

Gastrointestinale Stromatumoren: Diagnostik und Therapie

Klaus Heißner^{1,2}, Clemens Hinterleitner², Klaus-Peter Kreißelmeier², Gellért Bakos^{1,3}, Hans-Georg Kopp^{1,2}

Zusammenfassung

GIST sind seltene Sarkome des Gastrointestinaltrakts. Die Diagnose erfolgt auf Grundlage einer charakteristischen immunhistochemischen Typisierung insbesondere über C-KIT und DOG-1. Eine Heilung kann durch die vollständige Resektion erreicht werden. Die Risikofaktoren Tumorlokalisation, Größe und Mitose-Aktivität dienen zur Abschätzung des Rezidivrisikos und damit zur individualisierten Beratung über die Notwendigkeit einer adjuvanten Systemtherapie. Ist eine Systemtherapie indiziert, wird die molekulare Diagnostik zur Therapieplanung benötigt. TKI sind in der Therapie den klassischen Chemotherapeutika deutlich

überlegen. Medikament der Wahl in der ersten Therapielinie ist Imatinib. Seit Juli 2014 kann in der dritten Therapielinie Regorafenib eingesetzt werden. Auch wenn Langzeitüberleben von über zehn Jahren bei einer Minderheit von GIST-Patienten erreichbar ist, konnte bis heute eine medikamentöse Heilung in metastasierten Stadien nicht erreicht werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität der Diagnostik und Therapie sollten die Patienten immer zur Zweitmeinung an einem Zentrum für Sarkome vorgestellt werden.

Schlüsselwörter: Gastrointestinaler Stromatumor, Imatinib, KIT, Mietinen

zehn Jahren Realität [7]. Aufgrund der Seltenheit der Tumoren und der Komplexität der Diagnostik vor Therapieeinleitung sollten alle Patienten mit Verdacht auf bzw. einem histologisch gesicherten GIST zur Zweitmeinung an einem Sarkomzentrum vorgestellt werden. Die Therapie selbst kann in der Regel heimatnah und meistens ambulant durchgeführt werden.

Zu Diagnostik und Therapie der GIST erschien 2011 eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [8]. Für den europäischen Raum hat die European Society for Medical Oncology (ESMO) ihre Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Follow-up von GIST zuletzt 2014 aktualisiert [9].

Epidemiologie und Risikofaktoren

Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt) sind vorwiegend epithelialen Ursprungs. Während Magen- und kolorektale Karzinome zu den zehn häufigsten malignen Tumorerkrankungen in Deutschland gehören, ist die Inzidenz von Tumoren mesenchymalen Ursprungs dort mit ca. 1% sehr gering [10, 11]. Hiervon sind GIST die häufigste Entität. Sie machen ca. 5% aller Weichteilsarkome aus. In Europa liegt die jährliche Inzidenz von GIST um 10 pro 10⁶ Einwohner [12]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 66 und 69 Jahren [13, 14]. Es gibt kein geschlechtsspezifisches Risiko [15]. Der größte Teil der GIST tritt sporadisch auf, nur eine Minderheit ist assoziiert mit hereditären

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten Tumoren mesenchymalen Ursprungs im Gastrointestinaltrakt. Vermutete man 1960 noch, dass sie ihren Ursprung in den glatten Muskelzellen haben, gelten heute die sogenannten Cajal-Zellen als Ausgangszellen [1–3]. Diese Schrittmacherzellen der Peristaltik liegen natürlicherweise im Plexus myentericus. Prädominante Lokalisation von GIST ist der Magen (60%), gefolgt vom Dünndarm (25%). Seltene Manifestationen können u. a. im Bereich von Kolon, Rektum, Ösophagus und Mesenterium liegen [4].

Pathognomonisch für > 95% aller GIST ist die immunhistochemisch nachweisbare Expression von KIT und

DOG1. Zugleich liegen in 90% aller GIST aktivierende Mutationen der Tyrosinkinase Rezeptoren PDGFR-A und C-KIT vor. Die molekulare Diagnostik mit dem Nachweis spezifischer Mutationen bietet Biomarker sowohl zur Abschätzung der Prognose als auch zur Therapiesteuerung.

