

**Diplomarbeit**

**LOKALREZIDIVE, FERNMETASTASEN, ADJUVANTES  
IMATINIB UND LANGZEIT ÜBERLEBEN BEI PATIENTEN  
MIT GASTROINTESTINALEN STROMATUMOR (GIST) NACH  
CHIRURGISCHER BEHANDLUNG: EIN MULTI-STATE  
MODEL**

eingereicht von

**Hannes Höller**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin  
Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Joanna Szkandera  
Dr. med. univ. Florian Posch, MSc**

**2019**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 25.01.2019*

---

*Hannes Höller eh.*

# DANKSAGUNG

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt haben

Allererst gebührt mein Dank Frau Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Joanna Szkandera für die umfangreiche Betreuung meiner Diplomarbeit. Ohne deren Hilfe bei der Ausarbeitung, Formulierung, ihrem fachlichem Wissen, konstruktive Kritik diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso danken möchte ich meinem Co-Betreuer Dr. med. univ. Florian Posch, MSc, durch dessen Unterstützung besonders im Rahmen der statistische Auswertung und der Ergebnissauswertung maßgeblich zur Erstellung dieser Diplomarbeit beigetragen hat.

Besonderen Dank gilt meinen Eltern, welche mir nicht nur finanziell und mental durch sechs Jahre Studium geholfen haben, sondern mich auch tatkräftig zum Beispiel in Form von Korrekturlesen unterstützt haben.

Weiters dankvoll erwähnen möchte ich meine KorrekturleserInnen insbesondere Sabrina Stani MSC und Andrea Höller BAK.

*Hannes Höller eh.*

*Graz, am 25.01.2019*

# ZUSAMMENFASSUNG

---

## Hintergründe

Bei den Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) handelt es sich um die häufigsten mesenchymalen Tumore des Gastrointestinaltraktes. Nachdem ein beträchtlicher Teil der betroffenen PatientInnen trotz operativer Sanierung nicht dauerhaft geheilt werden kann, stellt eine Identifizierung von bestimmten Faktoren, die das Rezidivfreie- und das Gesamtüberleben beeinflussen, den entscheidenden Aspekt in der Behandlung von GIST-PatientInnen dar. Das Ziel dieser Arbeit ist eine Evaluierung potentieller Assoziationen zwischen den klinischen Endpunkten Lokalrezidiv, Fernmetastasen und Gesamtüberleben sowie eine Identifizierung von weiteren Risikofaktoren, welche das Rezidivfreie- sowie das Gesamtüberleben beeinflussen.

## PatientInnen und Methoden

Einhundertdreiundsechzig PatientInnen mit histologisch verifiziertem GIST konnten in die Studie eingeschlossen werden. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren und 57% der PatientInnen waren männlich. Die mediane Tumorgroße lag bei 5 cm und annähernd zwei Drittel der Tumore waren im Magen lokalisiert. Als Hauptendpunkte wurden Lokalrezidiv, Fernmetastasierung sowie Gesamtüberleben definiert. Nebenendpunkte machten rezidivfreies Überleben, Gesamtrezidiv (Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen) und Todesursache (durch Tumor-, Zweitmalignom oder andersartig bedingt) aus. Die Multi-State Modelle wurden mittels mstate Bibliothek in R implementiert.

## Ergebnisse

Im Multi-state Modell #1 war das Auftreten eines Lokalrezidivs mit einem erhöhten Fernmetastasierungsrisiko assoziiert (Transitions-Hazard Ratio (THR)=5.01, 95% KI: 1.38-18.14,  $p=0.01$ ). Im Multi-state Modell #2 zeigte das Auftreten eines Lokalrezidivs zwar keine Assoziation mit einer erhöhten Gesamtmortalität (THR=1.15, 95% KI: 0.34-3.88,  $p=0.82$ ), bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen einem Lokalrezidiv und GIST-spezifischer Mortalität konnte jedoch eine signifikante adverse prognostische Assoziation gefunden werden (THR=4.04, 95% KI: 1.05-15.56,  $p=0.04$ ). Das Auftreten von Fernmetastasen korrelierte im Multi-state Modell #3 ebenso mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (THR=6.7, 95% KI: 3.26-14.04,  $p<0.0001$ ). Es zeigte sich außerdem ein Trend in Richtung eines verbesserten Überlebens bei jenen PatientInnen, die eine adjuvante

Imatinib-Therapie erhielten (HR=0.32, 95% KI: 0.08-1.34, p=0.12), wobei die adjuvante Imatinib-Therapie erst nach Adjustierung für den Miettinen Score mit einem verbesserten rezidivfreien Überleben assoziiert war (HR=0.48, 95% KI: 0.24-0.98, p=0.045).

## **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass das Auftreten von Lokalrezidiven sowie Fernmetastasen einen wesentlichen Einfluss auf das Langzeit-Überleben von GIST-PatientInnen nach kurativer Resektion haben. Lokalrezidive stellen ausserdem einen Risikofaktor für das Auftreten von Fernmetastasen dar. Multi-State Modelle repräsentieren eine hoch effiziente Methode zur Analyse solcher Zusammenhänge bei GIST-PatientInnen und können möglicherweise in der Zukunft zu einer personalisierten Behandlung der GIST-PatientInnen beitragen.

# ABSTRACT

---

## Background

Gastrointestinal stroma tumors (GIST) involve the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Due to the fact that a considerable part of the patients cannot be cured permanently despite curative resection, the identification of certain factors that might affect recurrence-free survival and overall survival represent a crucial aspect in the treatment of GIST patients. The aim of the present study is the evaluation of potential associations between the clinical endpoints such as local recurrence, distant metastases and overall survival and the identification of further risk factors for recurrence-free survival and overall survival.

## Patients and methods

One hundred and sixty three patients with histologically verified GIST were included in the present study. The median age was 65 and 57% of the patients were male. The median tumor size was 5cm and approximately two thirds of the tumors were localized in the stomach. Local recurrence, distant metastasis and overall survival were the primary endpoints of the study. Secondary endpoints were recurrence-free survival, recurrence (local recurrence and/or distant metastases) and death (due to tumor, secondary tumor or other causes). The multistate models were implemented by using mstate library in R.

## Results

In the multistate model #1 local recurrence was associated with a higher risk for distant metastases (Transitions-Hazard Ratio (THR)=5.01, 95% KI: 1.38-18.14, p=0.01). The multistate model #2 showed that local recurrence revealed no association between local recurrence and elevated overall mortality (THR=1.15, 95% KI: 0.34-3.88, p=0.82). However, while investigating the association between local recurrence and GIST-specific mortality, we found a significant adverse prognostic association (THR=4.04, 95% KI: 1.05-15.56, p=0.04). The occurrence of distant metastases correlated with an increased risk for mortality in multistate model #3 (THR=6.7, 95% KI: 3.26-14.04, p<0.0001). Furthermore, we observed a trend towards a better survival in patients that received adjuvant Imatinib (HR=0.32, 95% KI: 0.08-1.34, p=0.12), whereas adjuvant Imatinib showed an association with a higher recurrence-free survival only after adjusting for the Miettinen Score (HR=0.48, 95% KI: 0.24-0.98, p=0.045).

## **Conclusion**

The results of our study show that the occurrence of local recurrence and distant metastases substantially compromises long-time survival outcomes in GIST patients after curative resection. Furthermore, local recurrence represents a risk factor for distant metastases. Multistate models are a highly efficient method for the analysis of such associations in GIST-patients and might lead to a more personalized treatment of GIST patients in the future.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>12</b>
1.1	DEFINITION .....	12
1.2	EPIDEMIOLOGIE .....	12
1.3	HISTOÄTHIOLOGIE.....	13
1.4	TUMORSYNDROME .....	14
1.4.1	<i>Pädiatrischer GIST</i> .....	15
1.4.2	<i>Neurofibromatose</i> .....	16
1.4.3	<i>Familiäre GIST-Syndrom</i> .....	16
1.5	GESCHICHTLICHE DEFINITIONSSCHWIERIGKEITEN .....	17
1.6	LOKALISATION.....	18
1.6.1	<i>Ösophagus</i> .....	18
1.6.2	<i>Magen</i> .....	19
1.6.3	<i>Dünndarm</i> .....	19
1.6.4	<i>Dickdarm</i> .....	20
1.7	GENETIK .....	20
1.7.1	<i>Tyrosinkinase KIT</i> .....	21
1.7.2	<i>PDGFRA</i> .....	24
1.7.3	<i>Weitere Mutationen</i> .....	26
1.8	HISTOLOGIE .....	27
1.9	DIAGNOSE .....	29
1.9.1	<i>Klinik</i> .....	29
1.9.2	<i>Dignität</i> .....	30
1.9.3	<i>Klassifikation</i> .....	31
1.9.4	<i>Metastasierung und Rezidive</i> .....	32
1.9.5	<i>Status bei Erstmanifestation</i> .....	34
1.9.6	<i>Prognose</i> .....	34
1.9.7	<i>Bildgebung</i> .....	35
1.9.8	<i>Biopsie</i> .....	36
1.9.9	<i>Differentialdiagnosen</i> .....	37
1.10	THERAPIE.....	39
1.10.1	<i>Chirurgische Intervention</i> .....	40
1.10.2	<i>Inoperable Läsionen</i> .....	43
1.10.3	<i>Medikamentöse Behandlung</i> .....	44
1.10.4	<i>Imatinib</i> .....	45
1.10.5	<i>Neoadjuvant</i> .....	48
1.10.6	<i>Adjuvant</i> .....	49

1.10.7	<i>Palliativ</i> .....	51
1.10.8	<i>Medikamentöse Therapiedauer</i> .....	51
1.10.9	<i>Dosierung</i> .....	53
1.10.10	<i>Imatinib bei KIT-Negativität</i> .....	54
1.10.11	<i>Resistenzen</i> .....	55
1.10.12	<i>Weitere Tyrosinkinase Hemmer</i> .....	57
1.10.13	<i>Weitere mögliche Therapieansätze</i> .....	60
1.10.14	<i>Metastasenbehandlung</i> .....	61
1.10.15	<i>Bestrahlung</i> .....	62
1.11	REZIDIVRISIKO .....	62
1.12	NACHSORGE-KONTROLLE .....	63
1.13	TUMORANTWORT .....	65
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG</b> .....	<b>67</b>
<b>3</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>69</b>
3.1	PATIENTENKOHORTE .....	69
3.2	DEFINITION DER ENDPUNKTE .....	70
3.3	STATISTISCHE METHODEN - ALLGEMEIN .....	70
3.4	STATISTISCHE METHODEN – MULTI-STATE ANALYSE .....	71
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>72</b>
4.1	ANALYSE ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION .....	72
4.2	PROSPEKTIVE AUSWERTUNG - ENDPUNKTE .....	72
4.3	PROSPEKTIVE AUSWERTUNG – GESAMTÜBERLEBEN UND REZIDIV FREIES ÜBERLEBEN .....	73
4.4	PROSPEKTIVE AUSWERTUNG - REZIDIVRISIKO .....	73
4.5	PROSPEKTIVE AUSWERTUNG – MULTI-STATE ANALYSE .....	74
4.6	PROSPEKTIVE AUSWERTUNG – ADJUVANTES IMATINIB UND REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN .....	74
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>84</b>
5.1	ZUSAMMENFASSUNG .....	87
<b>6</b>	<b>REFERENZEN</b> .....	<b>88</b>

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

ABBILDUNG 1: DIAGRAMM LOKALREZIDIVE UND FERNMETASTASEN.....	77
ABBILDUNG 2: DIAGRAMM REZIDIV-FREIES ÜBERLEBEN.....	77
ABBILDUNG 3: DIAGRAMM GESAMTÜBERLEBEN.....	78
ABBILDUNG 4: DIAGRAMM TODESURSACHEN .....	78
ABBILDUNG 5: MULTISTATEMODEL LOKALREZIDIV-FERNMETASTASEN .....	79
ABBILDUNG 6: MULTISTATEMODEL LOKALREZIDIV-TOD .....	79
ABBILDUNG 7: MULTISTATEMODEL FERNMETASTASEN-TOD .....	80
ABBILDUNG 8: DIAGRAMM GESAMTÜBERLEBEN MIT ADJUVANTER IMATINIB-THERAPIE .....	80

# TABELLENVERZEICHNIS

---

TABELLE 1: DEMOGRAPHIE, KLINIK, IMATINIB-THERAPIE UND LABOR.....	76
TABELLE 2: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN UND GESAMTÜBERLEBEN.....	81
TABELLE 3: ZEIT BIS REZIDIV, LOKALREZIDIV UND FERNMETASTASE .....	83

# ABKÜRZUNGEN

---

AFIP *Armed Forces Institute of Pathology*  
CML *Chronische Myeloische Leukämie*  
CR *Komplette Remission*  
DOG-1 *Discovered on Gist 1*  
ESMO *Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie*  
EUS *Endoskopisch, ultraschallgezielt*  
FDG *Fluorodeoxyglucose*  
FM *Fernmetastasierung*  
GANT *Gastrointestinale autonome Nerven Tumor*  
GIST *Gastrointestinale Stromatumor*  
GÜ *Gesamtüberleben*  
HCD *heavy caldesmon*  
HPF *high-power field*  
HR *Hazard Ratio*  
ILGF-1 *Insulin-like Growth Faktor 1*  
KI *Karnofsky-Index*  
LR *Lokalrezidiv*  
NCCN *National Comprehensive Cancer Network*  
NIH *National Institute of Health*  
NLR *Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio*  
PD *Stabilisierung und Progression*  
PDGFRA *Platelet-derived Growth Factor Receptor Alpha*  
PET *Positronen-Emissions-Tomographie*  
PLR *Plättchen-Lymphozyten-Ratio, Plättchen-Lymphozyten-Ratio*  
PR *Partielle Remission*  
RECIST *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*  
RFÜ *Rezidivfreies Überleben*  
SMA *Smooth Muscle Antigen*  
THR *Transitions-Hazard Ratio*  
UICC *Union internationale contre le cancer*

# 1 EINLEITUNG

---

## 1.1 Definition

Bei dem GIST handelt es sich um eine vergleichbar junge Untergruppe der Weichteilsarkome, welche ab den 1980er Jahren aus der Gruppe der Myome ausgesondert und als eigenständige Untergruppe definiert wurde. Nach mehreren überarbeiteten Neudefinitionen lautet die jüngste und weitgehend akzeptierte wie folgt:

Als gastrointestinaler Stromatumor wird eine Gruppe von mesenchymalen, gastrointestinal lokalisierten Neoplasien undefinierter Dignität mit bestimmten immunhistochemischen Expressionen und spindelzelliger, epitheloider oder pleomorpher Histologie bezeichnet, welche in der Regel KIT (CD117, Stammzellfaktor) oder PFGRA exprimieren und immunhistochemisch nachgewiesen werden kann, jedoch auch als Wildtypform vorliegen kann (1, 2).

