bei diesen pädiatrischen GIST, die meist multifokal auftreten, finden sich Mutationen des *KIT*- bzw. *PDGFRA*-Gens nur ausnahmsweise; häufig lässt sich eine IGF-1-Rezeptor-Amplifikation/Überexpression nachweisen.

2.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung von GIST sind bis jetzt nicht bekannt.

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung bzw. zur Früherkennung im Sinne eines Screeningprogramms von GIST.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Häufigste Lokalisationen sporadischer GIST sind Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%); seltenere Lokalisationen sind Rektum (5-10%), Ösophagus (2-5%) und Mesenterium/Omentum (2-5%). Das Vorkommen extra-gastrointestinaler GIST (E-GIST) wird ebenfalls beschrieben, wird heute jedoch zunehmend in Zweifel gezogen, als wahrscheinlicher gelten Metastasen eines nicht entdeckten Primarius im Bereich des Magendarmtraktes [8, 14].

Sporadische GIST manifestieren sich fast immer als solitäre Tumoren, während GIST im Kontext der seltenen familiären Genese und NF-1 meist als multifokale Tumoren im Bereich des Magens (q-wt) oder des Dünndarms (NF-1) auftreten. Darüber hinaus kommen selten auch sporadische GIST an mehreren Stellen synchron oder metachron vor [15].

Die zur Diagnose führende klinische Symptomatik ist meist unspezifisch (z.B. Völlegefühl, abdominale Beschwerden, Bauchumfangszunahme). Bei bis zu 30% der Patienten werden GIST inzidentell im Rahmen endoskopischer Untersuchungen oder Operationen aus anderen Indikationen diagnostiziert. Gastrointestinale Blutungen führen bei bis zu 10% der Patienten zur Diagnose.

Bei Diagnosestellung ist bei 20-50% der Patienten eine Metastasierung nachweisbar. Am häufigsten betroffen sind Leber und Peritoneum/Omentum. Extraabdominelle Metastasen sind mit < 10% selten, finden sich aber bei fortgeschrittenen, therapierefraktären GIST in bis zu 20-25%. Lymphknotenmetastasen sind mit Ausnahme von syndromalen GIST wie bei der Mehrzahl anderer Sarkome so selten, dass diesen klinisch und damit auch operationstechnisch meist keine Bedeutung zukommt [1].

4.2 Inzidentelle Befunde

Bei bis zu 25% der betroffenen Patienten erfolgt die Diagnosestellung eines GIST inzidentell im Rahmen des zunehmenden Einsatzes von Bildgebungen wie auch Endoskopien bzw. im Rahmen von Operationen aus anderen Gründen [1].

Davon zu differenzieren sind die sogenannten Mikro-Gist (GIST mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm), die ebenfalls häufig inzidentell gefunden werden. Daten japanischer Studien weisen darauf hin, dass diese überwiegend primär im Bereich des gastroösophagealen Überganges und proximalen Magens auftreten, an anderen Stellen des Magendarmtraktes werden sie deutlich seltener gesehen. Diese Läsionen weisen typischerweise keine oder sehr wenige Mitosen auf und sind darum klinisch zumeist nicht von Relevanz [16, 17].

5 Diagnose

5.1 Diagnosekriterien

Tabelle 2: Merkmale sporadischer und hereditärer GIST*

Syndrom	Sporadische GIST	Familiäre GIST	Carney's Triade	Carney-Stratakis-Syndrom	NF-1
Medianes Alter	~ 60 Jahre	~ 40-50 Jahre	< 35 Jahre	< 25 Jahre	~ 50 Jahre
Geschlechtsprädisposition	keine	keine	w > m	keine	keine
Assoziierte Symptome	keine	Hyperpigmentierung Urticaria pigmentosa, Mastozytose, Dysphagie	Paragangliome pulmonale Chondrome	Paragangliome	Neurofibrome Café-au-lait-Flecken
Mutationen	keine Keimbahnmutation	<i>KIT/PDGFRA</i>	<i>SDHC</i> Hypermethylierung	<i>SDHA SDHB</i> <i>SDHC SDHD</i>	NF-1 Neurofibromin
Erbgang	-	autosomal dominant	-	autos. dominant	autosomal dominant
Histologie	spindelzellig > epitheloid > gemischtzellig	siehe sporadische GIST	epitheloid, multinodulär	siehe sporadische GIST	spindelzellig
Positiver Lymphknotenstatus	selten	selten	häufig	häufig	selten
ICC Hyperplasie	keine	meist vorhanden	keine	keine	meist vorhanden
Lokalisation	Magen, Dünndarm, Rektum, Mesenterium, andere	Dünndarm, Magen, selten Rektum	Magen	Magen	Dünndarm
Klinisches Verhalten	abhängig von Größe, Mitosezahl und Lokalisation	siehe sporadische GIST	Metastasierung häufig bereits bei Diagnose	unklar	zumeist indolent
Ansprechen auf Imatinib	abhängig vom Mutationstyp	abhängig vom Mutationstyp	unklar	schlecht	unklar

Legende:
*nach [13]

5.2 Diagnostik

Neben der endoskopischen bzw. endosonographischen Diagnostik kommt der Computertomographie (CT) die größte Bedeutung für die Ausbreitungsdiagnostik, die Verlaufskontrolle und Nachsorge zu. PET-Untersuchungen können in Einzelfällen hilfreich sein, um das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie frühzeitig beurteilen oder zwischen benignen und malignen Veränderungen differenzieren zu können [1, 9]. Das Therapieansprechen mittels CT kann nach den sog. Choi-Kriterien ermittelt werden. Als Therapieansprechen gelten dabei eine Größenabnahme > 10% und/oder eine Dichteabnahme (HU) um $\geq 15\%$ [18].

Eine biopsische Sicherung kann ggfs. endoskopisch bzw. endosonographisch gesteuert erfolgen, sofern dies technisch möglich erscheint, ohne eine intraabdominelle Tumorzell dissemination zu riskieren [19]. GIST sind meist fragile und sehr gefäßreiche Tumoren, die von der Muscularis propria ausgehen und daher oft schwer endoskopisch zugänglich sind. Die Auswertung der SSG-AIO-XVIII Studie zeigte, dass eine transabdominale Biopsie nicht zu einer verschlechterten Prognose führte [20]. Eine perkutane Tumorpunktion sollte vor allem dann erwogen werden,

wenn differentialdiagnostisch andere Tumoren, z.B. ein Lymphom, in Betracht kommen oder aufgrund der Tumorgröße oder -ausbreitung eine neoadjuvante Therapie indiziert ist [21].

Die molekulargenetische Untersuchung zur Bestimmung des *KIT*- bzw. *PDGFRA*-Mutationsstatus ist heute bei GIST, bei denen eine medikamentöse Therapie indiziert ist, obligater Bestandteil der Initialdiagnostik [22].