Die vollständige Resektion ist die einzige kurative Therapieoption. Nach Einführung von Imatinib können auch in der metastasierten Situation Überlebenszeiten von bis zu fünf Jahren erreicht werden [5, 6]. Unter Verwendung neuerer Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) nach Imatinib-Versagen werden – leider nur für die Minderheit der Patienten – Überlebenszeiten von über

Erkrankungen (z. B. Carney-Stratakis Syndrom, Neurofibromatose Typ1). Eine Ausnahme in jeder Hinsicht stellen pädiatrische GIST dar: Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen, typisch sind multifokale GIST des Magens, *C-KIT*- und *PDGFA*-Locus weisen keine Mutationen auf und Assoziationen mit Keimbahnmutationen von Succinatdehydrogenase-Isoenzymen werden zunehmend beschrieben.

Klinische Beschwerden, Biopsie

Beschwerden bei Erstdiagnose sind unspezifisch. Sie reichen von Dysphagie, Obstipation und rezidivierender Übelkeit mit Gewichtsverlust über Schmerzen bis hin zu gastrointestinalen Blutungen. In nahezu einem Viertel der Fälle werden GIST jedoch als Zufallsbefund bei Endoskopien, Operationen und bildgebender Diagnostik aufgrund anderer Grundleiden entdeckt.

Die histologische Sicherung mittels Biopsie ist bei Verdacht auf GIST aus zwei Gründen problematisch. Zum einen muss eine intraabdominelle Tumorzell-Aussaat verhindert werden. Damit erscheint die perkutane Punktion nur ausnahmsweise sinnvoll. Zum anderen gelingt es in einem signifikanten Anteil an Fällen nicht, die Diagnose über eine transmurale Feinnadelbiopsie im Rahmen einer Endoskopie zu sichern. Dies mag daran liegen, dass GIST von submukösen Schichten des Darmrohres ausgehen und außerdem zu extraluminalen Wachstum neigen. Somit sind auch relativ große Tumoren häufig von intakter Schleimhaut überzogen. Bei ca. 40% der Patienten wird daher die endgültige Diagnose erst nach vollständiger Exzision des Tumors gestellt [16]. Die präoperative histologische Sicherung eines CT-morphologisch GIST-typischen Tumors muss nicht erzwungen werden. Bei Entscheidung zur primären Resektion sollte diese jedoch unbedingt unter onkologischen Kauteilen mit Vermeidung der intraoperativen Tumoreröffnung und ausreichendem Sicherheitsabstand von 1–2 cm erfolgen.

Histologie und Immunhistochemie

Da das mikroskopische Erscheinungsbild der GIST epitheloid, spindel-

zellig oder eine Mischung beider Formen sein kann, kommt ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen in Betracht. Abb. 1 und 2 illustrieren die beiden klassischen Erscheinungsformen. So können GIST lichtmikroskopisch u. a. mit Leiomyosarkomen, Schwannomen und Melanomen verwechselt werden.

Deshalb ist heute die immunhistochemische Analyse obligat. Diese führt mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Diagnose: In mehr als 95% aller GIST lässt sich die Expression von *C-KIT* (CD117) und *DOG1* (Anoctamin = ANO1) nachweisen (Abb. 3, 4). Bei unklarem Befund kommen weitere Färbungen, u. a. mit CD34 (in ca. 70% positiv) und Desmin (typischerweise nicht exprimiert) zum Einsatz. Tab. 1 gibt einen Überblick über das immunhistochemische Profil von GIST sowie typische Differenzialdiagnosen.

Molekulare Diagnostik

Da GIST heute exzellent immunhistochemisch charakterisiert werden können, wird die molekulare Diagnostik in der klinischen Routine zur Diagnosestellung kaum benötigt. Bei allen Patienten, die primär nicht operabel sind oder mittels Resektion nicht geheilt werden, gehört die molekulare Charakterisierung aufgrund ihrer prädiktiven Wertigkeit jedoch zum Standard.