Über eine pathognomische KIT-Expression wurde zwar historisch lange Zeit diskutiert, sie konnte jedoch widerlegt werden. Aufgrund der leichteren Differenzierung und des hohen Vorkommens werden in manchen Studien jedoch teilweise immer noch GISTs als zwingend KIT-positive Neoplasien definiert. Extra-gastrointestinal lokalisierte GISTs würden ebenfalls nicht in diese Definition passen. Vor immunhistochemischen Differenzierungsmöglichkeiten wurden GISTs häufig als Leiomyome, Leiomyoblastome, Leiomyosarkome, Neurofibrome oder Schwannome fehldiagnostiziert(3).

Eine mögliche Unterart von GIST stellt hierbei der Gastrointestinale autonome Nerven Tumor (GANT) dar, welcher ehemals als Plexosarkom bezeichnet wurde. Dieser äußerst seltene, primär maligne Tumor ist üblicherweise im Ileum lokalisiert und dem GIST in den meisten Eigenschaften sehr ähnlich(4, 5).

## 1.2 Epidemiologie

Obwohl die Gastrointestinalen Stomatumore die häufigsten mesenchymalen (nicht-epithelialen) Tumore des Gastrointestinaltraktes sind, machen sie nur 1% der primären gastrointestinalen Karzinome aus(4, 6). Da es aus diagnostischen Gründen vor 2001 keine GIST-spezifische Histologie-Kodierung gab und somit in Studien breitgefächert unterschiedliche gastrointestinale Neoplasien mit eingeschlossen wurden, sind Studien vor dieser Zeit mit Vorsicht zu betrachten. Erst als 2001 das Zeitalter der immunhistochemischen

Diagnostik begann, konnte eine genauere Differenzierung erfolgen(7). Ursprünglich wurde die altersbereinigte Inzidenz auf 1 pro 100.000 pro Jahr geschätzt(8). Unter anderem aufgrund unterschiedlicher Definitionskriterien, gibt es bezüglich der Inzidenz eine breite Streuung. So kam es in den folgenden Jahren nach der immunhistochemischen Nachweisbarkeit von KIT-Expressionen zu einem deutlichen Anstieg der jährlichen Inzidenz(9). Eine landesweite ebenfalls im Rahmen des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programms durchgeführte Studie von 2001 bis 2011 mit 6142 Fällen von GIST ergab eine Inzidenz-Steigerung von 0,55/100.000 im Jahre 2001 auf 0,78/100.000 im Jahre 2011(7). Hier war ein Altersanstieg zu erkennen. Ein Maximum mit einer Inzidenz von 3,06/100.000 gab es hier bei den PatientInnen zwischen 70 und 79 Jahren(7). Das durchschnittliche Diagnosealter betrug 63 Jahre. Fälle von GIST bei Personen unter 40 Jahren schienen kaum auf. Außerdem gab es mit 54% eine leicht höhere Inzidenz für das männliche Geschlecht. Auch unter der schwarzen Bevölkerung, bei hispanischer Abstammung bzw. bei Asiaten/PazifikbewohnerInnen zeigte sich eine leichte Präposition (Rate Ratio von 2,07; 1,23 bzw. 1.5)(7, 10). Eine weitere schwedische Studie, welche die Jahre 1983 bis 2000 mit neuer immunhistologischen Diagnostik reevaluierte, bestätigte mit einer Inzidenz von 1,45/100.000 diese Progredienz(2). Diese Progredienz könnte auf eine Ausweitung der Gesundheitsvorsorge, wie zum Beispiel Vorsorgekoloskopie zurückzuführen sein. Aufgrund einer Studie mit dem Ergebnis, dass 42% der GIST-Fälle nicht im regionalen oder internationalen gemeldet wurden, kann davon ausgegangen werden, dass sich die tatsächliche Inzidenz als deutlich erhöht erweist und aktuelle Inzidenzen als Minimalwert zu betrachten sind. Nicht zuletzt, da ein erheblicher Teil der Diagnosen auf zufällige Funde zurückzuführen ist und es nicht selten asymptomatische Verläufe gibt, liegt der Verdacht einer höheren Dunkelziffer nahe(2). So untersuchten PathologInnen im Rahmen einer japanischen Studie 100 Mägen von PatientInnen mit nicht weiter definierten Magenkarzinomen und entdeckten hierbei in 35 Mägen mikroskopische GISTs, welche KIT und/oder CD34 positiv und desmin negativ waren(11). Eine ähnliche Studie fand in Deutschland statt. Diese behandelte 98 Magenautopsien und fand hierbei 22,5% GIST-Tumorzellen (In dieser Studie definiert als multifokale, hyperplastische, interstitielle Cajal-Zellen mit c-KIT oder PDGFRA Expression.)(12).

### **1.3 Histoäthiologie**

Ihre genaue Herkunft ist unklar, phänotypisch weisen sie aber eine Ähnlichkeit mit Cajal-Zellen auf(13). So werden einerseits CD34 und C117 mutierte Untergruppen von Cajal-

Zellen, andererseits pluripotente Stammzellen als Ursprungszellen vermutet. Diese pluripotenten Stammzellen sind, wie sich in einem Tierversuch zeigte, sowohl Vorläuferzellen von Cajal-, als auch von glatten Muskelzellen(4). Dennoch lassen sich GISTs klinisch und pathogenetisch von echten Leiomyosarkomen, welche sich sehr selten im Gastrointestinaltrakt befinden, unterscheiden. Letztere sind überwiegend in der Speiseröhre und im Dick- und Mastdarm anzutreffen(4). Auch eine diffuse Cajal-Zell-Hyperplasie kann als Vorläuferläsion eines sporadischen GIST fungieren(14).

Als interstitielle Zellen nach Cajal werden aus dem Mesoderm stammende Zellen innerhalb eines komplexen Zellsystems bezeichnet, welches sich im Plexus Auerbach des Dickdarms und in der glatten Muskulatur der Darmwand befindet. Innerhalb der Tunica muskularis bilden sie ein dreidimensionales Netzwerk, das mit den glatten Muskelzellen über Gap Junctions in Verbindung steht. Vermeintlich als Schrittmacherzellen der Darmmotilität und Peristaltik tätig, fungieren sie als Vermittler zwischen autonomen Nerven und glatten Muskelzellen. Aufgrund embryologischer Ähnlichkeit liegt der Verdacht auf eine gemeinsame Progenitorzelle mit glatten Muskelzellen nahe(15). Somit besitzen sie immunophänotypische und ultrastrukturelle Merkmale, welche sowohl neuronaler Herkunft sind, als auch den glatten Muskelzellen entstammen. Bei den ebenfalls erstmals von Dr. Santio Ramón Cajal beschriebenen im Gehirn lokalisierten Cajal-Zellen, handelt es sich hingegen um gänzlich unterschiedliche Zellen, ohne weitere Zusammenhänge.

## **1.4 Tumorsyndrome**

Während es bei den meisten Tumoren mehr oder weniger spezifische Ursachen und Risikofaktoren, wie Infektionen, Tabakrauch, Alkoholkonsum, Ernährung oder auch bestimmte Medikamente gibt, konnten diese bei GISTs bisweilen nicht entdeckt werden. Neben diesem überwiegenden Teil der sporadischen GISTs ohne bekannte Auslöser und Risikofaktoren, gibt es zu 5% die Möglichkeit eines Syndrom-assoziierten Auftretens(3). Diese umfassen Neurofibromatose Typ 1 (NF1), pädiatrischer GIST und familiäres GIST-Syndrom. Da diese meist hereditäre Mutationen in der Regel bereits in der Keimbahn entstehen/vorliegen, kommt es nicht selten zu organsystemweiten bis hin zu generalisierten Mutationen mit multiplen, unterschiedlichsten Symptomen. Unterschiede scheint es hier in Bezug auf phänotypische, histologische und molekulare Merkmale nur minimal zu geben(16).

### 1.4.1 Pädiatrischer GIST

Wie aus der Nomenklatur erkenntlich, betrifft der pädiatrische GIST überwiegend jüngere PatientInnen. Obwohl dieser Kinder und junge Erwachsene betreffende Tumor zwar mit 1,4% aller GISTs äußerst selten vorzufinden ist, erscheinen sowohl klinische Symptome, als auch pathologische und molekulare Merkmale in der Regel ausgeprägter. Berichtet wird hierbei auch von Fällen von Neugeborenen(17). Teilweise wird sie aufgrund ihrer Differenzen als biologisch eigenständige Krankheit angesehen(9). Während GIST im höheren Alter je nach Literatur eher eine leichte Tendenz für das männliche Geschlecht erkennen lässt, sieht man im juvenilen Alter eine deutliche Prädisposition des weiblichen Geschlechtes (80% der Betroffenen). Klinisch tritt sie meistens erstmals durch eine chronische gastrointestinale Blutung in Erscheinung und auch die Tendenz multifokal zu sein und Lymphknotenmetastasen zu bekommen, ist gegenüber sporadischer GIST erhöht. Auch in der Histologie gibt es Unterschiede. So neigt die juvenile GIST primär zu epitheloiden Formen, die sporadische hingegen primär zu Spindelzellen(18). Des Weiteren fehlt in 85 % der pädiatrischen GISTs Mutationen in KIT oder PDGFRA, weshalb diese auch meist in die Gruppe der Wildtyp-GISTs fallen(19). Protoonkogen wirkt hier meist einen Funktionsverlust einer Untereinheit des Enzyms Succinat-Dehydrogenase (SDH). Dieses auch als Komplex 2 bezeichnete Enzym ist in der Atmungskette aktiv und für den transmembranen Elektronentransport zuständig(20). In seltenen Fällen kann es auch im Erwachsenenalter zu einer pädiatrischen GIST kommen(18). Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation liegt bei 19 Jahren(21). In ihrem Verlauf zeigt sie sich wie ihr sporadisches Ebenbild meist als indolent(18). Häufig tritt die pädiatrische Form des GIST im Rahmen einer Carney-Triade oder eines Carney-Stratakis-Syndroms auf(19). Es wird hier besonders empfohlen an ein spezialisiertes Zentrum zu überweisen.

Das autosomal-dominant vererbte Carney-Stratakis-Syndrom ist mit einer Inzidenz von 0,1 zu 100.000 ein sehr seltenes Syndrom und beruht auf einer Mutation einer Succinat-Dehydrogenase-Untereinheit B,C oder D. CD117- oder CD34-Mutationen sind hingegen rar. Neben multifokalen GISTs kommt es gehäuft zu multizentrischen Paragangliomen. Klinisch auffällig ist hierbei eine Manifestation bereits im jungen Erwachsenenalter mit einem Median von 19 Jahren(17).

Die nach ihrem Erstbeschreiber benannte Carney-Triade hat eine ähnlich seltene Inzidenz. Die Ätiologie ist unklar, wobei das weibliche Geschlecht mit 85% deutlich vermehrt betroffen ist. Es wird als nicht erblich angesehen. Durchschnittlich kommt es mit 20,2 Jahren

zu einer Manifestation. Die Trias umfasst neben dem GIST Paragangliome und Chondrome der Lunge und wird den multiplen endokrinen Neoplasiesyndromen zugeordnet. Mit 46% bzw 55% besteht ein hohes Lokalrezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko in Leber, Lymphknoten und Peritoneum. Zusätzlich treten gehäuft Phäochromozytome, Leiomyome der Speiseröhre und Adenome der Nebennierenrinde auf. Auch wenn die Ätiologie nicht gänzlich geklärt ist, beruht sie wahrscheinlich ebenfalls auf einer SDH-betreffenden Mutation(17, 22).

Obwohl es aufgrund der Seltenheit des pädiatrischen GIST kaum Angaben über Gesamtüberleben und Progression gibt, datierte eine kleine 6-PatientInnen umfassende Studie das Gesamtüberleben auf einen Median von 16 Jahren. Für Pädiatrischen GIST mit KIT und PDGFRA Mutation wird eine ähnliche Entwicklung wie bei seinem adoleszenten Äquivalent angenommen und von der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird eine gleiche Therapie empfohlen.

#### **1.4.2 Neurofibromatose**

Auch das Vorhandensein einer Neurofibromatose Typ 1 (NFT1), auch Morbus von Recklinghausen genannt, erhöht das Risiko einer GIST-Entstehung auf das 45-fache. Diese häufige, mit einer Inzidenz von 40:100.000 auftretende Neurofibromatose führte neben den vier die Haut betreffenden Hauptmerkmalen (multiple Neurofibrome, Hautfalten-Sommersprossen, Café-au-lait-Flecken und Lisch-knoten), zu schwerwiegenden Prädispositionen weiterer Erkrankungen. Diese wären eine geistige Behinderung, vorzeitige oder verspätete Pubertät, Skelettdeformationen oder ein erhöhtes Risiko mehrere Tumore einschließlich GIST zu entwickeln. Diese meist auf den Dünndarm begrenzte GIST-Variante beruht in der Regel nicht auf einer Mutation in KIT oder PDGFRA, sondern auf einen anderen Mechanismus wie einer RAS-Mutation. Die Indikation für Imatinib bei Wildtyp-KIT/ PDGFRA ist fraglich. Meistens weisen sie eine spindelförmige Histologie mit geringer Mitoserate auf. Auch ein multifokales Auftreten wird häufig beschrieben(16). Bevorzugt treten NFT 1 bedingte GISTs im Dünndarm lokalisiert auf und machen dort etwa 6% der GIST-Fälle aus(3).