Einen Überblick über die diagnostischen Verfahren gibt [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Zur Beurteilung der Organfunktionen (Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH)
Endoskopie, Endosonographie	Diagnostisch zur Klärung des Ausbreitungsmusters und histologischen Sicherung
Computertomographie Thorax, Abdomen, Becken mit Kontrastmittel	Erhebung intra-/extraabdomineller Tumormanifestationen Vor geplanter Resektion zu Gefäßdarstellung
PET-CT	In Einzelfällen zur Diagnosesicherung und Staging
Histologie	Bei inoperablen Tumoren vor Therapieeinleitung Bei operablen, bei unklaren Befunden, Cave intraabdominelle Tumordissemination
Molekulargenetik	<i>KIT</i> - bzw. <i>PDGFRA</i> -Mutationsstatus bei Erstdiagnose, im Krankheitsverlauf bei Therapieresistenzen

5.3 Klassifikation

Die aktuelle TNM Klassifikation [21] unterteilt GIST-Lokalisationen in die folgenden anatomischen Bezirke und Unterbezirke (ICD 10):

- Ösophagus (C15)
- Magen (C16)
- Dünndarm (C17)
 - Duodenum(C17.0)
 - Jejunum (C17.1)
 - Ileum(C17.2)
- Kolon (C18)
- Rektum (C20)
- Omentum (C48.1)
- Mesenterium (C48.1)

Die regionären Lymphknoten entsprechen der jeweiligen Lokalisation des Primärtumors, spielen aber wie bereits erwähnt bei den meisten GIST keine biologische Rolle.

Das Grading basiert auf der Mitosezahl:

- Niedrige Mitosezahl: 5 oder weniger pro 5 mm²
- Hohe Mitosezahl: über 5 pro 5 mm²

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [23]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 4](#), die Stadieneinteilung in [Tabelle 5](#) und [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: TNM Klassifikation -gastrointestinale Stromatumoren [21]

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor 2-5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm aber ≤ 10 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor > 10 cm in größter Ausdehnung
N	Regionale Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Regionäre Lymphknoten sind bei GIST selten. Fälle, bei denen der Lymphknotenstatus weder klinisch noch pathologisch bestimmt wird, können als N0 anstatt Nx der pNX klassifiziert werden. Die Sinnhaftigkeit einer derartigen Klassifikation ist allerdings fraglich.

Tabelle 5: klinische Stadieneinteilung nach UICC: GIST des Magens [21]

Stadium	T	N	M	Mitoserate
Ia	T1, T2	N0	M0	niedrig
Ib	T3	N0	M0	niedrig
II	T1, T2	N0	M0	hoch
	T4	N0	M0	niedrig
IIIa	T3	N0	M0	hoch
IIIb	T4	N0	M0	hoch
IV	jedes T	N1	M0	jede
	Jedes T	Jedes N	M1	jede

Die Kriterien für die Stadien des Magen-GIST können auf primäre solitäre GIST des Omentum angewendet werden, auch wenn es hierfür keine gesicherte Evidenz gibt.

Tabelle 6: klinische Stadieneinteilung nach UICC: GIST des Dünndarms [21]

Stadium	T	N	M	Mitoserate
I	T1, T2	N0	M0	niedrig
II	T3	N0	M0	niedrig
IIIa	T1	N0	M0	hoch
	T4	N0	M0	niedrig
IIIb	T2, T3, T4	N0	M0	hoch
IV	jedes T	N1	M0	jede
	Jedes T	Jedes N	M1	jede

Die Kriterien für die Stadien des Dünndarm-GIST können auf GIST in selteneren Lokalisationen wie Ösophagus, Kolon, Rektum und Mesenterium angewendet werden.

5.4 Prognostische Faktoren

Als klinisch bedeutsame Prognosefaktoren gelten die Mitoserate, die Tumorgröße und die Primärtumorlokalisation. Zur Abschätzung einer eventuellen Metastasierungswahrscheinlichkeit werden verschiedene Risikokategorien unterschieden, die in [Tabelle 7](#) zusammengefasst sind. Hierbei ist es allerdings anhand der genannten Prognoseparameter nicht möglich, das Risiko einer Metastasierung völlig auszuschließen. Die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von Patienten mit operiertem Primärtumor in der Zeit vor Einführung von Imatinib beträgt ca. 50%, bei Patienten mit einer Tumorgröße > 10 cm ca. 20-35%. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt derzeit ca. 60 Monate, die 5-Jahresüberlebensrate ca. 45%.

Problematisch bleibt, dass in den bisherigen Risikoklassifikationen die Zahl der Mitosen dichotomisiert angewendet wird, (z.B. < oder ≥ 5 Mitosen), was die biologische Realität nicht komplett abbildet. Die Klassifikation von Joensuu verwendet sogenannte Konturmaps, bei der Tumorgröße und Mitosezahl als kontinuierliche Variablen angewendet werden [24]. Diese Einteilung gilt heutzutage als die den klinischen Bedürfnissen am nächsten kommende, häufiger verwendet wird allerdings nach wie vor die Klassifikation von Miettinen und Lasota aus [25]. Es besteht generell Einigkeit darüber, dass Mitosen statt in 50 HPF nur noch in 5 mm² ausgezählt werden (was derzeit bei modernen Mikroskopen etwa 18 bis 20 HPF entspricht) [22].

Der *KIT*-Genotyp stellt sowohl einen prognostischen als auch einen prädiktiven Parameter dar. So weisen Patienten mit einer *KIT*-Exon 11-Deletion ein höheres Rezidivrisiko auf als solche mit Exon 11-Insertion oder -Punktmutation, *PDGFRA*-Mutation oder Wildtyp [26]. Die prognostische Relevanz von *KIT* Exon 9-Mutationen wird kontrovers diskutiert, da diese fast ausschließlich außerhalb des Magens auftritt und die Biologie der intestinalen GIST zumeist aggressiver als die der gastralen GIST ist.

Bei Patienten, bei denen eine intraperitoneale Tumorblutung, -ruptur oder -verletzung auftritt, kommt es fast immer zur Entwicklung peritonealer Metastasen [27].

Tabelle 7: Risikoklassifikation primärer GIST aufgrund der Mitosezahl, der Tumorgröße sowie der anatomischen Lokalisation (Armed Forces Institute of Pathology (AFIP))[25]

Mitosezahl	Grösse (cm)	Progressions-/Rezidivrisiko							
		Magen	%	Duodenum	%	Dünndarm	%	Rektum	%
≤ 5 pro 50 HPF*	≤ 2	kein Risiko	0	kein Risiko	0	kein Risiko	0	kein Risiko	0
	>2 ≤ 5	sehr gering	1,9	gering	8,3	gering	4,3	gering	8,5
	> 5 ≤ 10	gering	3,6	hoch	34	moderat	24	hoch	57
	> 10	moderat	12	hoch	hoch	52	hoch		
> 5 pro 50 HPF*	≤ 2	kein Risiko**	0**	k.A. (hoch)	k.A.	hoch	50	hoch	54
	>2 ≤ 5	moderat	16	hoch	50	hoch	73	hoch	52
	> 5 ≤ 10	hoch	55	hoch	86	hoch	85	hoch	71
	> 10	hoch	86	hoch		hoch	90	hoch	

Legende:

HPF = High Power Field (Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Mikroskop; k.A.: keine Angabe aufgrund weniger Daten;

*derzeit gängige Auszählung der Mitosen erfolgt nunmehr in 5 mm" (entspricht je nach Mikroskop etwa 18-20 HPF);