Spezifische Mutationen sind prognostisch wie therapeutisch relevant. So sind in ca. 80% aller GIST aktivierende Mutationen im *C-KIT*-Gen nachweisbar, am häufigsten in Exon 9 und Exon 11. In 10% aller GIST findet man Mutationen im *PDGFRA*-Gen, wobei am häufigsten Exon 18 betroffen ist. In den übrigen 10% aller GIST sind *C-KIT*- und *PDGFRA*-Loci unmutiert, der Begriff „Wildtyp-GIST“ wird für diese Fälle häufig verwendet. Die Gruppe der Wildtyp-GIST ist allerdings heterogen und splittet sich molekular diagnostisch stark auf. Abb. 5 veranschaulicht schematisch die prozentuale Verteilung der häufigsten Mutationen.

Pathogenese

Besonders wichtig für Pathogenese und Therapie von GIST sind die beiden homologen Tyrosinkinase-Rezeptoren

KIT und *PDGFR-A*. Physiologisch kommt es durch Bindung des spezifischen Liganden (Stammzellfaktor SCF bzw. Platelet-derived growth factor PDGF) zur Dimerisierung der Rezepto-

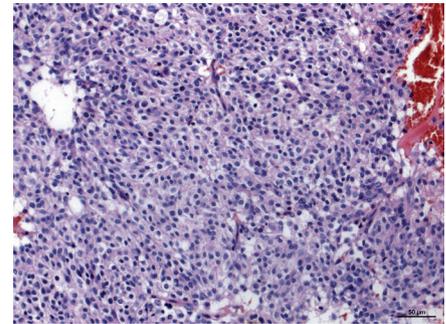


Abb. 1: Klassisches Beispiel für einen epitheloiden GIST.

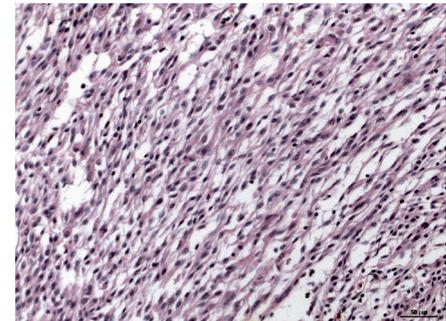


Abb. 2: Klassisches Beispiel für einen spindelzelligen GIST.

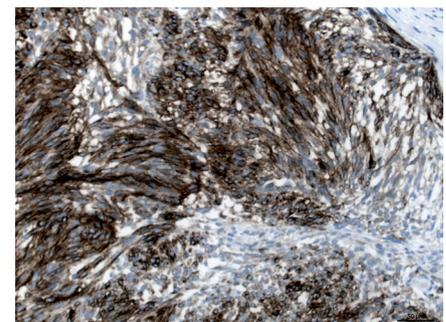


Abb. 3: Immunhistochemischer Nachweis eines stark CD117(KIT)-positiven GIST.

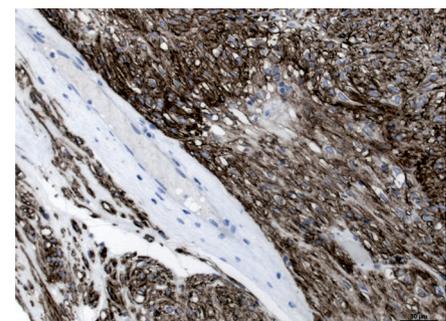


Abb. 4: Immunhistochemischer Nachweis eines stark DOG-1(Anoctamin = ANO1)-positiven GIST.