#### **1.4.3 Familiäre GIST-Syndrom**

Das primäre, familiäre GIST-Syndrom ist ein bei 12 Familien weltweit berichtetes Tumorsyndrom, welches meist auf eine Keimbahnmutation des KIT-Gen oder PDGFRA-Gen zurückzuführen war(3). Betroffene Familien neigen dazu, bereits in jüngeren

Lebensjahren von GIST betroffen zu sein und einen multizentrischen Befall von Magen und Dünndarm zu bekommen. Meist wurde ebenfalls eine cutane Projektion mit Hyperpigmentierung beobachtet(23). Neben KIT-Mutationen in GIST-Zellen waren auch jene Zelllinien des hämatopoetischen Systems, des geminalen Kompartiment, der Cajal-Zellen und der Mastozyten betroffen und beeinflussten deren Proliferation, Überleben und Differenzierung. Welche der Zelllinien betroffen war, schien im Zusammenhang mit der Lokalisation der Mutation zu stehen. So häuften sich die Fälle von Mastzellkrankheiten und akuten myelotischen Leukämien bei KIT-Punktmutationen in Exon 17, 816-820, hingegen bei GISTs waren meist Deletionen oder Punktmutationen in Exon 11, 550-560 aufzufinden(24).

## **1.5 Geschichtliche Definitionsschwierigkeiten**

Nachdem der gastrointestinale Stromatumor 1983 erstmals von Mazur MT. und Clark HB. beschrieben wurde, folgte eine lange Zeit in der es Schwierigkeiten bezüglich der Klassifikation des Tumors gab. So wurden anfänglich betroffene Tumore nur anhand ihrer Histologie differenziert und durch ihre lichtmikroskopische Ähnlichkeit nicht selten mit glatt-muskulären oder neuralen Neoplasien verwechselt. Besonders Tumore wie Leiomyome, Leiomyosarkome oder Schwannome wurden hier als GIST miteinbezogen(25). Ein kleiner Durchbruch erfolgte in den 1990er Jahren, als durch Elektronenmikroskopie eine genauere Betrachtung der Histologie ermöglicht wurde und sich bei GISTs ein Mangel an typischer glatter Muskeldifferenzierung gegenüber Leiomyomen zeigte(4). Erst als 2001 das Zeitalter der immunhistochemischen Diagnostik begann und durch die daraus resultierende Identifizierung von aktivierten KIT-Expression, kam es zu genaueren Differenzierungskriterien. Somit waren GISTs besser von anderen mesenchymalen Neoplasien des Gastrointestinal-Trakts abgrenzbar(26). Dabei kam es teilweise zu enormen Abweichungen der ehemaligen Diagnosen und es spiegelten sich weitgehend der Großteil aller mesenchymalen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes als GIST wieder(4). So überprüfte eine schwedische Studie alle in den Jahren 1983 bis 2000 mit GIST diagnostizierten PatientInnen mit neuen histologischen und immunhistochemischen Methoden und konnte lediglich 288 Fälle von primären GIST bei 1460 ehemaligen Diagnosen nachweisen. Die restlichen 72 % der Tumore erwiesen sich meist als Leiomyome, Leiomyoblastome und Leiomyosarkome(2). Deshalb sollten alle Studien bezüglich GIST vor 2001 mit Bedacht angesehen werden(2).

## 1.6 Lokalisation

Gastrointestinale Stromatumore können im gesamten Gastrointestinaltrakt angefangen vom Ösophagus bis zum Rektum vorkommen. Beschrieben werden ebenfalls extragastrointestinale Vorkommen wie im Omentum oder im Mesenterium. Das klinische Spektrum erstreckt sich von isolierten, kleinen, benignen Knötchen bis zu fortgeschrittenen, metastasierenden Tumoren(4). Je nach Studie variiert die prozentuelle Lokalisation des Tumors. Der häufigste Ort eines GIST befindet sich mit 50-70% im Magen, gefolgt vom Dünndarm mit 20-30%, Colon und Rektum mit jeweils 10% und im Ösophagus mit unter 3%(10, 27-29). Obwohl laut Definition ein GIST im Gastrointestinal-Trakt zu finden ist, gibt es Tumore, welche abgesehen von der Lokalisation zu den restlichen Definitionen eines GIST passen. Diese werden als extra-gastrointestinale Stromatumore (eGIST) bezeichnet und können in unterschiedlichsten Lokalisationen vorkommen. Neben vergleichbar häufigen Manifestationen wie Retroperitoneum, Omentum oder Mesenterium, gibt es Einzelfälle, von seltenen Lokalisationen wie im Pankreas(30), Uterus(31), Tuba(32), Ovarien(33), Zwerchfell(34) oder äußere Genitalen(35). Ein primäres extraintestinales Entstehen sei zwar möglich, wäre aber unmöglich zu bestimmen, weswegen diese Lokalisationen in der Regel auf Metastasen zurückzuführen sind(4, 6). So wurde im Jahr 2000 eine Studie mit 48 Tumoren, welche histologisch gesehen GISTs ähnelten, aber sowohl intra- als auch extragastrointestinal lokalisiert waren, analysiert und mit GIST und dessen biologischem Verhalten verglichen. Hierbei wurden Leiomyome und Leiosarkome explizit ausgeschlossen. Nachdem Parameter wie Größe, Zellatypien, Mitoserate, Zellkernatypien, Zelltyp (epitheloid, spindled oder gemischt) und Nekrosen berücksichtigt wurden, zeigten sich extra-gastrointestinale Stromatumore histologisch und immunhistochemisch ähnlich ihren gastrointestinalen Gegenstücken. Der Verlauf erwies sich aber als aggressiver, ähnlicher einem Dünndarm-lokalisierten GIST, als einem gastralen(36). Typischerweise entstehen sie subepithelial in der Tunica Muscularis oder selten kleinere Formen in der Tunica propria muscularis mucosae. Größere Tumore können aber epitheliale Ulcerationen verursachen(37).

### 1.6.1 Ösophagus

In den seltenen Fällen eines Ösophagusbefalls treten GISTs meist im mittleren bis distalen Drittel der Speiseröhre auf und haften an der Submukosa. In der Regel sind sie klein und asymptomatisch, können aber in seltenen Fällen zu enormer Größe wachsen und eine Dysphagie erzeugen(10). Bei ösophagealen GISTs ist eine chirurgische Intervention

aufgrund der segmentalen Blutversorgung problematischer und gilt deshalb auch als relative Kontraindikation. Lokale Resektionen sind hier nur bei kleinen Tumoren, bei ausreichenden Resektionsrändern sinnvoll und umfassen eine Resektion von Ösophagusmuscularis, perioesophagealem Gewebe und/oder Schleimhaut. Zusätzlich kann eine offene En-bloc-Ösophagektomie umliegender Strukturen erforderlich sein. Um den resezierbaren Bereich möglichst klein zu halten, sollte eine neoadjuvante Imatinib-Therapie in Betracht gezogen werden und der/die PatientIn sollte in ein spezialisiertes Zentrum verlegt werden. In den wenigen Fällen von ösophagealen GISTs, die berichtet wurden, verliefen 9 von 24 letal in sechs Monaten nach der Diagnosestellung. Während bei entsprechender, chirurgischer Möglichkeit und nach präoperativer Imatinib-Therapie bei kleinen Neoplasien eine Resektion erfolgversprechend zu sein scheint, ist diese besonders bei Tumoren größer 2 cm umstritten und variieren zwischen den unterschiedlichen Leitlinien(38).

### **1.6.2 Magen**

Die häufigste Lokalisation eines GIST ist der Magen. Obwohl sie über den gesamten Magen verteilt vorkommen können, sind sie aber meist im Fundus lokalisiert. Gastral lokalisierte GISTs treten bevorzugt im Alter auf und es scheint eine Häufung beim männlichen Geschlecht zu geben. Diese 0,5 bis 20 cm großen Neoplasien können sowohl intra- als auch extragastisch wachsen. Während sich kleine Tumore meist als asymptomatisch präsentieren, neigen größere dazu zu ulzerieren und führen nicht selten zu GI-Blutungen (bis zu 60%). Magenperforationen sind selten. Auch hier variiert die Behandlung abhängig von der Tumorgroße. Bei ausgedehnteren Knoten größer 2 Zentimeter wird eine Resektion empfohlen. Benigne, unter 1 Zentimeter können konservativ behandelt werden. Der Behandlungsansatz von Läsionen von einem bis zwei Zentimeter ist umstritten. Teilweise werden sie durch endoskopische Schlingen entfernt, teilweise konservativ oder laparoskopisch oder offen reseziert. Bei der Lokalisation im Magen handelt es sich hierbei um die prognostisch beste Lokalisation des GI-Traktes(39).

### **1.6.3 Dünndarm**

Bei der zweithäufigsten Lokalisation eines GIST handelt es sich um den Dünndarm. Hier dominieren jene, die im Jejunum gelegen sind, gefolgt von jenen im Ileum und Duodenum(40). Bevorzugt konnten hier Tumore des Spindelzell-Typs gefunden werden. Auch hier erstrecken sich von kleine asymptomatische Knoten bis große ins Peritoneum erstreckende Läsionen, wobei sie sich typischerweise erst in fortgeschrittenen, größeren Stadien (Median von 4,5 Zentimeter) präsentieren und häufig bereits Blutungen und

Ulcerationen beinhalten. Neben dem häufigeren extra-luminalen Wachstum, kann es bei intraluminalen Wachstum zu Obstruktionen kommen. Besonders im Rahmen eines familiären GIST oder Neurofibromatose 1 kommt es zu einer Manifestation im Dünndarm. Die Behandlung besteht auch hier primär aus einer chirurgischen Intervention in Sinne einer segmentalen Resektion. Eine peritumorale Resektion sollte vermieden werden, da diese mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ist. Auch hier ist in der Regel weder eine lokale Lymphknotenresektion notwendig, noch sinnvoll(41). Über laparoskopische Resektion gibt es wenig Evidenz. Vereinzelt zeigen sich aber als vielversprechend(42). Besonders im Duodenum gelegene GISTs stellen eine Herausforderung dar, da hier zwischen einer Pankreatikoduodenektomie mit deren perioperativen Komplikationen und dem Rezidivrisiko einer lokalen Rezession abgewogen werden muss. Allgemein sollte hier eine Lokalrezession angestrebt, und nach Möglichkeit die Papilla Vateri ausgespart werden, um weitere Strukturen wie Pankreasparenchym und Gallengang zu erhalten. Gegebenenfalls kann durch neoadjuvanter Imatinib Therapie bei einem Teil der PatientInnen statt umfangreichen Operationen eine Lokalresektion durchgeführt werden(43).

#### **1.6.4 Dickdarm**

Im Rektum und Kolon sind GISTs selten anzutreffen und scheinen meist als kleine, harte Knoten unter 1 Zentimeter zufällig im Rahmen einer Koloskopie auf. Größere können die Gestalt eines rektalen Adenokarzinoms nachahmen und zu Blutungen, Obstipation, Ulcerationen und/oder Bauchbeschwerden führen(44). Meistens treten sie transmural mit intra- und extramuralen gewölbten Anteilen auf und haben ein Spindelzellmuster. Sollte eine Malignität nicht ausgeschlossen werden können, wird eine Resektion empfohlen(45). Eine Resektion des angrenzenden Mesenteriums ist in der Regel nicht erforderlich. Eine chirurgische Intervention bei rektal gelegenen GISTs stellt eine besondere Herausforderung dar, da einerseits der Beckenraum räumlich sehr begrenzt ist, andererseits der Tumor meist eng an anderen Strukturen anliegt. Rektal oder kolonär lokalisierte GISTs haben allgemein eine schlechtere Prognose und eine alleinige Resektion ohne medikamentöser Therapie ist meist nicht ausreichend. In Kombination mit Imatinib scheint die Prognose besser(46).

### **1.7 Genetik**

Grundsätzlich beruht das unkontrollierte Wachstum einer Zelle, um als Neoplasie bezeichnet zu werden, auf der Fähigkeit, körpereigene Kontrollfunktionen zu umgehen. Bei einer normalen Körperzelle sollte dies stark vereinfacht wie folgt ablaufen: Die Zelle bekommt

zum Beispiel über ein Hormon einen Reiz von außen, erkennt diesen durch einen Rezeptor und löst eine intrazelluläre Kaskade an unzähligen enzymatischen Reaktionen aus, bis daraus schließlich neue Zellbestandteile aus der Kern-DNA gebildet werden. Hierbei gibt es aber nicht nur einen, sondern unzählige Signalwege. Obwohl es unzählige Kontrollmechanismen des Körpers gibt, kann es durch eine Mutation einer gewissen Station eines oder mehrerer Signalwege, eine von extrazellulär unkontrollierte Zellteilung erfolgen. Dieses kann beginnend mit dem Signalrezeptor bis zum letzten Enzym der Kaskade erfolgen. Eines dieser Enzyme ist das Protein Tyrosinkinase KIT, welches aus dem Protoonkogen c-KIT exprimiert wird. Sollte dies wie bei den meisten GIST durch eine Gain-of-Function-Mutation zu einer dauerhaften Aktivierung, veränderten Funktionstüchtigkeit oder multiples oder transluciertes Vorliegen des Protoonkogen kommen, könnte dies zu einer vermehrten bis nicht mehr kontrollierten Proliferation führen. Immunhistochemisch können bei GISTs verschiedenste Mutationen vorhanden sein und exprimieren. Da eine der mächtigsten Waffen gegen GIST auf einer Hemmung der Tyrosinkinase beruht, hat das Wissen über das Vorhandensein bestimmter Mutationen einen hohen Stellenwert. So wird eine Beurteilung des Mutationsstatus für die Sinnhaftigkeit einer medikamentösen Therapie großzügig empfohlen.