**sehr kleine Fallzahlen

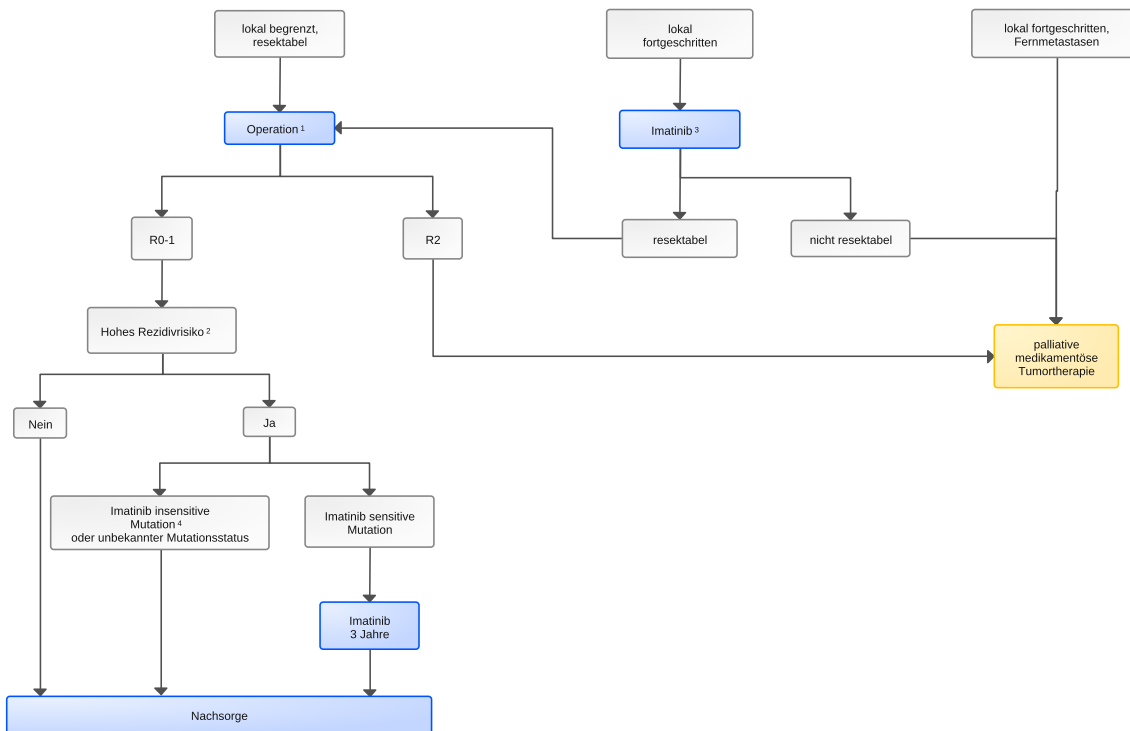
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Eine optimale Behandlungsstrategie für gastrointestinale Stromatumoren erfordert die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche bereits bei Diagnosestellung. Sie hat zwei Ziele: die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium, Prognosefaktoren wie Histologie, Mitoserate Grading, Größe und Lokalisation sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt.

Der Therapie - Algorithmus ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Therapie-Algorithmus



Legende:

¹ bei GIST des Magens < 2 cm „watch&wait“ erwägen;

² siehe [Tabelle 7](#);

³ bei Imatinib sensitiven Mutationen;

⁴ c-KIT/PDGFR-A Wildtyp; PDGFRA D842V Mutation

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Therapiefreie Verlaufsbeobachtung

Kleine GIST des Magens (< 2 cm) sind - nach Resektion - mit einer sehr geringen Rezidivrate assoziiert, so dass diese im Einzelfall (z.B. Alter, Komorbiditäten, perioperative Risiken) nach Diskussion mit dem Patienten zunächst auch verlaufskontrolliert werden können, sofern die Größe 2 cm nicht übersteigt und bei den endoskopischen/endosonographischen Kontrollen (zunächst 3-6 monatlich) kein nennenswertes Tumorwachstum festgestellt wird. Kleine GIST anderer Lokalisation (insbesondere des Rektums) weisen ein deutlich höheres Progressions-/Metastasierungsrisiko auf und sollten regelhaft primär chirurgisch behandelt werden.

6.2.2 Chirurgische Therapie

6.2.2.1 Primärtumoroperation

Sofern der Primärtumor initial resektabel erscheint, ist eine primäre Resektion indiziert. Üblicherweise erfolgt diese bei gastralen GIST in Form einer Keilresektion (wedge resection), sofern technisch möglich unter Mitnahme eines Sicherheitsaums von 1-2 cm. Im Bedarfsfall erfolgen eine Segmentresektion (Dünn-/Dickdarm) oder eine ‚en bloc‘-Resektion (z.B. Omentum). Eine Lymphadenektomie ist aufgrund der Seltenheit von Lymphknotenmetastasen nicht regelhaft erforderlich. Wenn eine primäre R0-Resektion nicht möglich erscheint oder eine mutilierende

Operation erfordert, ist zunächst eine präoperative (neoadjuvante) Therapie mit Imatinib indiziert (siehe Kapitel 6.2.4.1) [19, 21].

6.2.2.2 Metastasen Chirurgie

Daten prospektiver Studien zur Metastasenresektion liegen nicht vor. Einige, aber nicht alle retrospektiven Analysen zeigten eine günstigere Prognose von Patienten, bei denen - meist nach Imatinib-Vorbehandlung und Therapieansprechen - eine sekundäre Resektion erfolgte. Es ist bislang jedoch unklar, ob die günstigeren Überlebensdaten der operierten Patienten auf die Resektion oder die Patientenselektion zurückzuführen sind. Die zur Klärung dieser Frage aufgelegte prospektive Studie musste leider wegen geringer Rekrutierung eingestellt werden [28].

Sofern eine vollständige Tumor-/Metastasenresektion möglich erscheint und erwogen wird, sollte diese in der Phase des Therapieansprechens (partielle Remission oder stabile Erkrankung) erfolgen. Bereits bei limitierter Tumorprogression unter laufender medikamentöser Therapie verschlechtert sich die Prognose; bei generalisierter Progression ist eine Operation aufgrund der ungünstigen Prognose außer zur Kontrolle von Komplikationen nicht indiziert. Eine Fortsetzung der medikamentösen Therapie ist auch bei vollständiger Entfernung von Metastasen zwingend erforderlich [29].

6.2.2.3 Sekundäre Tumor-/Metastasenresektionen nach Imatinib-Induktionstherapie

Durch prospektive, randomisierte Studien wurde bislang nicht nachgewiesen, dass die Resektion residueller uni-/oligolokulärer Tumormanifestationen nach einer Imatinib-Induktionstherapie prognostisch vorteilhaft ist. Retrospektive Analysen verschiedener Institutionen deuten jedoch darauf hin, dass sekundäre Resektionen dann mit einer besseren Prognose assoziiert sind, wenn sie bei Patienten mit Tumoransprechen (Tumorverkleinerung oder -stillstand), ggfs. auch noch bei fokaler Progression durchgeführt werden und eine R0 erreicht werden kann [30, 31, 32]. Bei multifokaler Progression und/oder antizipierbarer R2-Resektion ist eine elektive Tumorsektion üblicherweise nicht indiziert.

6.2.3 Strahlentherapie

Es liegen keine aussagekräftigen Daten zur Strahlentherapie von GIST vor. Mögliche palliative Indikationen sind selten auftretende Knochenmetastasen oder irresektable Tumoren ungünstiger Lokalisation (z.B. Rektum, Ösophagus) mit Refraktärität auf eine medikamentöse Therapie.

6.2.4 Medikamentöse Therapie

6.2.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie (mit Imatinib)

Sofern aufgrund der Primärtumorgroße oder -lokalisierung eine komplette Tumorsektion fraglich oder eine mutilierende Operation erforderlich erscheint, sollte zunächst eine präoperative/neoadjuvante Therapie mit Imatinib zur Tumorverkleinerung durchgeführt werden. Die Kenntnis des *KIT*/*PDGFRA*-Genotyps als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen auf Imatinib kann in diesen Fällen therapiebestimmend sein, weshalb eine Mutationsanalyse unbedingt durchgeführt werden sollte. Im Falle einer *PDGFRA*-D842V-Mutation, die zu einer Imatinibresistenz führt, ist keine neoadjuvante Therapie indiziert; dies gilt ebenso für *KIT*-Wildtyp-Tumoren, da hier keine Tumorverkleinerung zu erwarten ist.