Tumor	Immunhistochemie				
	KIT	DOG1	CD34	SMA	andere
GIST	+	+	+	+/-	
Glatte Muskulatur	-	-	-	+	CALDES, DES
Desmoid	-	-	-	+/-	β-catenin
Schwannom	-	-	-	-	S-100
SFT	-	-	+	-	CD99, BCL-2
Melanom (Metastase)	+/-	-	-	-	MelanA, HMB-45

Tabelle 1: Immunhistochemische Befunde von GIST und möglichen Differenzialdiagnosen nach [39]. SFT= Solitär Fibröse Tumoren

ren mit konsekutiver Autophosphorylierung der intrazellulären Kinasedomäne und Aktivierung intrazellulärer Signalwege. Die Liganden-Rezeptor-Interaktion wird u. a. für die Entwicklung von Melanozyten, Erythrozyten, Keimzellen, Mastzellen und auch von Cajal-

GIST. Während weniger als 2 cm große Tumoren im Bereich des Magens häufig einen benignen Verlauf aufweisen und deswegen beobachtet werden können, sollte bei allen anderen Lokalisationen und > 2cm Größe reseziert werden [15, 19]. Der Goldstandard ist die offene

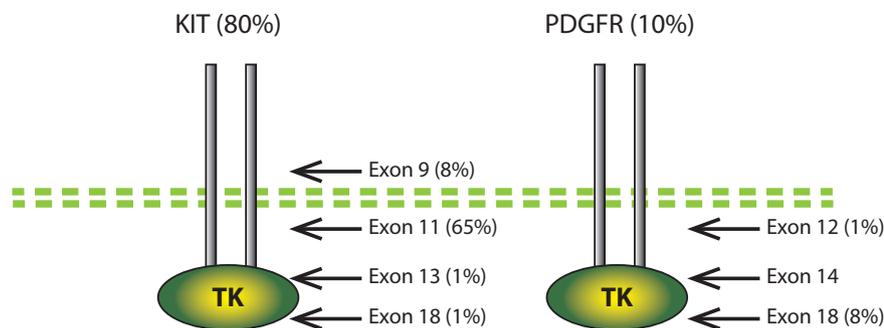


Abb. 5: Lokalisation und Häufigkeit von Mutationen des KIT und PDGFR. Adaptiert nach [40]. Stark vereinfachte schematische Darstellung der transmembranen Tyrosinkinase-Rezeptoren C-KIT und PDGFRA unter Angabe der Häufigkeit und Lokalisation von GIST-typischen Mutationen.

Zellen benötigt [17]. Onkogene „gain of function“-Mutationen resultieren in einer Liganden-unabhängigen Kinaseaktivierung mit der Folge von beschleunigtem Zellwachstum und Apoptose-resistenz [18]. Seitdem dieser Pathomechanismus bekannt ist, wurden zahlreiche Tyrosinkinaseinhibitoren entwickelt. Unselektive Zytostatika haben keinen Stellenwert mehr. Damit sind die GIST ein Paradebeispiel moderner, zielgerichteter und individualisierter Krebstherapien (auf Basis der molekularen pathologischen Charakterisierung, s. u.).

Lokale Therapieverfahren bei GIST
Chirurgie

Die vollständige Resektion ist die einzige kurative Therapieoption bei

Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm unter Verzicht auf Dissektion nicht makroskopisch befälliger Lymphknoten [20]. Häufig sind GIST von einer stark durchbluteten und vulnerablen Pseudokapsel umgeben. Intraoperativ darf der Tumor in situ nicht verletzt werden. Die Prognose verschlechtert sich dramatisch nach Kontamination des Operationsgebiets mit Tumorzellen [21]. Deshalb bleiben laparoskopische Operationsverfahren gut zugänglichen Lokalisationen und kleinen Tumoren vorbehalten. R1- und R2-resezierte GIST sollten immer einem Sarkomzentrum vorgestellt werden. Es ist hier eine erneute Operation vs. der unmittelbaren Einleitung einer Systemtherapie kritisch zu diskutieren.

Ein standardisiertes Vorgehen ist international nicht etabliert. In jedem Fall besteht ein sehr hohes Rezidivrisiko.

Obwohl randomisierte Studien fehlen, gilt eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib als international akzeptierter Standard, wenn primär aufgrund ihrer Größe und/oder Lokalisation nicht resektable Tumoren als sekundär resektabel eingeschätzt werden [22, 23]. Ein derartiges Konzept setzt entsprechende molekulare pathologische Untersuchungen voraus. Da es sich aber in jedem Fall um einen „off-label-use“ von Imatinib handelt, empfiehlt es sich in diesem Fall immer, den Patienten an einem Sarkomzentrum vorzustellen. Üblicherweise wird sechs bis zwölf Monate vor Resektion therapiert. Evidenz-basierte Leitlinien zur perioperativen Gabe von Imatinib existieren nicht. Aufgrund der fehlenden Gefahr von Blutungen oder Wundheilungsstörungen wird jedoch empfohlen, Imatinib perioperativ ohne Pause einzunehmen [9].