Im Falle von GIST gibt es unzählige immunhistochemisch nachweisbare Mutationen. Neben den häufigen praktisch pathognomischen KIT und PDGFRA-Mutationen wären in absteigender Reihenfolge weniger spezifische CD34 (95%), MSA (60-70%), SMA (30-40%), Actin (5%), CAM5 (5%), Keratin (2%), S-100 (1%) und Desmin (1%) zu nennen(13). In einer Studie mit 48 Fällen zeigte sich das CD117 (c-KIT) zu 100% als exprimiert, das CD34 zu 50%, die neuronenspezifische Enolase zu 44%, Actin der glatten Muskelzellen(SMA) zu 26%, Desmin zu 4% und S-100-Protein zu 4%(36). Auch wurden Fälle von Aneuploidie beschrieben(4). Des Weiteren wurde auch durch genomische Hybridisierung ein Genomverlust in 14q und 22q entdeckt. Obwohl diese Verluste sowohl in benignen als auch malignen GIST vorkamen, überwogen sie in den bösartigen(4).

### **1.7.1 Tyrosinkinase KIT**

Das immunhistochemisch häufigste Merkmal ist eine Mutation des KIT-Gens oder auch CD117-Gen (cluster of differentiation), c-KIT oder SCFR genannt, welches eine Überexpression oder konstitutive Aktivierung des KIT-Enzyms, einer Rezeptortyrosinkinase ausüben kann. Mit knapp 96%(4) wird in vielen Studien das Vorhandensein einer solchen Mutation als Definition eines GIST verwendet. Obwohl diese Mutation in der Regel eine

konstitutive Aktivierung und Expression des KIT-Proteins hervorruft, passiert dies nicht immer und es lassen sich nur bei etwa in 80% der GISTs KIT-Rezeptoren nachweisen(4). Diese Abweichung kann unter anderem als Teil eines Resistenzmechanismus gegen eine Imatinib-Therapie zurückzuführen sein(47). Andererseits kann es auch ohne nachgewiesener KIT-Mutation zu einer vermehrten KIT-Expression kommen. Insbesondere bei der pädiatischen Form oder im Rahmen der Neurofibromatose 1 lassen sich diese KIT-Wildtypen immunhistochemisch auf KIT-Expression färben. Der Mechanismus ist unklar und daraus resultierend ist auch die Reaktion auf Imatinib schlecht(16, 48). Die KIT-Expression lässt sich meist weitverbreitet über den gesamten Tumor nachweisen und kann neben löslicher Form bei starker, zytoplasmatischer Färbung auch in Membran- und Golgi-Zonen vorkommen. Im epitheloiden Wachstumsmuster ist diese Positivität meist schwächer(4, 14). Durch das Fehlen dieses KIT-Gens, welches einen transmembranen Tyrosinkinase-Rezeptor eines Wachstumsfaktors namens Stammzellfaktor oder Mastzellenfaktor exprimiert, wird eine Liganden-unabhängige Aktivierung der Zellteilung ermöglicht. Dieser Rezeptor, welcher auch SCF genannt wird, spielt in der Entstehungsgeschichte eine wichtige Rolle(4) und kann durch Wirkstoffe wie Imatinib spezifisch gehemmt werden. Während in normalen Zellen ein endogener Ligand (KIT-Ligand oder Stammzellfaktor) die KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase aktiviert, kann es durch eine Mutationen zu einer konstitutiven, ligandenunabhängigen Aktivierung kommen. Natürlich vorkommende KIT-positive Zellen sind unter anderem die gastrointestinalen Cajal-Zellen, welche als Teil des Plexus myentericus die vegetative Darmmotorik regulieren. So verstarben in einem Experiment Mäuse aufgrund paralytischem Ileus anhand künstlich defekter KIT-Proteine. Weitere natürlich KIT-Expriemierende Zellen wären Mastzellen, Melanozyten, Keimzellen, hämopoetische Stammzellen, Hautadnexen- und Milchdrüsenepithel. Neben GIST können KIT-Mutationen eine Vielzahl von weiteren Neoplasien hervorrufen, unter anderem chronische myeloische Leukämie und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. So findet man eine KIT-Expression in den überwiegenden Teilen von Mastzellneoplasien und in 50% der Angiosarkome, Melanome und Seminome/Dysgeminome. Aber auch in anderen mesenchymalen Tumoren, vor allem in Leiomyosarkomen und Liposarkomen, konnten isoliert KIT-positive Zellen nachgewiesen werden(4). Anhand von Fallanalysen konnten generalisierte KIT-Mutationen beobachtet werden, welche scheinbar auf eine Punktmutation in der Keimbahn zurückzuführen sind und die auf erbliche Komponenten hinweisen(23). Eine Mutation des KIT-Gens wurde in abnehmender Reihenfolge auf den Exon 11, 9, 13 und 17 des 4.Chromosomen entdeckt(49).

Grundsätzlich korrelieren phänotypischen Anomalien mit dem Schweregrad der Mutation im KIT-Gen(14) und GISTs mit KIT-Expression zeigen tendenziell eine schlechtere Prognose als jene des Wildtyps(50). Auch die Art der KIT-Mutation spielt eine Rolle bezüglich der Prognose. Eine Exon 9 betreffende Mutation schien hierbei die ungünstigste Prognostik trotz identischer Imatinibtherapie zu haben und ergab ein 1,7-mal höheres Progressions- und 1.9 mal höheres Todesrisiko in Bezug auf andere Mutationen(51). Eine Deletion das Exon 11 betreffend erwies sich ebenfalls als prognostisch ungünstiges Zeichen, da es meist trotz anfänglich kleiner Knoten, zu hohen Mitoseraten und frühen Metastasen führt und ein schlechtes Ansprechen auf Imatinib zeigt(52). Isolierte lokalisierte GISTs wurden eher bei Exon 18 Mutationen und Exon 11 Substitutionen entdeckt(53).

Weiters scheint während der Embryonalentwicklung KIT-Rezeptor-RNA, durch Funde entlang der Wanderungspfade und Bestimmungsorte, eine Rolle der Migration zugeordnet werden zu können und kann in im Dottersack, der fetalen Leber, dem Darm und im Zentralnervensystem nachgewiesen werden. Ab dem 8. Tag der Embryonalentwicklung kam es zu erstmaligen Auftreten der KIT-Rezeptor-RNA, am 10. Tag konnte es in der fetalen Leber nachgewiesen werden, wo sie sich nach einem Maximum am 15. Tag wieder reduzierte. Auch im fetalen Thymus wurde innerhalb von T- und B-Lymphozyten-Vorläufern diese RNA gefunden. Neuronale Niederlagerungen defekter KIT-RNA im Mausmodell zeigten subtile Lern- und Gedächtnisstörungen(14).

Diese praktisch pathognomonischen KIT-Mutationen befinden sich meist im Exon 11, können sich aber auch im Exon 9, 13, 14 oder 17 befinden(4, 16). Meistens handelt es sich um Punktmutationen, Deletionen oder Insertionen. Obwohl es hierbei keine Mutations-Hotspots gibt, scheinen einige Regionen häufiger betroffen zu sein als andere. Während das Exon 11 betreffende Mutationen meist den Juxtamembran-ständigen Teil des Rezeptors verändern, was normalerweise eine Autoinhibition der Kinaseaktivität bewirkt, kommt es im Exon 9 zu einer Veränderung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne. Primäre Veränderungen der Tyrosinkinase wie auf Exon 13 oder 17 lokalisierte Mutationen sind hingegen selten, jedoch sensibler für eine Imatinib-Therapie(54).

Lediglich ein paar weitere Tumore können KIT-positiv werden. So kämen theoretisch als Differenzialdiagnosen bezüglich KIT das metastasierende Melanom, Angiosarkom, Ewing-Sarkom und Mastozytom in Frage und in seltenen Fällen gab es auch Berichte von KIT-exprimierenden Seminomen(1). Trotzdem gibt es eine kleine Gruppe an GISTs, welche auf

4 % geschätzt wird, die keine Expression von c-KIT nachweisen, jedoch in klinisch-histologischen Merkmalen auf einen GIST hinweisen. Diese KIT-Wildtyp GISTs haben meist einen gastralen Ursprung und eine epitheloide Zellmorphologie. Kurioserweise behielten einige ihre Imatinib-Sensitivität(1). Die Zuordnung dieser histologisch auf eine GIST zutreffende “Null Phenotyp”-Gruppe ist nicht gänzlich geklärt und wird unter ExpertInnen teilweise mit in die Gruppe der GIST eingeschlossen, teilweise aber auch nicht. Hiefür wären weitere Studien notwendig(4). Neben Tumorerkrankungen scheinen KIT-Mutationen auch in der Pathogenese weiterer Krankheiten, wie Diabetes Mellitus und Atherosklerose, eine begünstigende Rolle spielen zu können(55).

### **1.7.2 PDGFRA**

Neben mehreren anderen Tumoren kann eine Mutation des platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA)-Gen, zu deutsch Blutplättchen-abgeleiteter Wachstumsfaktorrezeptor A Gen, auch einen GIST hervorrufen. Dieser, auf einer Vielzahl von Zellen vorkommende, transmembrane Rezeptor initiiert im Normalfall nach Bindung bestimmter Wachstumsfaktoren eine Stimulierung von Migration, Wachstum und Proliferation. Der Start dieser intrazellulären Kaskade wird aufgrund einer Phosphorylierung bedingten Inaktivierung der Tyrosinkinaseaktivität bewirkt, welche durch 4 Isomere von PDGF ausgelöst werden kann. Auch durch Überexprimierung von PDGF-Rezeptoren oder durch Antikörper bedingt kann es zu einer Auslösung der Kaskade führen. Alternativ besteht die Möglichkeit einer indirekten Aktivierung durch andere Rezeptoren, welche den intrazellulär gelegenen Tyrosinkinaseteil anderweitig inhibiert. PDGFRA ist entscheidend für die embryonale Entwicklung und lebenslange Aufrechterhaltung bestimmter Organe und Gewebe, insbesondere des hämatopoetischen Systems(56) und ist Teil der posttraumatischen Wundheilung. So zeigte sich bei Mäusen mit defekten PDGF-Rezeptoren eine Vielzahl schwerwiegender Blutdefekte, wie Anämie, Thrombozytopenie und/oder erhöhte Blutungsneigungen, welche meist prä- oder perinatal letal endeten. Zusätzlich wurden Fibrosen in Haut und mehreren inneren Organen beschrieben, sodass PDGFRA eine fundamentale Rolle bei der Entwicklung und Funktion mesenchymaler Gewebe zugeordnet wurde(57). Neben Tumorentstehung scheint es auch in der Pathogenese von Atherosklerose oder Fibrose eine Rolle zu spielen(58). Durch Fusion des PDGFRA-exprimierenden Genabschnittes mit bestimmten anderen Genen kann es zu einer kontinuierlichen Stimulation von Zellproliferation führen und zur Entwicklung von Leukämien, Lymphomen und myelodysplastischen Syndromen kommen. Diese sind meist /mit einer

Hypereosinophilie assoziiert(59). Auch im Gastrointestinaltrakt können Mutationen des PDGF-Rezeptor zur unkontrollierten Proliferationen führen und sind in etwa 74% bzw. 55% der entzündlichen, fibrotischen Magen- bzw Darmpolypen mitverantwortlich(56). Ebenfalls kann in 5-12% der Fälle von GISTs eine Mutation des PDGFRA entdeckt werden(60). Diese befindet sich meist auf Exon 18, aber auch eine Lokalisation auf Exon 12 oder 14 ist möglich. Dieser Rezeptor ist die Ansatzstelle des Medikaments Olaratumab, einem monoklonalem, humanen IgG1-Antikörper, welcher mit hoher Affinität diesen PDGF-Rezeptor kompetitiv hemmt. Aktuell laufende Studien zielen auf eine Zulassung in Bezug auf inoperable, metastatische oder rezidivierende Weichteilsarkome einschließlich GIST ab(61). Auch neurologische Neoplasien wie diffuse Gliome der Pons sollen mit PDGFRA-Mutationen assoziiert sein(62). Besonders KIT-negative GISTs neigen zu einer Mutation in PDGFRA, wobei hierbei ein Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren begrenzt erhalten bleibt. Neben Blockaden von KIT und weiteren Enzymen sollte Imatinib hierbei auch eine Inhibition des PDGFRA Signalweges verursachen. Besonders bei der PDGFRA Untergruppe D842V kommt es bei einer Mutation jedoch des Öfteren zu Imatinib Unempfindlichkeit(63).