Eine Evaluation der Resektabilität erfolgt bei laufender Imatinib-Therapie in ca. 3-4 monatlichen Intervallen. Bei Erreichen einer Remission wird die Tumorsektion (s.o.) angeschlossen (meist innerhalb von 6-12 Monaten).

6.2.4.2 Adjuvante Therapie (mit Imatinib)

Der Stellenwert einer adjuvanten Therapie mit Imatinib wurde in drei randomisierten Studien untersucht. Erste Ergebnisse zeigte eine doppelt-blinde, placebo-kontrollierte amerikanische Phase III- Studie (ACOSOG Z9001) mit 713 Patienten. Patienten mit einem vollständig entfernten, *KIT*-positiven GIST von mindestens 3 cm Größe konnten eingeschlossen werden, die Mito-sezahl blieb unberücksichtigt. Die Therapiedauer betrug 1 Jahr. Erste Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) unter einer Imatinib-Behandlung über ein Jahr im Vergleich zu Placebo (98% vs. 83%, $p < 0,0001$). Die Studie wurde aufgrund ihres eindeutigen Ergebnisses vorzeitig abgebrochen. Retrospektiv konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit hohem Risiko profitierten: im 2-Jahres Follow-up betrug das rezidivfreie Überleben bei hohem Risiko 77 % vs. 41 % ($p < 0,0001$), bei intermediärem Risiko 98 % vs. 76 % ($p = 0,05$) und bei niedrigem Risiko unter Imatinib und Placebo gleichermaßen 98 % ($p = 0,92$). Aufgrund dieser Daten erfolgte durch die amerikanischen Behörden im Dezember 2008 die Zulassung für Imatinib in adjuvanter Indikation [33].

Die Zulassung für die adjuvante Therapie mit Imatinib in Europa durch die EMA erfolgte im April 2009. Im Unterschied zum US-amerikanischen Label, welches keine Spezifizierung hinsichtlich der zu behandelnden Patienten enthält, präzisiert die EMA die Zulassung für Patienten „mit signifikantem Rezidivrisiko“. Patienten mit einem niedrigen Rückfallrisiko sollten nicht adjuvant behandelt werden.

In der skandinavisch-deutschen Studie SSGXVIII wurden insgesamt 400 Patienten mit hohem Rückfallrisiko untersucht. Es wurde eine Behandlungsdauer von 1 Jahr mit einer Dauer von 3 Jahren verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens mit einer Behandlung über 36 Monate im Vergleich zu 12 Monaten. Konkret lebten im 36-Monatsarm nach 5 Jahren noch 65,6% der Patienten ohne Rezidiv im Vergleich zu 47,9% im 12-Monatsarm (HR: 0,46; $p < 0,001$). Von besonderer Bedeutung ist das Ergebnis der Analyse des Gesamtüberlebens. Der Vorteil für die längere Behandlungsdauer erreichte sogar hier Signifikanz. So lebten nach 5 Jahren noch 92% der Patienten im 3-Jahresarm gegenüber 81,7% im 1-Jahresarm (HR: 0,45; $p = 0,02$). Die aktualisierten Ergebnisse mit einer medianen follow-up Dauer von 7,5 Jahren zeigen sowohl für das rückfallfreie als auch für das Gesamtüberleben weiterhin einen signifikanten Vorteil für die 3-jährige Behandlungsdauer [34].

Bei der dritten randomisierten Studie handelt es sich um eine Phase III Intergroup-Studie der EORTC mit 900 Patienten. Die Randomisierung erfolgte in einen Therapiearm mit Imatinib 400 mg/Tag über 2 Jahre vs. einen Beobachtungsarm. Eingeschlossen wurden Patienten mit intermediärem und mit hohem Rezidivrisiko gemäß den Konsensus-Kriterien. Der primäre Endpunkt war das „Imatinib failure-free survival“, also die Zeit bis zur Progression unter erneuter Imatinibbehandlung nach Eintreten eines Rezidivs trotz oder ohne adjuvante Therapie. Hier ergab sich für die Gruppe mit hohem Rückfallrisiko ein Trend, der jedoch keine Signifikanz erreichte. Für den sekundären Endpunkt „relapse-free survival“ war der Unterschied indes hoch signifikant ($p < 0,0001$) [35].

Die Frage der optimalen Behandlungsdauer ist nicht abschließend geklärt. Die aktuell laufende SSG XXII-Studie untersucht bei Hochrisikopatienten, ob nach 3-jähriger Therapie zwei weitere Jahre einen Vorteil gegenüber keiner weiteren Therapie ergeben

Die Mutationsanalyse in Bezug auf eine *KIT*- oder *PDGFRA*- Mutation ist inzwischen elementarer Bestandteil der Therapieentscheidung in der adjuvanten Situation. Zum einen stellt der Mutati-

onsstatus einen prognostischen Faktor dar, zum anderen sprechen nicht alle Mutationen gleich gut auf Imatinib an. Vor Beginn einer adjuvanten Therapie muss daher in jedem Falle die Bestimmung des Mutationsstatus in einem erfahrenen Labor erfolgen.

Die beste Dosierung von Imatinib in der Adjuvanz bei Patienten mit einer *KIT* Exon 9-Mutation bleibt ungeklärt. Berücksichtigt man, dass eine höhere Dosierung von 800 mg/Tag die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Dosierung von 400 mg/Tag bei Patienten mit metastasiertem GIST etwa verdreifacht, würde dies auch für eine höhere Imatinib-Dosis in der adjuvanten Situation sprechen. Nach Ansicht vieler Experten profitieren Patienten mit einer Exon 9-Mutation von einer höheren Dosierung, allerdings wurde dies bisher nicht in randomisierten Studien untersucht.

Patienten mit einer D842V Mutation im Exon 18 von *PDGFRA* sollten unabhängig vom Rezidivrisiko grundsätzlich nicht adjuvant behandelt werden. Dieser Genotyp spricht weder in vitro noch in vivo auf Imatinib an und zeichnet sich zudem durch einen meist eher indolenten Verlauf aus. Patienten mit anderen Mutationen in *PDGFRA* erhalten eine adjuvante Therapie gemäß ihrem Rezidivrisiko.

Bei den Wild-Typ GIST handelt es sich um eine heterogene Subgruppe ohne Nachweis einer aktivierenden Mutation in *KIT* oder *PDGFRA*. In der SSGXVIII-Studie erwies sich bei kleiner Fallzahl keiner der Therapiearme als überlegen. Bei Nachweis einer SDH-Defizienz oder einer Assoziation mit einer Neurofibromatose Typ 1 ist ein Effekt von Imatinib nicht zu erwarten. Bei Patienten mit „Wild-Typ GIST“, die nicht in diese Altersgruppe fallen, sollte immer eine ergänzende referenzpathologische Untersuchung erfolgen, um technische Fehler der Molekularpathologie auszuschließen.