Strahlentherapie

GIST gelten historisch als relativ strahlenresistent. Eine definitive Radiotherapie ist aufgrund der exzellenten Ergebnisse der Resektion daher nie getestet worden. Metastasierte GIST sind per definitionem Systemerkrankungen, sodass die Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen supportiv zur Symptomkontrolle eingesetzt wird [24].

Systemische Therapien bei GIST
Indikation zur Systemtherapie

Bei allen primär metastasierten und lokal inoperablen GIST besteht prinzipiell genauso die Indikation zur Einleitung einer Systemtherapie wie bei intraoperativ eröffneten bzw. R1/R2-resezierten Tumoren.

Die Indikationsstellung zur Einleitung einer adjuvanten Therapie nach R0-Resektion ist dagegen auch heute noch eine Herausforderung. Entscheidend ist es, das Risiko eines Rezidivs möglichst sicher abschätzen zu können. Als wichtigste unabhängige Faktoren wurden identifiziert: Lokalisation, Größe und Mitose-Aktivität des Primarius. Allgemein kann man feststellen, dass GIST des Magens eine geringere Rezi-

divrate aufweisen als diejenigen anderer Lokalisationen. Publiziert sind Risikoklassifikationen des National Institutes of Health [25] mit deren Aktualisierung 2008 [26], sowie des Armed Forces Institute of Pathology [21]. In der Leitlinie der DGHO wird die Risikostratifizierung nach Miettinen angeführt [21]. Hierbei handelt es sich um die wissenschaftliche Bewertung des größten publizierten Patientenkollektivs. Tab. 2 gibt einen Überblick über das Rezidivrisiko. Allen Patienten mit mittlerem und hohem Risiko für ein Rezidiv sollte man eine adjuvante Systemtherapie anbieten [15, 19, 27]. Online verfügbare und wissenschaftlich validierte Nomogramme (z. B.: <http://nomograms.mskcc.org/GastroIntestinal/GastroIntestinalStromalTumor.aspx>) sind für einen schnellen Überblick zu empfehlen.

Erstlinien-Systemtherapie adjuvant

Die derzeit alternativlose Erstlinientherapie besteht aus Imatinib, einem TKI mit Aktivität gegen u.a. die Tyrosinkinase-rezeptoren C-KIT, PDGFRA und ABL. Imatinib bindet an die ATP-Bindungsstelle der entsprechenden Rezeptoren, blockiert diese kompetitiv, hemmt so die Signalkaskade, die die dauernde Proliferation provoziert und induziert die Apoptose in der Zielzelle. Imatinib ist seit Mai 2009 für die adjuvante Therapie des GIST in Europa zugelassen. In einer Therapiestudie wurde an 713 Patienten randomisiert der adjuvante Einsatz von Imatinib gegen Placebo getestet [28]. Auch wenn sich das Gesamtüberleben in den beiden Armen nicht unterschied, zeigte sich unter Imatinib ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben nach einem Jahr (98% vs. 83%; $p < 0,001$). In einer Folgestudie zeigte sich zudem unter einer dreijährigen Therapie ein signifikant längeres progressionsfreies (66% vs. 48%) wie auch Gesamtüberleben (92% vs. 82%) nach fünf Jahren [29].