In etwa 10-15% kommen GISTs ohne KIT und PDGFRA Mutationen vor. Aufgrund der fehlenden Expressierung bleibt diese Unterart von GIST umstritten und schwer zu diagnostizieren. Selbst für erfahrene PathologInnen sind hierfür teilweise Referenzen nötig(9). Diese GISTs des "Null Typs" beinhalten meist Neurofibromatose 1. Das Carney Stratakis-Syndrom oder die Carney-Triade(64) scheint gehäuft im Magen lokalisiert zu sein und multizentrisch vorzuliegen. Besonders bei GISTs des KIT-Wildtyps liegen untypische weitere Expressionen wie BRAF-Mutationen und Insulin-like growth faktor 1 (ILGF-1) vor(17). Ebenso kann in jedem dritten Fall eine DOG-1 Expression nachgewiesen werden(65). Der klinische Verlauf gestaltet sich meist indolent und symptomarm und 85% der GIST mit Wildtyp KIT/PDGFRA treten im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter auf. Diese mit durchschnittlich 19 Jahren manifestierte GIST spricht meist nur schlecht auf Tyrosinkinasehemmer an(18). Beim KIT-Wildtyp gibt es keine offiziellen Richtlinien, weswegen die Empfehlungen auf Erfahrungen oder Daten aus Fallberichten beruhen. Anders als bei gewöhnlichen PatientInnen wäre eine Lymphknotenresektion denkbar. Eine adjuvante Therapie mit Imatinib wird aufgrund mangelnder positiver Evidenz nicht empfohlen. Bei inoperablen oder bei bereits metastasierten Tumoren gibt es kaum Behandlungsmöglichkeiten. Aufgrund des meist indolenten und asymptomatischen Charakters wird hier meist auf engmaschige Kontrollen gesetzt, bis nach Eintritt der

Symptome eine vollständige Resektion des Primärherds inklusive negativen Resektionrandes anzustreben wäre. Eine vollständige Gastrektomie hat signifikante funktionelle Folgen und sollte sorgfältig abgewogen werden. Sollte eine chirurgische Intervention nicht möglich sein, könnte man, trotz des wahrscheinlich schlechten Ansprechens, eine Kinase-Inhibitor-Therapie einleiten(17).

### **1.7.3 Weitere Mutationen**

Die mit 60-70% zweithäufigste Mutation für GIST befindet sich im CD34-Gen. Dieses hämatopoetische Vorläuferzellenantigen hat eine natürliche Expression in Endothelzellen, bestimmter Fibroblasten und ihrer Neoplasien. Die genaue Funktion dieses Membranproteins ist noch ungeklärt, es liegt aber nahe, eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Hämatopoese zu spielen und lässt sich in die Gruppe der Cluster of Differentiation Moleküle einordnen. Das Protein CD 34 ist neben Podocalyxin und Endoglykan Bestandteil der CD-34 Proteinfamilie, welche als Ganzes nachweislich für unterschiedliche Differenzierungsprozesse mitverantwortlich ist(66). Im Normalfall sollte die Expression nach kontinuierlicher Abnahme während der hämopoetischen Zelldifferenzierung vollkommen verloren gehen, trotzdem kann sie in bestimmten Neoplasien weiterhin nachgewiesen werden. Besonders ösophageal und rektal gelegene GISTs weisen mit über 90% eine hohe Expressionsrate auf, wobei im Dünndarm lokalisierte GISTs unter 50% liegen. Im Bezug auf die Dignität scheint es keinen signifikanten Unterschied zu geben(4).

Eine weitere, mit 26 % kleinere Gruppe an GIST exprimiert Smooth Muscle Antigen (SMA), welcher typischerweise in glatten Muskelzellen, gewissen Myofibroblasten und ihren Neoplasien vorkommt. Dieses von gleichnamigen Gen exprimierte Antigen befindet sich auf unterschiedlichen Zytoskelettproteinen wie Actin, Tubulin, Vimentin, Desmin, Cytokeratine und ist für Zellmotilität, -struktur und -integrität mitverantwortlich. Ihre Bekanntheit erlangte diese Mutation nicht zuletzt durch ihre Rolle in der Entstehung und als diagnostischer Marker von hepatischen Tumoren bzw. (autoimmun) Hepatitis. In der Regel tritt eine SMA-Mutation bei GISTs nicht in Kombination mit CD34 auf und es können mosaikartige Expressionen entstehen(4).

Weiters können GISTs mit jeweils 5-10% Desmin bzw. S-100-PROTEIN positiv sein. Das Intermediärfilament Desmin kommt normalerweise in glatter, quergestreifter und Herzmuskulatur vor und dient als Atropiemarker. Das Calcium-bindende Protein der

Multigen-Familie S-100 befindet sich in unterschiedlichsten Zellen mit unterschiedlichsten Funktionen und dient als Tumormarker bezüglich chondroider Tumore, Gliome, Schwannome, Melanome und GISTs. Die Kombination von positiven S-100 und CD117 trennt GIST histochemisch von Schwannomen(4).

Ähnlich wie bei echten glatten Muskeltumoren ist bei GIST typischerweise das aktinbindende Protein heavy caldesmon (HCD) exprimiert. Ebenfalls ist es stark positiv zu dem weiteren Intermediärefilament Vimentin. Eine mögliche Abgrenzung zu Leiomyomen ist hierbei durch die fehlende Expression von Neurofilamenten und sauren Gliafibrillproteinen möglich, wobei diese in malignen GIST-Entartungen ebenfalls vorkommen können(4).

Das diagnostisch neueste Antigen zur Tumoridentifizierung ist der Discovered on Gist 1 (DOG-1) oder GIST-1. Mit seiner 94,4 prozentigen Exprimierung ist er beinahe gleich spezifisch und sensitiv wie KIT in GISTs und scheint in Unabhängigkeit zum Mutationsstatus in GISTs exprimiert zu sein. Dieses Chloridkanalprotein kommt natürlich in Cajal-Zellen und im Magenoberflächenepithel vor und seine Funktion ist bis dato unbekannt. Neben GIST konnte es auch gastrointestinal in Ösophagus- und Magenplattenepithelkarzinomen und extra-gastrointestinal in retroperitonealen Leiomyomen des Uterustyp, peritonealen Leiomyomatosen und synovialen Sarkomen nachgewiesen werden(67). Das aktuell durch zwei verschiedene, monoklonale Antikörper, DOG1.1 und K9, nachweisbare Antigen kann auch im Falle eines KIT und PDGFRA Wildtyp GIST exprimiert in bis zu einem Drittel der Fälle vorgefunden werden und bei der Differenzierung unterstützen(65). Derzeit befindet es sich in der Erprobung, scheint aber laut aktuellen Studien eine zumindest ebenbürtige Ergänzung zu Imatinib im Bezug auf immunhistochemischen GIST Nachweis zu sein.

## **1.8 Histologie**

Da es sich bei GIST um eine Gruppe von Tumoren handelt, gestaltet sich die Histologie sehr variabel. So können beispielsweise gastrale GISTs histologisch in 8 Subtypen Sklerosierende Spindelzell-GISTs, Palisaden-vakuolisierte, hyperzelluläre, sklerosierende epitheloide, dyskohäsive Epitheloid-, Hyperzelluläre und sarkomatöse Subtypen unterteilt werden(3). Grundsätzlich bestehen GISTs histologisch aus Spindelzellen (70%) oder epitheloiden Zellen (30%). Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer pleomorphen Struktur. Rektale und im Colon gelegene GISTs sind hier fast ausschließlich Spindelzelltumore. Bei im Dünndarm

gelegenen GISTs kommt es interstitiell zu leichter bis mittelgradiger Kollagenablagerung, meist aus Skeinoidfasern. Während einige ein prominentes nervenscheidentumorartiges Kernpalisadenmuster aufweisen, zeigen andere eine prominente perinukleare Vakuolisierung. Durch ihre möglichen Epitheloid-Ablagerungen können sie Leiomyblastomen sehr ähnlich werden. Grundsätzlich haben sie ein solides oder myxoides Muster, können aber auch ein karzinoid- oder paraganglionähnliches Teilmuster besitzen. Bösartige GISTs sind komplizierter zu beschreiben und haben meist spindelzellige, solide oder epitheloide Strukturen bzw. Kombinationen aus diesen. Maligne GISTs sind leicht mit Leiomyblastomen zu verwechseln und unterscheiden sich normalerweise durch ein weniger eosinophiles Zytoplasma. Eine signifikante Histologie ist jedoch allgemein selten(4). Makroskopisch kommt es zu grau-weißen, weichen bis festen, kugelig oder angedeutet gelappten Schnittflächen mit einem Durchmesser von 0,5 bis 40 cm. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt der Durchmesser durchschnittlich 6 cm(2). Meist präsentieren sie sich in einzelnen, gut umschriebenen Knoten. Auch zystische Degenerationen, Nekrosen oder hämorrhagische Areale können vorkommen. Selten aber dennoch möglich sind parallel vorliegende unterschiedliche GIST-Formen. Diese würde den Verdacht auf ein Tumorsyndrom nahe legen(9). Auch Hyperplasien des Plexus Myentericus wurden beschrieben(24). GIST des Spindelzell-Typs können sklerosierend, pallisiert-vakuolisiert, hyperzellulär und sarkomatös vorkommen, die des epitheloiden Typus sind meist sklerosierend, dyskohäsiv, hyperzellulär und sarkomatös(68).

Während ein GIST des Spindelzelltyps aus vorwiegend eosinophilen Zellen in Faszikeln oder Wirbeln angeordnet besteht, handelt es sich bei epitheloiden Typen meist um gerundete Zellen mit unterschiedlich eosinophilem oder klarem Zytoplasma. Die Kerne des Spindelzelltyps tendieren zu einer gleichförmigen Form und können cytoplasmatische Vakuolen und Kernpalisaden beinhalten. Stroma-Kollagen ist meistens minimal und gelegentlich kommt es zu Einblutungen. Ein zytologischer Pleomorphismus ist selten. Bei epitheloidem GIST kommt es meist zu runden bis ovalen Kernen mit vesikulärem Chromatin. Durch ihre mögliche verschachtelte Architektur kann es mit epithelialen oder melanozytischen Neoplasien verwechselt werden. Bei GIST mit pleomorpher Struktur können neben abrupten Übergängen, auch komplexe Vermischungen beider Histologien vorhanden sein(69, 70). Während sich GIST im Rahmen einer Neurofibromatose in der Regel spindelzellig zeigt, wird meist ein epitheloides Auftreten im Falle der Carney's Triade beschrieben(71).

## 1.9 Diagnose

Leider gibt es aktuell keine pathognomonischen, laborchemischen Untersuchungen um einen GIST eindeutig zu bestätigen. Ebenfalls sind bis dato keine Faktoren im Blut nachweisbar, welche ein Screening möglich machen könnten. Abgesehen von 10% der GIST-Fälle, welche erst postmortal in der Autopsie entdeckt wurden, konnten 69% anhand von Symptomen und nur etwa 21% per Zufallsbefund erhoben werden(2). Diese zufällig erfolgten Diagnosen kamen meist im Rahmen von Operationen anderer Indikationen, oder im Rahmen einer Endoskopie durch submuköse, auffällige Knoten. Besonders während einer Cholezystektomie bzw. gynäkologischen Operationen oder im Rahmen routinemäßiger radiologischer oder proktologischer Untersuchungen kommt es zu Zufallsbefunden(4). Auch seitdem alle zehn Jahren eine koloskopische Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird, werden häufiger rektale GISTs diagnostiziert(17). Die eigentliche Diagnose erfolgt durch eine/n PathologIn anhand einer Biopsie. Eine tatsächliche tumorbedingte, abdominale Schwellung ist rar(9). Nur durch immunhistochemische Untersuchungen können ähnliche Tumore unterschieden und Differentialdiagnosen gestellt werden(8).

### 1.9.1 Klinik

Neben den 10% der asymptomatischen Zufallsdiagnosen überwiegt der Teil der symptombedingten. Die klinischen Krankheitsbilder sind jedoch vielseitig. So kann es zum Beispiel im Bereich des Ösophagus zu Dysphagie führen, im Magenbereich eine Blutung verursachen oder im rektalen Bereich eine Perforation, Schmerzen oder Obstruktion hervorrufen. Zu den häufigsten Symptomen zählen gastrointestinale Blutungen, welche einerseits akut durch Hämatemesis bzw. Meläna klinisch bemerkbar werden können, andererseits chronisch kann eine Anämie mit Schwächegefühl bis hin zu Synkopen resultieren(17). Eine Studie mit 137 PatientInnen zeigte bei 75% Symptome, worauf mit 36% Bauchschmerzen als häufigstes Symptom, gefolgt von intestinalen Blutungen mit 25% Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit 24%, Dyspepsie mit 16%, Eisenmangelanämie mit 15%, Übelkeit/Erbrechen mit 12%, Verstopfung/Diarrhoe mit 9%, Blähbauch mit 8% und schließlich genitale Dysfunktion mit 1% verfielen(72). Eine weitere kleine Studie mit 28 PatientInnen bestätigte dies und ergab ebenfalls Bauchschmerzen mit 63% als häufigstes Symptom, gefolgt von Übelkeit/Erbrechen mit 19% und gastrointestinalen Blutungen mit 13%. Nur in einem Fall äußerte es sich als ein tastbarer Knoten(16). Sollte eine Keimbahnmutation des KIT vorliegen, kann es zu Assoziationen einer makrozytären Anämie, verminderter Fruchtbarkeit und einer verminderten Anzahl

freier Gewebe-Mastzellen kommen(14). In einem Fallbericht wurde ebenfalls eine generelle, generationsübergreifende Hyperpigmentierung der Haut beschrieben(23). Gegensätzlich wurde aber auch eine verminderte Pigmentierung beschrieben(14). Sollte es zu einer Ruptur des Tumores kommen, könnte sich ebenfalls ein akutes Abdomen entwickeln und zu einem Darmverschluss mit Schmerzen, Schwellung und Blähbauch kommen(17). Weiters wurde eine Hyperpigmentose des Perineums pigmentosa und eine Urtikaria beschrieben, welche sich als dunkelbraune, bis zu 5 mm große, punktförmige Läsionen des Gesichts, des Rumpfs, der Extremitäten und der Schleimhaut zeigten(24). In einem weiteren Fall wurden sie als multiple, rotbraune, runde bis eiförmige Papeln mit Lokalisation am Stamm und den oberen Extremitäten beschrieben. Auch die histologische Anwesenheit von dicht gepackten, runden bis eiförmigen Mastzellen perivascular im Bereich der Dermis sprach für eine Urtikaria pigmentosa(24). Zu paraneoplastischen Phänomenen kommt es bei GIST hingegen selten. Nur im Ausnahmefällen kommt es zu Symptomen wie Hypothyreose oder Hypoglykämie(73). Den Nervus Vagus betreffende Symptome wie Übelkeit, Sodbrennen, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardie, Halsschmerzen oder Erbrechen sind selten und können durch Tumore im Magen und Dünndarmbereich hervorgerufen werden.