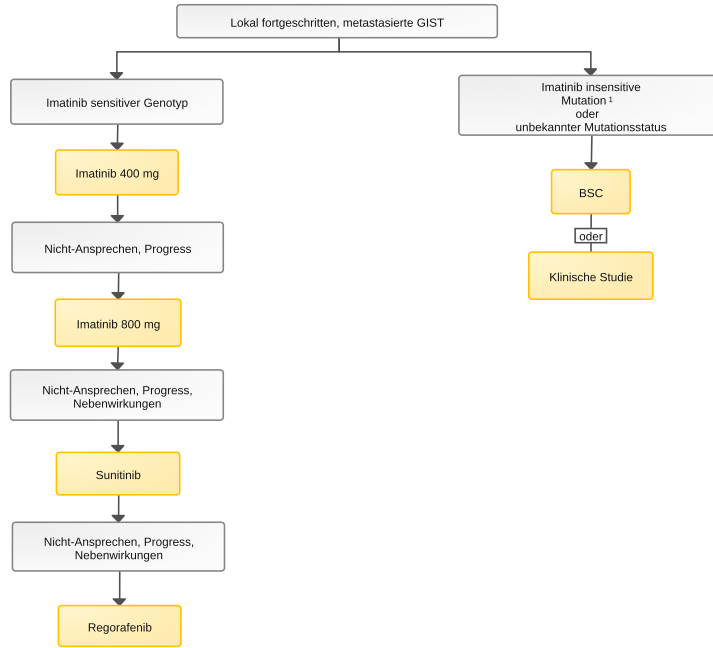
6.2.4.3 Additive Imatinib-Therapie nach Metastasektomie

Nach Metastasektomie sind Tumorprogressionen/Rezidive bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb weniger Monate zu erwarten, sofern sich keine medikamentöse Therapie anschließt. Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte eine Imatinib-Therapie daher auch nach Metastasektomie durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Patienten, die eine präoperative Imatinib-Therapie erhalten haben und hierunter keine (oligotope/generalisierte) Tumorprogression aufwiesen. Die optimale Dauer dieser Therapie ist nicht bekannt. Üblicherweise wird die Imatinib-Therapie bis zum Nachweis einer Progression fortgesetzt.

6.2.4.4 Metastasierte GIST

Eine medikamentöse Therapie ist bei fortgeschrittenen GIST Therapie der ersten Wahl, siehe [Abbildung 6](#)

Abbildung 6: medikamentöse Therapie



Legende:

¹KIT/PDGFR-A Wildtyp; PDGFRA D842V Mutation

6.2.4.4.1 Erstlinientherapie mit Imatinib

Die initiale Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib ist die Therapie der Wahl für Patienten mit metastasiertem GIST [36, 37, 38]. In den ersten großen Studien mit Imatinib wurden für Patienten mit metastasiertem/irresektablem GIST mediane Gesamtüberlebenszeiten von ca. 52 Monaten berichtet. In Abhängigkeit vom Genotyp wurden mediane Überlebenszeiten von 66 Monaten für Tumoren mit *KIT* Exon 11-Mutation, von 38 Monaten für GIST mit *KIT* Exon 9-Mutation und von 40 Monaten für Tumoren mit *KIT/PDGFR*A-Wildtyp beobachtet. Die 9-/10-Jahresüberlebensraten werden mit 35/23% angegeben. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der SWOG S0033 Studie 25 Monate für GIST mit *KIT* Exon 11-Mutation, 17 Monate für solche mit *KIT*-Exon 9-Mutation sowie 13 Monate für Imatinib-behandelte Patienten mit *KIT/PDGFR*A-Wildtyp GIST [39].

Die mit Imatinib erreichbare Rate objektiver Remissionen (nach RECIST) beträgt ca. 50-60% und die Rate prognostisch gleichwertiger Tumorstabilisierungen liegt bei ca. 30%. Für Patienten mit *KIT* Exon 11-Aberrationen beträgt die Ansprechrate mit einer Imatinib-Dosierung von 400 mg/Tag ca. 70-90%. Eine initial höhere Imatinibdosis führt bei dieser Patientengruppe weder zu signifikant höheren Ansprechraten noch zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Demgegenüber beträgt die Ansprechrate bei Patienten mit *KIT* Exon 9-Mutation bei 400 mg Imatinib/Tag nur ca. 20% versus 50-65% bei einer Dosierung von 800 mg/Tag. Auch das progressionsfreie Überleben wird bei Patienten mit *KIT* Exon 9-Mutation durch eine höhere Imatinib-Dosis verbessert (400 mg: 6 Monate; 800 mg: 19 Monate; $p=0,017$); für das Gesamtüberleben fand sich eine wohl aufgrund des cross-overs nicht signifikante Risikoreduktion von 31% für höher dosiertes Imatinib.

Das Therapieansprechen von Patienten mit *KIT/PDGFR*A-Wildtyp wird in älteren Studien sehr divergent berichtet. In der B222 Phase II-Studie betrug die PR Rate 0% und die SD-Rate 33% [40]. In der ‚North American Intergroup‘ Studie zu Imatinib wird eine PR Rate von 33% und eine SD-Rate von 28% berichtet [41]. Mehrheitlich dürfte es sich bei der Gruppe der Patienten mit *KIT/PDGFR*A-Wildtyp-GIST um solche mit SDH-defizienten GIST, seltener um *NF1*- oder

BRAF-mutierte Tumoren handeln. Ein objektives Ansprechen auf Imatinib ist bei SDH-defizienten GIST nur bei 2- 8% zu erwarten [39], dürfte aber für Sunitinib und Regorafenib etwas häufiger sein.

Die empfohlenen Dosierungen sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

Tabelle 8: Imatinib-Dosierung bei Erstlinientherapie metastasierter GIST in Abhängigkeit vom primären KIT/PDGFRΑ-Genotyp

Genotyp / Genotypische Aberrationen bei Initialtherapie	Imatinib-Dosis pro Tag
<i>KIT</i> Exon 11, 13, 17	400 mg
<i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> -Wildtyp*	400 mg
<i>KIT</i> Exon 9	800 mg
<i>PDGFRA</i> Exon 12, 14	400 mg
<i>PDGFRA</i> Exon 18 (D842V)-Mutation	Imatinib resistent

Legende:

*meist SDH-defiziente GIST mit sehr geringer Ansprechrare auf Imatinib (2-8%)

6.2.4.4.2 Therapiedauer mit Imatinib

Die Ergebnisse der französischen BFR14-Studie [42] haben gezeigt, dass ein Absetzen der Imatinib-Therapie auch nach mehrjähriger Behandlungsdauer bei Patienten mit fortgeschrittenem, stabilen GIST, selbst bei solchen mit CR/NED, in relativer kurzer Zeit von einer Progression gefolgt ist. Nach 3-jähriger Therapie betragen die 2-Jahres-PFS-Raten 16% nach Absetzen von Imatinib bzw. 80% für die fortgesetzte Therapie. Selbst nach 5 Jahren betrug die Progressions-/ Rezidivrate nach Absetzen von Imatinib noch 45%. Von den Patienten mit CR bzw. PR zum Zeitpunkt des Imatinibstops erreichten nur 41% bzw. 56% erneut eine CR bzw. PR als bestes Therapieansprechen nach Wiederbeginn von Imatinib. Demnach sollte die Therapie auch nach mehrjähriger Behandlungsdauer möglichst nicht längerfristig unterbrochen oder beendet werden.

6.2.4.4.3 Imatinib-Resistenz

Eine primäre Imatinib-Resistenz ist bei ca. 10% der GIST-Patienten zu beobachten [43]. Diese ist durch eine Tumorprogression in den ersten 3-6 Therapiemonaten definiert. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte die Expertise eines Sarkom-/GIST-Zentrums zur Verifikation der histopathologischen Diagnose sowie zum Ausschluß einer möglichen therapieassoziierten Pseudoprogression hinzugezogen werden.

Eine primäre Resistenz kann bei allen Genotypen auftreten, wird aber meist bei *KIT* / *PDGFRA*-Wildtyp, *KIT* Exon 9-Mutation und *PDGFRA*-D842V-Mutation beobachtet.