Ist der GIST unter der Therapie mit Imatinib progredient, ist zunächst eine schrittweise Steigerung der Dosis auf 800 mg/d gerechtfertigt. Bei ca. jedem dritten Patienten kann man so erneut ein Ansprechen erreichen [30]. Der primäre Einsatz von 800 mg vs. 400 mg Imatinib verlängert die progressionsfreie Zeit in

Mitosen	Größe in cm	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
< 5 pro 50 HPF	< 2	0% kein Risiko	0% kein Risiko	0% kein Risiko	0% kein Risiko
	2–5	2% niedriges Risiko	4% niedriges Risiko	8% niedriges Risiko	9% niedriges Risiko
	5–10	4% niedriges Risiko	24% moderates Risiko	34% hohes Risiko	* hohes Risiko
	> 10	10% moderates Risiko	52% hohes Risiko	34% hohes Risiko	57% hohes Risiko
> 5 pro 50 HPF	< 2	* niedriges Risiko	*	* hohes Risiko	54% hohes Risiko
	2–5	16% moderates Risiko	73% hohes Risiko	50% hohes Risiko	52% hohes Risiko
	5–10	55% hohes Risiko	85% hohes Risiko	* hohes Risiko	* hohes Risiko
	> 10	86% hohes Risiko	90% hohes Risiko	86% hohes Risiko	71% hohes Risiko

Tabelle 2: Risikoklassifikation zur Entwicklung eines Progresses nach Miettinen et al.; HPF= high power field; *= zu wenig Daten für verlässliche Aussage; teilweise wurden mehrere Lokalisationen zu einer zusammengefasst, um ausreichende Patientenzahlen zu erhalten (nach [21]).

einer retrospektiven Auswertung nur bei Patienten mit *C-KIT-Exon-9*-Mutation [31]. Deshalb wird heute trotz fehlender prospektiver Daten bei diesen Patienten primär die Einnahme der doppelten Standarddosis empfohlen [32].

Molekulargenetisch lässt sich eine kleine Gruppe von GIST-Patienten mit einer Punktmutation im *PDGFRA*-Gen (*D842V*) identifizieren, die bei relativer Imatinib-Resistenz eine schlechtere Prognose hat. *PDGFRA-D842V*-mutierte GIST zeigten sich in kleinen Fallserien vollständig resistent gegenüber Imatinib [33]. Diese Patienten sollten immer einem Sarkomzentrum zum Einschluss in Studien vorgestellt werden. Die optimale Erstlinientherapie nicht *SDH*-mutierter Wildtyp-GIST bleibt Gegenstand der Diskussion und sollte interdisziplinär am Sarkomzentrum unter Berücksichtigung weiterführender molekularer Diagnostik festgelegt werden.

Systemtherapien ab der Zweitlinie

Der Multi-TKI Sunitinib wurde in einer 2006 publizierten Studie nach Therapieversagen von Imatinib rando-

misiert gegen Placebo getestet [34]. Die Verlängerung der medianen Zeit bis zum Progress von 1,5 auf 6,3 Monate war hoch signifikant und führte zur Zulassung. Erst seit Juli 2014 ist auch Regorafenib auf Grundlage der GRID-Studie nach Versagen von Imatinib und Sunitinib in Europa zugelassen [35]. Es handelt sich um einen Multi-TKI mit Aktivität gegen u. a. C-KIT, RET, BRAF und VEGFR1–3 [36]. Die mediane Zeit bis zum Progress war durch den Einsatz von Regorafenib gegenüber Placebo hochsignifikant von 0,9 auf 4,8 Monate verlängert.

Weitere Optionen in der Systemtherapie

Neben den zugelassenen TKI Imatinib, Sunitinib und Regorafenib sind weitere TKI effektiv gegen GIST einsetzbar. Entsprechende Therapiestudien rekrutieren weltweit. Mit Masitinib befindet sich ein neuer Kandidat zum Einsatz in der ersten oder zweiten Therapielinie sowie im adjuvanten Setting europaweit in der klinischen Testung. Bereits publizierte Daten berichten über mediane Überlebenszeiten von 41 Mo-

naten in der First-line-Therapie in einem leider sehr kleinen Kollektiv von Patienten mit metastasierten GIST [37]. Durch den Einsatz zielgerichteter Substanzen gegen Komponenten der den Tyrosinkinase-Rezeptoren nachgeschalteten intrazellulären Signalwege erhofft man sich in Zukunft, die Imatinib-Resistenz überwinden zu können [38]. Derzeit können jedoch weder die verfügbaren noch die in der Pipeline befindlichen Medikamente den nicht resektablen GIST heilen.