### **1.9.2 Dignität**

Grundsätzlich unterliegen tendenziell bösartige GISTs den gutartigen 1:3,5 (4). Obwohl lange Zeit aufgrund ihrer histopathologischen Kriterien strickt versucht wurde, wie bei den meisten Neoplasien üblich, zwischen benignen und malignen zu unterscheiden, zeigte sich diese Trennung in der Nachbeobachtung als problematisch, da auch unauffällige GISTs ein malignes Verhalten zeigen können(4). So wurde mit dem Begriff gastrointestinaler Stroma „Tumor“ eine neutrale Nomenklatur geschaffen und die Vermeidung von „Gut- und Bösartigkeit“ weitgehend anerkannt. Potentiell werden GISTs allgemein als bösartig angesehen und anhand unterschiedlicher Klassifikationen in Bezug auf Rezidiv und Metastasierungsrisiko evaluiert(70, 74). Außerdem scheint eine Abhängigkeit zwischen Lokalisation und Dignität zu bestehen. So sind im Magen lokalisierte GISTs häufiger gutartig, jene im Darm hingegen tendenziell bösartig(75). So zeigte eine Studie, dass GIST (hier definiert als KIT-positive Neoplasien) im Bereich des Magens mit einer Ratio von 3-5:1 öfters benigne, hingegen ösophageale und rektale sich tendenziell eher als maligne erweisen. Eine extra-gastrointestinale Lokalisation sprach ebenfalls für einen tendenziell malignen Verlauf(76). Eine weitere Studie ergab einen klinisch bösartigen Verlauf bei 20% bis 25% der Magen- und 40% bis 50% der kleinen Darm-GISTs(3). Weiters wurde erkannt,

dass sich im Rahmen einer Studie zufällig gefundene, kleine GISTs ausnahmslos mit benignem Verhalten zeigten, mitunter, weil sie chirurgisch einfach zu entfernen waren. Üblicherweise zeigten auch GISTs mit Teilungsraten unter 5 Mitosen pro 50 HPF einen benignen Verlauf. Neoplasien über 5cm werden als bösartiger angesehen(1). Obwohl der Tumor an Popularität gewann, wird vermutet, dass das maligne Potential des Tumors dennoch unterschätzt wird. So zeigte eine Studie, dass bei 12 % der PatientInnen mit Hochrisiko-GIST eine gutartige Tumorerkrankung fehldiagnostiziert wurde(2). Als größte Prädiktoren der Dignität scheinen hierbei die Tumorgöße und Mitoserate zu sein. Vereinzelt gibt es auch Berichte über sehr kleine und mitotisch inaktive GISTs mit malignen Verläufen(75, 77). Hier gilt eine Größe kleiner gleich 2 cm und eine Mitoserate von unter 5 Mitosen pro 50 Hochleistungsfeldern als prognostisch gut(75). Weiters wurde eine Korrelation in Bezug von Pleomorphismus und Gesamtüberleben entdeckt. So zeigte sich bei PatientInnen der sehr niedrigen Risikogruppe 1% Pleomorphismus, während bei der hohen Risikogruppe ein Pleomorphismus von 50% vorlag(78). Bildgebend korrelieren GISTs größer 5 cm, Heterogenität, mesenteriale Fettinvasionen, Ulcerationen, Lymphadenopathie und exophytisches Wachstumsmuster mit Rezidiven und Metastasen. Homogenität spricht eher für niedriges Metastasenrisiko(50).

### **1.9.3 Klassifikation**

Wie bei allen Tumorerkrankungen üblich, gibt es auch für GIST Risikoklassifizierungssysteme, welche eine Prognose in Bezug auf Rezidiv-, Metastasenwahrscheinlichkeit und Lebenserwartung stellen. Im Falle von GIST gibt es mit Fletcher, Miettinen, Huang, Joensuu und TNM fünf weit verbreitete und gut etablierte Scores, welche auf Faktoren wie Tumorgöße, Teilungsraten und Lokalisation beruhen und Auskunft über die bestmögliche, evidenzbasierte Therapie geben(79). Historisch entstanden weitaus mehr, konnten sich aber größtenteils nicht behaupten. Klinisch am verbreitetsten sind die Einteilungen nach Fletcher und Miettinen. Obwohl sich eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren als hochwirksam erwiesen hat, sind genaue Einsatzkriterien hierbei essentiell, da es einerseits ein breites Spektrum an TKI-bedingten Nebenwirkungen und andererseits hohe sozioökonomische Behandlungskosten birgt(79).

Die erste, 2002 geschaffene Klassifizierung nach Fletcher, oder teilweise von einigen Autoren auch als „NIH-Klassifikation“ genannt, unterteilt hierbei in ‚sehr niedriges‘, ‚niedriges‘, ‚intermediäres‘ und ‚hohes‘ Risiko, basierend auf Größe und Zellteilungsrate. Obwohl die Fläche von 50 HPFs (high-power field) nur ungenau definiert ist und von 0,1

bis 0,4 mm<sup>2</sup> variieren kann, wies sich diese Methode in Studien als klinisch nützlich heraus(79).

Im Jahre 2006 erschien die zweite, mittlerweile klinisch sehr verbreitete Klassifikation nach Miettinen. Diese auch als AFIP-Klassifikation (Armed Forces Institute of Pathology) bezeichnete Einteilung basierte auf einer statistischen Auswertung von 2.671 Fällen und beruht ebenfalls primär auf Tumorgröße und Mitoserate. Hierzu kam jedoch die Beobachtung unterschiedlicher aggressiver Verhalten abhängig von der Lokalisation (Darm-GIST zB. aggressiver als Magen-GIST) und schließt diese somit mit ein. Zusätzlich setzte man hierbei auch auf eine exakter definierte Fläche von 5 mm<sup>2</sup> für die mitotische Zählung. So entstand eine genauere, 8-teilige Einteilung (1 bis 6b), welche im Gegensatz zur Fletcher Klassifikation auch eine Nicht-Risiko-Gruppe beinhaltet(79).

2007 kam es nach einer weiteren Studie von 289 GIST-Fällen zu einer weiteren Klassifikation nach Huang. Diese zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der ‚sehr niedrig‘ und ‚niedrig‘ Risiko-Gruppe der NIH-Klassifikation und vereinte diese als Huang Stufe I. Die Hochrisikogruppe nach Fletcher zeigte sich jedoch als prognostisch sehr variabel und wurde in zwei Untergruppen (Huang III und IV) gesplittet. Auch hier wurde die Fläche der mitotischen Zählung auf 5 mm<sup>2</sup> standardisiert(79).

Eine weitere Klassifikation nach Joensuu aus dem Jahre 2008 schloss die prognostisch schlechten Tumorrupuren und die Lokalisation mit ein, basierte jedoch wieder auf der ungenaueren HPF-Zählweise(79).

Schließlich wurde im Jahre 2010 die erste offizielle TNM-Klassifikation für GIST von der Union internationale contre le cancer (UICC) veröffentlicht, welche beinahe gänzlich auf der Klassifikation nach Miettinen beruhte, jedoch wie in TNM-Klassifikationen üblich, die Metastasierung miteinbezog und diese als höchste Stufe definierte(79).

Zusätzlich wurden über die Jahre unzählige Nomogramme und Heatmaps verschiedenster Autoren veröffentlicht(79).

#### **1.9.4 Metastasierung und Rezidive**

Auch wenn gerade einmal 10-30% der GIST maligne entarten und zur Bildung von Tochtergeschwüren führen, verschlechtert sich die Prognose erheblich. Während kleinere (<10cm) Neoplasien mit geringer Mitoserate (<5/50HPs) mit 2 bis 3% selten metastasieren, kommt es bei großen (>10cm) mit hoher Teilungsrate (>5/50HPFs) mit 86% deutlich

häufiger zu Metastasen. Bei großen GISTs mit niedrigen und kleinen GISTs mit hohen Mitoseraten sind Metastasen ebenfalls relativ selten (11 bzw. 15%). Als prognostisch ungünstig zeigte sich eine Lokalisation im Fundus gastrici oder im gastroösophagealen Übergang, hingegen schienen im Antrum gelegene seltener zu metastasieren. Ebenfalls koagulative Nekrose, Ulzeration und Schleimhaut-Invasion ließen sich mit einem prognostisch schlechten Verlauf assoziieren(68). Die häufigsten Metastasen von GIST befinden sich im Peritonealraum (20%) oder in der Leber (67%)(6, 28), durch welche es bedingt, meist zur erstmaligen klinischen Manifestation der Malignität kommt(9). Obwohl die meisten Weichteilsarkome gehäuft in Lungen metastasieren, sind hingegen bei GISTs Lungen-, Knochen- und Weichteilmetastasen (Subkutis) unwahrscheinlich. Eine Aussaat in Lymphknoten ist ebenfalls extrem selten und eine Lymphknotenresektion erfolgt nur in Ausnahmefällen, wie beispielsweise bei der pädiatrischen GIST. Ein Lymphknotenbefall korreliert hierbei meistens mit einer signifikant verminderten Gesamtüberlebensrate(80). In einer Studie mit 18 PatientInnen mit Lebermetastasen zeigte sich, dass der Primärtumor zu 55% im Magen, 27% im Duodenum, 11% im Ileus und 6% in der Speiseröhre seinen Ursprung hat. In 94% zeigten sich posthepatektomisch Rezidive und in 88% kam es zu einer Metastasierung in der Restleber. Das Gesamtüberleben lag bei einem Median von 36 Monaten. Oft kann eine Metastasenresektion in Rahmen einer Primärtumorresektion durchgeführt werden und bedarf keiner eigenständigen Operation(81). In einer weiteren Studie zeigte sich mit 70% eine Häufung beim männlichen Geschlecht. In lediglich 40% beschränkten sich die Metastasen auf die Leber, bei den übrigen gab es meist zusätzlich eine intraperitoneale Dissemination oder gastrointestinale Lokalrezidive. Chirurgisch ist eine peritoneale Tumoraussaat im Rahmen einer Primärtumorentfernung oder Biopsieentnahme möglich und führt ebenfalls zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtprognose(4).

Obwohl in 85% der diagnostischen GISTs eine Resektion erfolgt, kommt es trotzdem postoperativ in 50% der Fälle zu Rezidiven oder Metastasen. Die mediane Zeit beträgt hier 2 Jahre. Gehäuft sind diese Rezidive, abdominal meist in der Leber, dem Peritoneum oder in beidem lokalisiert, weit verbreitet. Zu einem Wiederauftreten an der ursprünglichen gastrointestinalen Läsion kommt es selten(28). Bei PatientInnen mit pädiatrischem GIST liegt eine mit 65% höhere Rezidivwahrscheinlichkeit vor(17). Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und den ersten Absiedlungen erstreckte sich mit einem Median von 16 Monaten von 0 bis 162 Monaten trotz adäquater Therapie(82). Sie wachsen tendenziell verdrängend, anstatt infiltrativ gegenüber umgebende Organe(29). Da es sich um

weiche, zerbrechliche Neoplasien handelt, besteht weiters die Möglichkeit einer Tumorruptur in Rahmen einer Biopsieentnahme oder Resektion. Diese Metastasenaussaat erfolgt meist in die Peritonealhöhle(29) und birgt selbst nach erfolgreicher Entfernung einer lokalen Läsion die Gefahr eine peritoneale Rezidivbildung(83).

### **1.9.5 Status bei Erstmanifestation**

Neben singulären Läsionen kommt es häufig bereits während der Entstehung zu multiplen primären Knoten. Eine kleine Studie von 28 PatientInnen ergab, dass 43% von diesen multiplen Ursprüngen entstehen(16). So liegen bei Erstdiagnose neben soliden Neoplasien gehäuft auch multipel beherdete Läsionen vor oder zeigen bereits periphere Metastasen. In einer Studie aus New York mit 200 GIST erkrankten PatientInnen zeigten sich 46% ohne Metastasen, 47% mit Metastasen und 7% bereits tumorektomiert und hatten lokale Rezidive(28). In einer größeren, retrospektiven Studie aus Frankreich wurden 10% der PatientInnen bei Erstdiagnose mit synchronen Metastasen beschrieben(53). Besonders bei PatientInnen mit Neurofibromatose 1 kommt es gehäuft zu multiplen Herden, hingegen manifestieren sich sporadische GISTs meist solitär(39).

### **1.9.6 Prognose**

Mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 80% und einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45% handelt es sich um eine vergleichbar hohe Mortalität. Bei einem lokalisierten regionalen bzw. metastasierten GIST bei Diagnosestellung änderte sich die fünf-Jahres-Überlebensrate auf 77%, 64% bzw. 41%. Neben höherem Alter bei der Diagnose, schwarzer Rasse, männlichem Geschlecht und fortgeschrittenem Stadium steigert auch eine fehlende chirurgische Intervention die Mortalität(7, 10). In einer amerikanischen Studie mit 200 PatientInnen zeigte sich nach einer Tumorektomie eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 69%, eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 44% und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 35%. Nach primärer Erkrankung betrug das mediane Überleben 60 Monate, nach Metastasen nur noch 19 Monate und nach Lokalrezidiv lediglich 12 Monate bei adäquater Therapie. Während von den Überlebenden 58% als geheilt angesehen werden konnten, lag die Todesursache in 10% der verstorbenen PatientInnen bei anderen Ursachen als GIST. Als weiteres prognostisch schlechte Zeichen entpuppte sich eine Tumorgöße >5 cm und eine unvollständige Resektion. So zeigten sich deutliche Unterschiede in der medianen Lebenszeit zwischen voll- und unvollständigen Resektionen von 66 auf 22 Monaten. Das Alter hatte hier keinen Einfluss. In einer weiteren Studie, in der das Gesamtüberleben klinisch analysiert wurde, ergab es einzige eine Korrelation mit der Tumorgöße. Alter,

Geschlecht, Lokalisation und mikroskopisch freie Resektionsränder beeinflussten das Gesamtüberleben hier nicht(28).