Bei ca. 40-50% der Patienten ist im Mittel nach 2 Jahren eine Tumorprogression, d. h. eine sekundäre Imatinib-Resistenz, zu beobachten. In etwa der Hälfte der Fälle manifestiert sich diese zunächst in Form von neu auftretenden, hyperdensen „Knoten“ innerhalb bestehender, meist hypodensere Metastasen („nodule in a mass“). Eine weitere Progression nach konventionellen Kriterien wird dann in der Folge meist nach ca. 5 Monaten beobachtet. Bei etwa 50-80% der Fälle sind sekundäre Mutationen nachweisbar, die meist die ATP-Bindungsdomäne (Exon 13/14) oder die Kinasedomäne (Exon 17/18) betreffen. Sekundäre *KIT* Mutationen finden sich meist bei Tumoren mit primärer Exon 11 Mutation, weniger häufig bei primärer Exon 9 Mutation und kaum bei *KIT* / *PDGFRA*-Wildtyp. Mehrheitlich finden sich verschiedene sekundäre Mutationen in unterschiedlichen Metastasen, und bei etwa einem Drittel finden sich 2 verschiedene

sekundäre Mutationen innerhalb einer Metastase. Andere Mechanismen der Imatinib-Resistenz beinhalten eine *c-KIT*-Amplifikation, eine Deletion des Wildtyp-Allels, eine IGF-1R-Amplifikation oder Veränderungen in nachgeschalteten Signaltransduktionswegen.

Auch eine pharmakokinetische Resistenz sollte erwogen werden. Als Beispiele gelten die verringerte Bindungsaffinität von Imatinib bei *KIT*-Exon 9 Mutationen, bei verschiedenen sekundären Mutationen (v.a. der Kinasedomäne), bei *KIT*-Genamplifikation sowie bei Komedikationen (via CYP3A4), die zu Veränderungen der Imatinib-Plasmaspiegel führen können. Niedrige Plasmaspiegel sind mit signifikant geringeren progressionsfreien Zeiten assoziiert als höhere Imatinib-Spiegel. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Überprüfung der Patienten-Compliance.

Bei Nachweis einer Tumorprogression unter laufender Therapie mit Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag sollte zunächst eine Dosiserhöhung von Imatinib auf 600-800 mg/Tag erwogen werden [44]. Bei etwa 30% der Patienten ist hierdurch eine Tumorstabilisierung für im Median 3-4 Monate, bei 10-20% der Patienten aber auch für lange Zeiträume erreichbar. Dies gilt insbesondere für Patienten mit *KIT*-Exon 9-Mutation. Bei Patienten mit Exon 11-Mutation betrug die Ansprech-/„clinical benefit“-Rate nach Dosiserhöhung ca. 7%. Eine Dosisescalation kann auch sinnvoll nach ausgedehnter Magenresektion oder Gastrektomie sinnvoll sein, das hier häufig nur subtherapeutische Blutspiegel an Imatinib erreicht werden. Sofern eine Dosiserhöhung nicht zu einer erneuten Tumorstabilisierung führt oder wegen Intoleranz nicht längerfristig durchführbar ist, ist ein Therapiewechsel auf Sunitinib indiziert.

Sofern zum Zeitpunkt der Progression eine Tumorsektion oder eine Biopsie erfolgt, sollte eine erneute Mutationsanalyse erfolgen. Bei Nachweis einer sekundären *KIT* Mutation in Exon 13/14 ist Sunitinib die Zweitlinientherapie der Wahl; bei Nachweis einer sekundären *KIT* Mutation in Exon 17 wäre Regorafenib das Mittel der Wahl), sofern weitere nicht-resektable, progrediente Tumormanifestationen vorliegen. Im Fall einer Resektion einer umschriebenen, Imatinib-refraktären Tumorerkrankung kann ggfs auch die Fortsetzung der Imatinib-Therapie bis zur erneuten Progression eine sinnvolle Option darstellen.

6.2.4.4.4 PDGFRA-D842V Mutation

Patienten mit einer Mutation im Codon 842 (D842V) von *PDGFRA* sprechen auf keine der zugelassenen Therapien an und sollten daher auch nicht mit der für andere GIST verwendeten Therapiesequenzen behandelt werden. Die standardmäßig verfügbaren Substanzen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib sollten daher nicht eingesetzt werden.

Avapritinib ist ein hochpotenter *PDGFRA*-Inhibitor, der in einer Phase I Studie bei 56 Patienten mit einem inoperablen GIST und dem Vorliegen einer *PDGFRA*-D842V Mutation eine Remissionsrate von 84% und eine Clinical Benefit Rate von 96% erzielte. Das Medikament hat eine Break-Through-Designation erhalten und wird in Kürze im Rahmen eines Compassionate Use Programms in Deutschland verfügbar sein. Eine Zulassung wird für 2019 erwartet [45].

Eine aktuelle Phase III Studie untersucht die Wirkung des Tyrosinkinase-Inhibitors Crenolanib, der neben *PDGFRA*-alpha und beta auch FLT-3 hemmt (NCT02847429).

Wenn immer möglich, sollten Patienten mit dem Vorliegen einer *PDGFRA*-D842V Mutation im Rahmen von klinischen Studien behandelt und/oder an einem Sarkomzentrum vorgestellt werden.

6.2.4.4.5 Zweitlinientherapie mit Sunitinib

Sunitinib ist für die Zweitlinientherapie nach Imatinib-Versagen und für Patienten mit Imatinib-Intoleranz zugelassen [46, 47, 48]. In Phase I-III-Studien wurde seine Wirksamkeit bei Imatinib-refraktären GIST nachgewiesen. In einer placebokontrollierten Phase III-Studie fanden sich eine Tumorstabilisierungsrate von 58% sowie eine Remissionsrate von 7%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,8 Monate mit Sunitinib versus 1,6 Monate mit Placebo. Auch das Gesamtüberleben konnte durch Sunitinib trotz des „cross-over“-Designs signifikant verbessert werden. Das Therapieansprechen auf Sunitinib korreliert mit dem *KIT*-Mutationsstatus. So sind das progressionsfreie und das Gesamtüberleben signifikant höher bei Patienten mit (prä-Imatinib) Exon 9-Mutation und *KIT*-Wildtyp als bei *c-KIT* Exon 11-Mutation (PFS: 19 vs. 5 Monate; OS: 28 vs. 12 Monate). Sunitinib kann bei sekundären Mutationen in der ATP-Bindungsdomäne (*c-KIT* Exon 13/14) wirksam sein, während Imatinib hier üblicherweise keine Aktivität zeigt. Bei Sekundärmutationen in der Kinaseaktivierungsdomäne (Exons 17/18) ist Sunitinib in der Regel unwirksam, so dass die Option alternativer Behandlungsmethoden überprüft werden sollte.

Die in initialen Studien geprüfte und zugelassene Dosierung von Sunitinib beträgt 50 mg/Tag über 28 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Therapiepause. In einer Phase II-Studie wurde eine kontinuierliche Dosierung von 37,5 mg geprüft. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 34 Wochen, das Gesamtüberleben 107 Wochen, so dass diese Applikationsform für Patienten in Betracht kommt, bei denen 50 mg/Tag über 4 Wochen schlecht tolerabel sind.