Summary Gastrointestinal stromal tumors: Diagnosis and therapy

GIST are rare sarcomas of the gastrointestinal tract. Diagnosis is based on immunohistochemical characteristics, especially on the expression of C-KIT and DOG-1. Complete resection is the only curative option. Relapse risk can be estimated on the basis of factors like tumor localization, size and mitotic activity. This can be used for individualized counseling with respect to adjuvant systemic therapy. If systemic therapy is indicated, it has to be planned on the basis of molecular diagnostics. TKI are superior to classical chemotherapy. The treatment of choice in the first line is imatinib. In July 2014 regorafenib has been approved for third-line therapy. Although long-term survival of more than 10 years can be achieved in a minority of patients with GIST, medical cure is presently not possible. According to the rarity of the disease and the complexity of diagnosis and therapy all patients should be referred to a specialized center for a second opinion.

Literatur

1. Martin JF et al. [Intramural myoid tumors of the stomach. Microscopic considerations on 6 cases]. *Ann Anat Pathol (Paris)* 1960; 5: 484-97.
2. Hirota S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
3. Kindblom LG et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
4. Corless CL et al. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 865-78.
5. Joensuu H et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal

tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.

6. Blanke CD et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620-5.
7. Demetri G et al. Long-term disease control of advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib (IM): 10-year outcomes from SWOG phase III intergroup trial S0033. *J Clin Oncol* 2014; 32 (15S): 670s (ASCO 2014, Abstract #10508).
8. <http://www.dgho.de/informationen/leitlinien>.
9. Joensuu H et al. Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 5210-7.
10. Miettinen M et al. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
11. <http://www.rki.de/Krebs>.
12. Ducimetiere F 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: e20294.
13. Nilsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era - a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
14. Tryggvason G et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289-93.
15. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien>. Gastrointestinale Stromatumore (GIST).
16. Akahoshi K et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2077-82.
17. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-75.
18. Heißner K, Kopp HG. Therapie gastrointestinaler Stromatumoren. *Tumor Diagnostik und Therapie* 2014; 35: 268-73.
19. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
20. Joensuu H et al. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013; 382: 973-83.
21. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
22. Rutkowski P et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2937-43.
23. Girotti P et al. [Gastrointestinal stromal tumours bigger than 20 cm: Experience with imatinib chemotherapy in neoadjuvant intention]. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 50-4.
24. Knowlton CA et al. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Rare Tumors* 2011; 3: e35.
25. Fletcher CD et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
26. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-9.
27. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii49-55.
28. Dematteo RP et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104.
29. Joensuu H et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265-72.
30. Hislop J et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 168-76.
31. 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* 2010; 28: 1247-53.
32. Debiec-Rychter M et al. KIT mutations and dose se-

lection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-103.

33. Cassier PA et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4458-64.
34. Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
35. Demetri GD et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295-302.
36. Wilhelm SM et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245-55.
37. Le Cesne A et al. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer* 2010; 46: 1344-51.
38. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2014; 6: 115-27.
39. Bareck E et al. Gastrointestinal stromal tumors: Diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 137-52.
40. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: What do we know now? *Mod Pathol* 2014; 27 Suppl 1: S1-16.

¹ Dr. med. Klaus Heißner
Dr. med. Gellért Bakos



Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp
Zentrum für Weichteilsarkome, GIST und
Knochtumoren; Südwestdeutsches Tumor-
zentrum Comprehensive Cancer Center (CCC)
Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen
Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp
Tel.: 07071/29-8 72 89
Fax: 07071/29-43 99
hans-georg.kopp@med.uni-tuebingen.de

² Clemens Hinterleitner
Dr. med. Klaus-Peter Kreißelmeier
Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp
Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Universitätsklinik Innere
Medizin II
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen

³ Dr. med. Gellért Bakos
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pathologie und Neuropathologie
Abteilung Allgemeine Pathologie
Liebermeisterstr. 8, 72076 Tübingen