### **1.9.7 Bildgebung**

Eine kontrastmittelverstärkte Computer- oder Magnetresonanztomographie ist der bildgebende Goldstandard zur Feststellung und Charakterisierung einer abdominalen Raumforderung und das Vorliegen möglicher Metastasen. Sie kann sowohl bei erstmaligem Verdacht, als auch in der Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Die endgültige Diagnose eines GISTs unterliegt jedoch einem pathologischen Gutachten, kann allerdings auf radiologischen Verdacht angeordnet werden. Das Kontrastmittel sollte hierbei sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden, um Darmränder bestmöglich zu definieren. Eine Ausnahme besteht bei PatientInnen mit Kontrastmittelunverträglichkeit. Obwohl es mit der Magnetresonanz eine ebenbürtige Bildgebung zur Computertomographie ohne Strahlenexposition gibt, ist CT meist die bevorzugte anfängliche Untersuchung, da sie flächendeckender ist und einfacher zur Verfügung steht. In Sonderfällen wie einer Evaluation des präoperativen anatomischen Tumorausmaßes oder zur Beurteilung von Metastasen wäre jedoch eine MRT einer CT vorzuziehen(84). Auch bei bestimmten Lokalisationen wie dem Rektum kann es von Vorteil sein eine MRT durchzuführen(8). Zweidimensionale Bildgebung sollte nur als Ergänzung erfolgen und kann zum Beispiel als Nachweis einer Lungenmetastase eingesetzt werden. GISTs erscheinen hier meistens als solide, unscharf konturierte und durch Kontrastmittel aufgehellte Masse. Sehr große Tumore können aufgrund von Nekrosen, Blutungen oder Degenerationen komplexer erscheinen und die Feststellung des Ursprungs kann sich als schwierig erweisen. Genauere Charakterisierung der gastral oder ösophageal gelegenen GISTs kann durch Endoskopie erfolgen. Obwohl bei herkömmlicher Endoskopie nicht zwischen GISTs oder muskulären Neoplasien unterschieden werden kann und sich beides als submuköse Masse mit glatten Rändern und intakter Schleimhaut äußert, kann durch endoskopische Sonographie die Herkunftsschicht bestimmt werden. Sonographisch lässt sich meist eine echoarme, homogene Läsion mit klar definierten Rändern erkennen, welche selten unregelmäßige Ulcerationen aufweisen können. Inhomogene Läsionen sprechen bei fortgeschrittenen Tumoren für Verflüssigungsnekrosen, Bindegewebseinlagerungen oder Degenerationen.

Eine sensitivere Diagnostik ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Mit dieser auf Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) basierenden Bildgebung ist eine hochsensitive Erkennung von Zellen mit hohem Glukosestoffwechsel - GIST eingeschlossen – möglich. Verschiedene

Studien berichten von einer Sensitivität von 86 bis 100%(85). Aufgrund seiner zu niedrigen Spezifität und begrenzteren Verfügbarkeit bleibt eine CT jedoch die anfängliche Bildgebung. So wird PET-CT mit Fluorodeoxyglucose meist bei unklarem Tumorursprung oder ergänzend zur CT bei unklarem Läsionsausmaß oder fehlender klinischer Vereinbarung durchgeführt(86). Auch um frühzeitig das Ansprechen einer Tyrosinkinase-Inhibition zu evaluieren, zeigte sich PET-CT als nützlich, da diese bereits in den ersten 24 Stunden den glykolytischen Stoffwechsel der betroffenen Zellen herabsetzen sollte(8).

Ein Rückgang der Tumoraktivität wird hierbei meist durch eine Tumorschrumpfung radiologisch erkennbar, kann aber auch durch anfängliche hypodensische (=Abnahme der Dichte) oder zystische Veränderungen, meist gefolgt von einer Schrumpfung, radiologisch in Erscheinung treten und deutet auf ein Ansprechen der medikamentösen Therapie hin(87, 88). Obwohl die maximale Reaktion von Imatinib sechs Monate oder länger dauern kann, kommt es im Median nach vier Monaten erstmals zu einer radiologisch erkennbaren Reaktion(89). In der Früherkennung oder bei Unsicherheiten kann zusätzlich eine PET-CT Untersuchung gefordert werden. In einem Versuch zeigten sich ebenfalls kontrastverstärkte Doppler-Sonographien in der Lage zur Evaluierung der Tumorprogression(87). Am effektivsten zeigte sich im direkten Vergleich eine Kombination aus funktioneller PET und morphologischer CT. So wurden bei 20 PatientInnen die Imatinib Reaktion im Verlauf anhand 282 radiologischer Seite-an-Seite-Bildauswertungen von CT und PET ausgewertet. In diesen konnten nach 1, 3 bzw. 6 Monaten mittels PET 85%, 100% bzw. 100%, mittels CT 44%, 60% bzw. 57% und bei fusionierten PET-CT 95%,100% bzw. 100% Remissionen korrekt diagnostiziert werden(90). Trotzdem besteht die Möglichkeit einer verbleibenden Restläsion bei unauffälliger Bildgebung, weswegen fortlaufende Nachsorgekontrollen obligat sind(91).

### **1.9.8 Biopsie**

Im Gegensatz zu vielen anderen Neoplasien sind Biopsien nicht immer zwingend erforderlich und werden auch präoperativ kaum empfohlen. Besonders bei einfach resezierbaren Läsionen wird primär auf eine Biopsie verzichtet um eine mögliche Tumorruptur und Dissemination zu verhindern. Stattdessen basiert hier eine vorläufige GIST-Diagnose auf radiologische Bildgebung. Ausnahmen gibt es hierbei jedoch bei Läsionen mit vermuteter Metastasierung oder großen, lokalen Tumoren, um eine prä- oder postoperative Therapie mit Imatinib abzuwägen. Hier wird eine Biopsie empfohlen, um die Diagnose zu sichern, da im Falle von Lymphomen, Mesenterialfibromatosen oder

Keimzelltumoren einerseits striktere Indikationen bezüglich einer Resektion bestehen, andererseits eine neoadjuvante Imatinib Therapie ebenfalls nicht angebracht wäre. Die ESMO spricht hier von Knoten größer als 2 cm. Goldstandard für eine Biopsie ist eine endoskopische, ultraschallgezielte (EUS) Biopsie und wird der transkutanen Biopsie vorgezogen(8). Da es sich bei dem GIST um eine weiche und zerbrechliche Neoplasie handelt, besteht das theoretische Risiko einer hämorrhagischen oder interkavitären Dissemination, welche eine deutliche Prognosenverschlechterung mit sich führt(17). Weiters besteht die Möglichkeit, dass eine Blutung ausgelöst wird. Andere Meinungen sprechen von einer großzügigeren Biopsie-Entnahme und einem vernachlässigbaren Risiko bezüglich einer peritonealen Kontamination bei ordnungsgemäßer Durchführung. Besonders von der NCCN ausdrücklich befürwortet, sollten demnach nur in Ausnahmen von kleinen (<2cm), rektalen GISTs standardmäßig alle GISTs eine Mutationsanalyse durchlaufen(8). Endoskopisch durch EUS-geführte Feinnadel-Biopsiezangen gewonnene Biopsien liefern jedoch meistens nicht ausreichend Gewebe für eine sichere Diagnose, da bei zu großen Biopsie-Defekten die Gefahr, eine Perforation zu verursachen, vorliegt. So dienen diese Biopsien primär dazu, einen anderen Tumor auszuschließen(92). Sollte eine Biopsie einen nekrotischen oder hämorrhagischen GIST-Teil liefern, wäre diese ebenfalls nicht schlüssig(9). Eine Studie mit im oberen Gastrointestinal-Trakt lokalisierten Tumoren zeigte eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 100% der Biopsie-Diagnose(93). Im Falle einer Notfalloperation sollte ebenfalls auf eine Biopsie zugunsten eines postoperativen Gutachtens des Resektionsgewebes verzichtet werden(9). Biopsien komplexer Läsionen beispielsweise mit Zysten sollten an spezialisierten Zentren durchgeführt werden(8). Ebenfalls könnte eine Sammlung der Tumorproben vorgenommen werden um eine spätere, neuerliche Auswertung zu ermöglichen.

### **1.9.9 Differentialdiagnosen**

Um eine optimale Therapie zu ermöglichen ist es nötig die Neoplasie bestmöglich von andersartigen Tumoren abzugrenzen. Besonders vor 2001, als es noch keine moderne immunhistochemische Diagnostik gab, wurde GIST häufig mit Leiomyomen oder anderen, aus glatten Muskelzellen stammenden Tumoren, verwechselt. Davor wurden Läsionen anhand von Histologie durch etwaige Färbungen bestimmt. Differentialdiagnosen eines gastrointestinalen, subepithelialen Tumors wäre ein Leiomyom, Leiomyosarkom, malignes Melanom, Schwannom, maligner peripherer Nervenscheidentumor, Fibromatose, inflammatorischer, myofibroplastischer Tumor oder metaplastisches Karzinom. Die

endgültige Differenzierung erfolgt in der Regel durch eine/n PathologIn durch Kombination des immunhistochemischen Expressionsprofils und der klinischen und der histologischen Merkmale(8). Eine meist vorangegangene radiologische Bildgebung ist nicht ausreichend und kann lediglich die Verdachtsdiagnose eines GIST stellen(9).

Die ebenfalls zu den mesenchymalen Tumoren zählenden gutartigen Leiomyome finden sich zu 90% im Uterus. Grundsätzlich können sie in sämtlichen Organen mit glatter-Muskelzell-Beteiligung vorkommen und werden somit als Angioleiomyome, Dermatoleiomyome, Ösophagusleiomyome bezeichnet. Ebenfalls können sie im Magen oder in den Harnwegen lokalisiert anzutreffen sein(94). Anders als GISTs kommen sie im gastrointestinalen Trakt gelegen meist ösophageal, colonal oder rektal vor, selten gastral und praktisch nie im Dünndarm. Morphologisch entsprechen sie jenen extra-gastrointestinalen Leiomyomen und sind mit dem Abstand 3:1 deutlich häufiger als GISTs anzutreffen(3). Im Darm lokalisierte sind meist klein und gut umschrieben und entstehen typischerweise aus der Muscularis propria. Neben einem intra- und extraluminalen Wachstum, kann auch eine Kombination der beiden vorliegen. Ihr Durchmesser erstreckt sich von 0,5 bis 30 Zentimeter. Im CT erscheinen sie als glatte konturierte, hypodense Läsionen unmittelbar neben dem Darmlumen. Innere Nekrosen, heterogene Kontrastmittelverstärkungen und dystrophe Verkalkungen können vorliegen(85). Mikroskopisch bestehen sie aus Faszikeln gutartiger Spindelzellen ohne Kernatypien und geringer Mitoserate. Der Kern hat meist eine ovale Form und liegt zentral, kann aber durch ausgeprägte Vakuolen verschoben sein. Im Gegensatz zum GIST, welcher durchschnittlich im 63. Lebensjahr auftritt, entstehen Leiomyome durchschnittlich im 30-35. Lebensjahr. Während es meist stark positiv für Östrogen, Progesteron, Desmin und SMA sind, exprimieren sie meist weder CD34 noch CD117 und zeigen Verluste in 14q(3, 4). Ösophageale Leiomyome treten gehäuft im kaudalen Drittel der Speiseröhre auf und haben eine Prädisposition das männliche Geschlecht betreffend.

Das primär über das Blut metastasierende Leiomyosarkom tritt ähnlich wie GIST, besonders im höheren Alter auf. Es zählt ebenfalls zu den mesenchymalen Tumoren und kann im ganzen Körper vorkommen. Morphologisch zeigen die Tumorzellen eine längliche Form mit gut differenzierten Zytoplasma und zigarrenförmigen Kernen. Auch mehrkernige Riesenzellen sind häufig. Da sie öfters als intramurale Polypen erscheinen, wird ihr Ursprung in der Tunica muscularis mucosae oder in einer inneren Schicht der Tunica

muscularis vermutet. Wie ihre gutartigen Ebenbilder sind sie meist negativ für CD34 und CD117 und positiv für Desmin und SMA(4).

Gastrointestinal lokalisierte Schwannome sind selten und treten im Verhältnis 1:50-100 zu GISTs auf. Obwohl sie im Gegensatz zu GISTs keine Assoziation zu NF1 aufweisen, können sie leicht klinisch mit GISTs verwechselt werden. So treten sie ebenfalls im höheren Alter, besonders im Magen (60-70%) oder Dickdarm (20-30%) lokalisiert auf und können eine ähnliche Symptomatik verursachen(3). Hier sind sie meist auf die Tunica submucosa und Tunica muscularis propria begrenzt und in der Regel von intakter Schleimhaut bedeckt. Ihre Größe beträgt meist von 0,5 bis 7 cm und sie haben meist ein kugel- oder eiförmiges Erscheinungsbild. Histologisch zeigen sie meist schlanke, gebündelte S100-Protein-positive Spindelzellen in faserreichem, S100-Protein-negativem Hintergrund. Bösartige Entartungen wurden bis dato nicht dokumentiert(4).