6.2.4.4.6 Drittlinientherapie mit Regorafenib

Regorafenib ist als Drittlinientherapie nach Versagen von Imatinib und Sunitinib zugelassen. In der ‚GRID‘-Phase III Studie wurde Regorafenib mit Placebo/‘best supportive care‘ verglichen, wobei ein ‚cross-over‘ auf Regorafenib bei Progression unter Placebo vorgesehen war. Ähnlich wie für Sunitinib findet sich auch für Regorafenib eine geringe Rate objektiver Remission in Höhe von nur 4,5%. Das mediane PFS betrug 4 Monate länger als bei Placebo (4,8 vs. 0,9 Monate); Überlebensvorteile waren vermtl. infolge des cross-over nicht erkennbar. Regorafenib zeigte Wirksamkeit bei Patienten mit primärer *KIT*-Exon 11 oder Exon 9-Mutation sowie bei *KIT/PDGFR*A-Wildtyp (SDH defizienten) GIST und bei bestimmten sekundären *KIT* Exon 17-Mutationen [49].

Die Standarddosierung beträgt 160 mg/Tag über 3 Wochen, gefolgt von 1 Woche Pause. Vergleichbar mit Sunitinib gilt auch für Regorafenib, dass eine personalisierte, toxisitätsadaptierte Dosierung und Therapie anzustreben ist

6.2.4.5 Therapie nach Versagen von Imatinib/Sunitinib/Regorafenib

Sofern spätestens zu diesem Zeitpunkt keine Studienoptionen verfügbar sind, sollte eine Therapie mit einem Kinaseinhibitor fortgesetzt werden, um ein Tumor-‚Flare‘ nach Absetzen der Kinaseinhibition zu vermeiden. In Betracht kommen hier vorrangig Imatinib und Pazopanib.

In einer retrospektiven Studie an 176 Imatinib- und Sunitinib-refraktären Patienten wurde entweder mittels ‚best-supportive care‘ (BSC) oder mit BSC + Imatinib weiterbehandelt. Nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen betrug das mediane Überleben der mit ‚best supportive care‘ (BSC) behandelten Patienten 2,3 Monate versus 9,9 Monate der mit Imatinib behandelten Patienten. In der Viertlinientherapie betrug das mediane Überleben 1,6 Monate mit BSC und 7,4 Monate mit einer Imatinib-Behandlung [50].

In einer 2013 publizierten prospektiven, randomisierten koreanischen Studie (RIGHT) an 81 Patienten wurde diese Strategie überprüft. Die Krankheitskontrollraten nach 3 Monaten betrugen 32% vs. 5% für die Imatinib- vs. BSC behandelten Patienten ($p=0,003$). Das Gesamtüberleben betrug ca. 8 Monate, wobei fast alle Patienten nach Progression im BSC-Arm anschließend Imatinib erhielten, so dass ein Gesamtüberlebensvorteil nicht zu erwarten bzw. beurteilbar war [51].

In einer neueren Studie (PAZOGIST) wurden 81 Patienten mit Refraktärität auf 2 bzw. 3 der zugelassenen TKI randomisiert auf eine Behandlung mit best supportive care (BSC) ($n=41$) oder Pazopanib plus BSC (P+BSC; $n=40$). Die PFS-Raten nach 4 Monaten betrugen 45,2% für P+BSC vs. 17,6% für BSC ($p=0,03$). Patienten mit Progression unter BSC erhielten anschließend Pazopanib [52].

Diese Ergebnisse zeigen eine Wirksamkeit von Pazopanib bei fortgeschrittenen GIST Patienten. Ob die erzielten Resultate besser sind – auch hinsichtlich der Verträglichkeit/Toxizität – als eine Wiederaufnahme von Imatinib bleibt unklar.

6.2.5 Lokoregionale Verfahren bei uni-/oligolokulärer Progression

Im Fall uni- oder oligolokulärer Progressionen vor allem bei symptomatischen GIST können zusätzliche lokoregionale Behandlungsverfahren erwogen werden. In Betracht kommen z.B. Resektionen, RFA, TAE und/oder SIRT als diskutabile Therapieverfahren. Vorteilhaft kann sich dabei auch eine eventuelle Mutationsanalyse gewonnenen Tumormaterials zur gezielten medikamentösen Weiterbehandlung erweisen. Die Auswahl geeigneter Patienten kann nur im interdisziplinären Ansatz erfolgen.

6.2.6 Substanzen

6.2.6.1 Imatinib

Imatinib ist ein kompetitiver Inhibitor der ATP-Bindung an den Kinasedomänen des KIT- und PDGFRA-Rezeptors und führt somit zu einer Hemmung der Signaltransduktion dieser pathogenetisch maßgeblichen Tyrosinkinase. Imatinib ist zugelassen zur Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren sowie die adjuvante Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) sind Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Fatigue, Myalgie, Muskelkrämpfe, Hautrötung und Ödembildung. Diese sollten konsequent behandelt werden, um die Langzeitcompliance zu erhalten. Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie 10%, Thrombozytopenie 1%, Anämie 6%) treten seltener auf als bei Patienten mit einer CML. Bei bis zu 5% aller Patienten kommt es unter der Behandlung zu gastrointestinalen Blutungen.

6.2.6.2 Sunitinib

Sunitinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase KIT, PDGFR-A und -B, VEGFR-1,-2,-3, FLT3 und RET und zugelassen für die Behandlung nicht resezierbarer und/ oder metastasierter GIST nach einer Behandlung mit Imatinib.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Hypertonie, Erschöpfung sowie gastrointestinale Beschwerden (z. B. Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis) sowie das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms. Bei längerfristiger Multikinase-Inhibitor-

ren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten.

6.2.6.3 Regorafenib

Regorafenib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase VEGFR1-3, KIT, RET, TEK, RAF1, BRAF, PDGFRA und B und FGFR und als Drittlinietherapie fortgeschrittener GIST nach Versagen von Imatinib und Sunitinib zugelassen. Häufige Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Hypertonie. Nebenwirkungen treten im Median nach 14 Tagen auf und erfordern daher zu Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring (z. B. wöchentlich) und ggf. eine konsequente Dosisreduktion. Das Auftreten von Veränderungen der Leberwerte (ALT, AST, Bilirubin) sind häufig, schwere Leberfunktionsstörungen selten.

8 Nachsorge/Verlaufskontrollen

Nach kompletter Tumoresektion sollten klinische Kontrollen einschl. CT-Abdomen/Becken - abhängig vom Risiko - während der ersten 5 Jahre alle 3-6 Monate, anschließend einmal jährlich durchgeführt werden. Bei kleinen Tumoren (< 2 cm) können ggfs. längere Intervalle gewählt werden. Nach längerer rezidivfreier Zeit und bei niedrigem Rezidivrisiko können auch MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, um die abdominelle Strahlenexposition zu reduzieren. Abdomen-Sonographien werden nicht empfohlen, da die Sensitivität für peritoneale Metastasen zu gering ist. Regelmäßige endoskopische Nachsorgeuntersuchungen werden derzeit nicht mehr empfohlen, da die Lokalrezidivrate nach vollständiger Resektion sehr gering ist.

Zur Verlaufskontrolle bei bestehender Metastasierung werden üblicherweise Intervalle von ca. 3-4 Monaten gewählt. Auch hier sind CT-Abdomen/Becken-Untersuchungen die Methode der Wahl, vor allem zur Detektion peritonealer Metastasen und zur Verlaufskontrolle hepatischer Metastasen auch mittels Dichtemessung [22].

9 Literatur

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL: Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 14. September 2013;382(9896):973-83. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60106-3
2. Sonderauswertung der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Methodik siehe GEKID-Atlas: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Lübeck, 2017. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>. Falldefinition: ICD-O3: Morphologiecodes 8936/1 und 8936/9. Länder im Pool: SH, NI, HB, RegBez Münster, BY, BB, MV, SN, TH.
3. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, et al.: Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. BMC Public Health. 12 2018;18(1):235. DOI:10.1186/s12889-018-5131-4
4. Mazzola P, Spitale A, Banfi S et al.: Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. Histol Histopathol. 2008;23(11):1379-86. DOI:10.14670/HH-23.1379
5. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D et al.: Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. PLoS ONE. 2011;6(8):e20294. DOI:10.1371/journal.pone.0020294
6. Tumorregister München. Überleben GIST: Gastroint. Stromatumor [Internet]. 2018 [aktualisiert 22.08.2018]. Abrufbar von: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/shgistg-gist-gastroint.-stromatumor-survival>.

7. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al.: Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* Februar 2016;40:39–46. DOI:10.1016/j.canep.2015.10.031
8. Tran T, Davila JA, El-Serag HB: The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* Januar 2005;100(1):162–8. PMID:15654796
9. Quek R, George S: Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am.* Februar 2009;23(1):69–78, viii. DOI:10.1016/j.hoc.2008.11.006
10. Schildhaus H-U, Merkelbach-Bruse S, Büttner R et al.: Pathology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Der Radiologe.* Dezember 2009;49(12):1104–8. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00117-009-1850-y>
11. Huss S, Künstlinger H, Wardelmann E et al.: A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Mod Pathol.* Juli 2013;26(7):1004–12. <https://www.nature.com/articles/modpathol201347>
12. Huss S, Pasternack H, Ihle MA et al.: Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol.* April 2017;62:206–14. DOI:10.1016/j.humpath.2017.01.005
13. Agarwal R, Robson M: Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.* Februar 2009;23(1):1–13, vii. DOI:10.1016/j.hoc.2008.12.003 DOI:10.1016/j.hoc.2008.12.003
14. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F et al.: Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer.* 20. Dezember 2007;7:230. DOI:10.1186/1471-2407-7-230
15. Agaimy A, Dirnhofer S, Wünsch PH et al.: Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the proximal stomach are caused by different somatic KIT mutations suggesting a field effect. *Am J Surg Pathol.* Oktober 2008;32(10):1553–9. DOI:10.1097/PAS.0b013e31817587ea
16. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F et al.: Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* Januar 2007;31(1):113–20. DOI:10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0
17. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al.: High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* Dezember 2006;37(12):1527–35. DOI:10.1016/j.humpath.2006.07.002
18. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al.: 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.* 1. Mai 2007;25(13):1753–9. DOI:10.1200/JCO.2006.07.3049
19. Chaudhry UI, DeMatteo RP: Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.* Februar 2009;23(1):79–96, viii. DOI:10.1016/j.hoc.2009.01.001
20. Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K et al.: Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer.* 2016;59:128–33. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.021

21. Langer C, Schüler P, Becker H, Liersch T: [Gastrointestinal stromal tumors from the surgical point of view. Laparoscopic therapy]. *Chirurg*. Juli 2008;79(7):644-9. DOI:10.1007/s00104-008-1528-4
22. Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up | ESMO [Internet]. [zitiert 14. April 2019]. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours>
23. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8-Auflage Aufl. Wiley VCH Verlag GmbH; 2017. <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klas-sifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>
24. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al.: Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. März 2012;13(3):265-74. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70299-6:
25. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. Mai 2006;23(2):70-83. DOI:10.1053/j.semdp.2006.09.001
26. Lasota J, Miettinen M: KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol*. Mai 2006;23(2):91-102. DOI:10.1053/j.semdp.2006.08.006
27. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al.: Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. Dezember 2010;97(12):1854-9. DOI:10.1002/bjs.7222
28. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al.: 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*. 1. Januar 2009;99(1):42-7. DOI:10.1002/jso.21160
29. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al.: Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. April 2014;40(4):412-9. DOI:10.1016/j.ejso.2013.12.020
30. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M et al.: Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer*. 1. November 2005;117(2):316-25. DOI:10.1002/ijc.21164|
31. Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al.: Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg*. März 2007;245(3):341-6. DOI:10.1097/01.sla.0000242710.36384.1b
32. Raut CP, Posner M, Desai J et al.: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 20. Mai 2006;24(15):2325-31. DOI:10.1200/JCO.2005.05.3439
33. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 28. März 2009;373(9669):1097-104. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60500-6
34. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al.: One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 28. März 2012;307(12):1265-72. DOI:10.1001/jama.2012.347
35. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A et al.: Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:Abstract 10500. DOI:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10500

36. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 25. Oktober 2004;364(9440):1127-34. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17098-0
37. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD 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*. 1. Februar 2008;26(4):626-32. DOI:10.1200/JCO.2007.13.4452
38. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST): Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 1. März 2010;28(7):1247-53. DOI:10.1200/JCO.2009.24.2099
39. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD et al.: Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol*. 1. Juli 2017;3(7):944-52. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6728
40. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 1. Dezember 2003;21(23):4342-9. DOI:10.1200/JCO.2003.04.190
41. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al.: Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 20. November 2008;26(33):5360-7. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4284
42. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al.: Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Oktober 2010;11(10):942-9. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70222-9
43. Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC: Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res*. 15. Dezember 2009;15(24):7510-8. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0190
44. Gronchi A, Blay J-Y, Trent JC: The role of high-dose imatinib in the management of patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*. 15. April 2010;116(8):1847-58. DOI:10.1002/cncr.24944
45. Davio K: Avapritinib Could Deliver Precision Medicine to Patients with GIST, Says Heinrich. 2018 CTOS Annual Meeting. <https://www.targetedonc.com/conference/ctos-2018/avapritinib-could-deliver-precision-medicine-to-patients-with-gist-says-heinrich>.
46. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 14. Oktober 2006;368(9544):1329-38. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69446-4
47. George S, Blay JY, Casali PG et al.: Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. Juli 2009;45(11):1959-68. DOI:10.1016/j.ejca.2009.02.011
48. Reichardt P, Kang Y-K, Rutkowski P et al.: Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 1. Mai 2015;121(9):1405-13. DOI:10.1002/cncr.29220
49. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K et al.: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an interna-

tional, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 26. Januar 2013;381(9863):295–302. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61857-1

50. Italiano A, Cioffi A, Coco P et al.: Patterns of care, prognosis, and survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib. Ann Surg Oncol. Mai 2012;19(5):1551–9. DOI:10.1245/s10434-011-2120-6
51. Kang Y-K, Ryu M-H, Yoo C et al.: Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. November 2013;14(12):1175–82. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70453-4
52. Mir O, Cropet C, Toulmonde M et al.: Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):632–41. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00075-9

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Peter Reichardt

HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
peter.reichardt@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. Sebastian Bauer

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik (Tumorforschung)
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
sebastian.bauer@uk-essen.de

Dr. med. Donat Dürr

Zuger Kantonsspital AG
Onko-Zentrum
Landhausstrasse 11
CH-6340 Baar
onkologie@zgks.ch

Univ.-Prof. Dr. Peter Hohenberger

Universitätsmedizin Mannheim
Chirurgische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
peter.hohenberger@umm.de

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Johannes Köstler

Wiener Privatklinik
Pelikangasse 15/OG
1090 Wien
wolfgang.koestler@meduniwien.ac.at

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Marianne Sinn

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ma.sinn@uke.de

Prof. Dr. Eva Wardelmann

Universitätsklinikum Münster
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
eva.wardelmann@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Jochen Schütte

Überörtliche Schwerpunktpraxis für
Hämatologie/Onkologie/ambulante Tumorthherapie
Düsseldorf-Oberhausen
Schadowstr. 80
40212 Düsseldorf
jochen.schuette@uni-due.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).