Weitere mesenchymale Tumore des gastrointestinalen Traktes sind meist histologisch und pathogenetisch unterschiedlich. Wie zum Beispiel Fibrome weisen sie meist eine geringe Zellzahl bei höherem Kollagenisierungsgrad auf und sind in der Regel negativ für CD117 und CD34(4). Ein malignes amelanotisches Melanom wäre ebenfalls in der Lage einen GIST zu simulieren, ihre stark positive S100 Expression und typische EWS-ATF1-Genfusion ermöglichen jedoch eine Differenzierung(3). Intraabdominales Desmoid hat trotz möglicher KIT-Positivität eine charakteristische weißliche, harte Masse und zeigt sich histologisch reich an Kollagen und leicht erweiterten, prominenten Gefäßen(3).

## **1.10 Therapie**

Bis vor der Entdeckung von Tyrosinkinase Hemmern, handelte es sich bei GISTs um äußerst schwer zu behandelnde Tumore, bei welchen es neben chirurgischer Resektion keine wirksamen Therapiemöglichkeiten gab. Aufgrund der Unempfindlichkeit gegenüber klassischer Chemotherapeutika, wurde es beim Vorhandensein von Fernmetastasen meistens nur mit palliativen Symptom-orientierten Therapien, wie durch Schmerztherapie, behandelt. So gibt es erst seit der Zulassung von Imatinib 2008 eine effiziente medikamentöse Therapie von GISTs. Wie allgemein in der Medizin üblich, gibt es mehrere nationale und internationale Leitlinien betreffend Weichteiltumoren, die sich meist decken, aber auch voneinander abweichen können. Die zwei größten wären hierbei das amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO). Beispielsweise wird generell empfohlen,

gastrointestinale Stromatumore größer gleich 2 Zentimeter zu entfernen. Leitlinien kleinerer GISTs betreffend variieren jedoch zwischen ESMO, NCCN und dem kanadischen Beratungsausschuss von GIST(8). Zwar existieren einzelne inoffizielle Leitlinien, diese wurden aber nur teilweise von den großen onkologischen Gesellschaften akzeptiert und übernommen. So wurde zum Beispiel ein allgemeiner GIST Behandlungsleitfaden von der NCCN nur für gastral lokalisierte GISTs übernommen(95).

Anders als die Behandlung der meisten anderen Tumore, welche auf den drei großen Säulen der Tumorthherapie, der Chemotherapeutika, der chirurgischer Intervention und der radiologischer Bestrahlung basieren, zeigen sich GISTs radiologisch weitgehend unempfindlich. Deshalb baut die Behandlung von GIST primär auf chirurgischen Resektion und Chemotherapeutika in Form Tyrosinkinase-Inhibitoren. Je nach Faktoren wie Stadium, Größe, Aktivität oder Lokalisation kommt es zu unterschiedlichen Gewichtungen, welche auf vergleichbar wenigen Evidenzen in Bezug zu verbreiteteren Neoplasien basieren. Weitere Behandlungsmethoden zeigten Ansprechraten von 0-5%(96). So wird in der Therapie im Wesentlichen in drei mögliche Kategorien unterteilt: Lokal begrenzter, operabler Primärtumor, zunächst nicht oder schwer operable Primärtumore oder inoperable bzw. metastasierte GISTs. Bei kleinen (<2cm), niedrig-malignen GISTs besteht die Möglichkeit einer vorübergehenden alleinigen Überwachung.

Die Behandlung komplexer GISTs sollte im multidisziplinären Team abgesprochen werden. Essentiell wäre das Beisein eines/einer OnkologIn, eines/einer TumorchirurgIn, eines/einer PathologIn und eines/einer RadiologIn, welche gemeinsam eine initiale Evaluierung und Therapie mittels chirurgischer Intervention, Organerhaltung, Nebenwirkungsabwägung und Gesamtüberleben erörtern. Bei Verfügbarkeit wäre es weiter sinnvoll, GastroenterologInnen, NuklearmedizinInnen und weitere FachärztInnen dem Tumor-Board hinzuzuziehen(83). Neben Patientengeschichte, physikalischem Status, radiologischer Bildgebung und Familiengeschichte sollten auch Begleitkrankheiten und ein ausführliches Blutbild inklusive Retikulozytenzahl und Leberwerten durchgeführt und in engmaschigen Kontrollen überwacht werden.

### **1.10.1 Chirurgische Intervention**

Die chirurgische Intervention ist bei gastrointestinalen Weichteiltumoren wie GIST, Leiomyom und Leiomyosarkom prinzipiell großzügig durchzuführen und hängt sehr vom Vertrauen in die präoperative Diagnose, von Tumorgöße und Lage und vom Vorhandensein

möglicher Metastasen ab. Sofern eine chirurgische Resektion möglich ist, wäre diese bei Weichteiltumoren Therapie der Wahl und Goldstandard. Auch bei GISTs sollte stets die Durchführbarkeit einer Resektion erörtert werden. Im Falle einer möglichen chirurgischen Intervention sollte diese erfolgen. Im Falle einer Kontraindikation sollte jedoch eine medikamentöse Therapie mit Tyrosinkinase Inhibitoren zur Reduzierung und Kontrolle der Tumormasse eingeleitet werden. Sofern die Möglichkeit einer zukünftigen chirurgischen Intervention besteht, wäre diese Therapie als neoadjuvant zu betiteln, andernfalls als palliative Therapie (siehe neoadjuvante und palliative Therapie). Der Unterschied läge hier lediglich in der Zielsetzung und sollte bei einer neoadjuvanten Therapie einer chirurgischen Intervention nicht absehbar möglich sein, würde die Tyrosinkinase Inhibitorische Therapie als palliativ weiterlaufen. Anzustreben wäre jedoch auch hier eine mögliche Resektion, da es sich hierbei um die einzige potentiell kurative Therapie handelt(97). Prinzipiell liegen die Gründe dafür auf eine Resektion zu verzichten und eine medikamentöse Therapie einzuleiten in der Kontraindikation eines chirurgischen Eingriffes. Neben einer allgemeinen Operationsfreigabe seitens eines/einer internistischen FachärztIn, liegt der chirurgische Fokus auf deren Durchführbarkeit bzw. deren Sinnhaftigkeit. Sollte der Tumor bereits metastasiert haben, zu weit ausgelehnt sein oder ein infiltratives Wachstum in ein benachbartes Gewebe vorliegen und eine Resektion samt Resektionsränder somit zu umfangreich ausfallen bzw. nicht durchführbar sein oder spricht allgemein die Risiko-Nutzungs-Relation dagegen, spräche dies für eine alleinige medikamentöse Behandlung. Während eine Resektion bei Vorliegen eines infiltrativen Wachstums in Abhängigkeit von der Art des benachbarten Gewebes durchführbar sein kann, sprechen Fernmetastasen in der Regel gegen eine chirurgische Resektion. So ist der Stellenwert einer chirurgischen Intervention bei fortgeschrittenen, metastasierenden Läsionen vergleichbar gering, während er bei den häufigeren, lokalen GISTs das Mittel der Wahl darstellt. Aufgrund dieser ungleichen Häufigkeitsverteilung kann in 85% aller GIST Fälle eine lokale Tumorsektion bei akzeptablem Morbiditätsrisiko durchgeführt werden, welche jedoch bei den im Magen lokalisierten GISTs Ausmaße bis zu einer Gastrektomie annehmen kann(17). Das Ziel einer chirurgischen Intervention ist, wenn möglich eine makroskopisch vollständige Resektion mit intakter Pseudokapsel und negativen mikroskopischen Resektionsrändern, auch R0-Resektion genannt. Unter bestimmten Umständen kann aber eine R1 (mikroskopischen tumorzellhaltige Exzisionsränder) durchgeführt werden. Bei fehlenden, alternativen Behandlungsmöglichkeiten können R1 Resektionen wiederholt werden(8). Obwohl je nach AutorIn bei 85% bis 95% der lokalisierten GISTs eine vollständige Resektion möglich ist(29,

98), wird berichtet, dass in 50 % der Fälle bei nicht-metastasierten GISTs nach alleiniger Resektion eine Heilung herbeigeführt werden kann(29). Eine präoperative Biopsie wird nicht immer empfohlen, besonders wenn es sich um eine rezesierbare Läsion ohne vermutete Tochtergeschwüre handelt. So kann es sich zum Zeitpunkt der Resektion möglicherweise um eine histologisch nicht-diagnostizierte Läsion handeln. Nur im Fall einer neoadjuvanten Imatinib Therapie sollte das Risiko einer Tumorrupturn in Kauf genommen werden(17). Von einer chirurgischen Resektion wird hingegen bei größeren, metastasierten oder schlecht positionierten GISTs abgeraten(9). Diese Resektion erfolgt in der Regel in Form einer Keilresektion, inklusive eines Sicherheitssaums von 1-2 cm(99). Sollte der Magen oder Darm betroffen sein, sollte die Resektion segmental vonstatten gehen. Eine breitere Resektion von umliegendem, gesundem Gewebe verbessert die Prognose nicht. Ebenso wenig sollte zugunsten einer segmentalen Resektion auf eine peritumorale verzichtet werden. Insbesondere bei Leiomyosarkomen steigt andernfalls das Rezidivrisiko(100). Diese kann durch traditionelle offene Chirurgie, laparoskopisch oder laparoskopisch-unterstützt erfolgen(101). Zusätzlich kann die Möglichkeit einer transsakralen Operation bestehen(29). Bei Durchführung einer Laparotomie sollte besonderes Augenmerk auf Leber und Peritonealflächen gelegt werden, um primäre Metastasenherde auszuschließen. Zu einem direkten Vergleich zwischen traditioneller, offener und laparoskopischer GIST Resektion kam es in einer Metaanalyse, in welcher gezeigt wurde, dass es kurzfristig bei laparoskopischen Eingriffen zu einer Verringerung des intraoperativen Blutverlustes, verringertes Auftreten von Blähungen, frühere Wiederaufnahme der oralen Nahrungsaufnahme und kürzerer Dauer des Krankenhausaufenthaltes kommt. Langzeitig konnten bei Laparoskopie signifikant niedrigere Raten von Gesamtwiederauftreten, Metastasenrezidiven und assoziiert lokale Rezidive verzeichnet werden(83). Hingegen gibt es die typischen laparoskopischen Nachteile einer eingeschränkten Sicht, räumlichen Enge und komplexeren Handhabung. Ebenfalls von laparoskopischen Resektionen größerer (>5 cm) Läsionen wird aufgrund des Risikos eines Tumorrisses abgeraten(83). Eine chirurgische Resektion der regionalen Lymphknoten oder eine breite Resektion von unbeteiligtem Gewebe ist aufgrund des seltenen Befalls in der Regel nicht nötig. Bei der pädiatrischen Form von GIST hingegen sollte die Überwachung der Lymphknoten vermehrt wahrgenommen werden. Computertomografisch können extraluminal wirkende Anteile Verdacht auf ein invasives Wachstum stellen, meistens handelt es sich hierbei aber eher um Verdrängungen, als um Invasionen. So ist es nur selten notwendig durch Adhäsionen bedingte En-bloc-Resektion durchführen zu müssen. Allgemein bilden große chirurgische

Eingriffe, wie eine Gastrektomie mit ausgedehnter Lymphknotendisektion, Whipple-Verfahren und totale Mesorektum-Exzision, die äußerste Ausnahme(29). Weiters ist ein präzises Zusammenspiel zwischen PathologInnen und ChirurgInnen erforderlich, da keine exakte Definition eines positiven Resektionsrandes existiert und es davon abhängt, ob der Befund den durchzuführenden, chirurgischen Eingriff genau wiedergibt(101). Allgemein wird von GIST-Resektionen unter 2 cm Durchmesser eher abgeraten(9). Sollte die betroffene Läsion jedoch gastral gelegen, kleiner gleich 2 Zentimeter sein und wird bei folgenden Kontrollen ein sehr langsames Wachstum festgestellt, kann aufgrund des geringen Risikos statt einer chirurgischen Intervention eine alleinige Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Bei anderen Lokalisationen, besonders rektaler Herkunft, sollte eine operative Intervention großzügiger erfolgen(8). Das endgültige Vorgehen bei GISTs unter 2 cm ist jedoch umstritten(9). Bei kleinen Tumoren wäre eine vollständige Resektion inklusive intakter Pseudokapsel und negativer Resektionsränder anzustreben. Bei großen (>10cm) Tumoren ist die Notwendigkeit negativer, mikroskopischer Resektionsränder umstritten. Ebenso ist ein neuerlicher Eingriff zur Resektion der verbliebenen, positiven Ränder fraglich und sollte primär durch Watchful Waiting oder adjuvantion TKI-Therapie fortgeführt werden. Obwohl es bei PatientInnen mit unvollständig entfernter Resektion im Gesunden vermehrt zu Rezidiven kommt, gibt es Faktoren die eine wichtigere Rolle in Bezug auf Rezidive schaffen(101). Studien zeigten außerdem die Tumorgröße als weit wichtigeren diagnostischen Marker als mikroskopische Resektionsränder(28). Allgemein sollte mit Sorgfalt vorgegangen werden um Rupturen und damit resultierende Tumorausssaat, sowie erhöhtes Rezidivrisiko zu vermeiden. Obwohl bei starken Tumorblutungen aufgrund des Blutverlustes ebenfalls eine chirurgische Intervention im Vordergrund steht, könnte beispielsweise bei inoperablen Tumoren eine Therapie mit Imatinib alleine in der Lage sein eine Blutung zu stillen.

### **1.10.2 Inoperable Läsionen**

Obwohl bei bereits inoperablen, metastasierten GISTs primär eine Tyrosinkinase Hemmung empfohlen und als Goldstandard angesehen wird, werden in Ausnahmefällen auch operative Resektionen durchgeführt. Ein Vorteil der medikamentösen Therapie gegenüber chirurgischen Eingriffen ist die Fähigkeit, auch kleine, nicht radiologisch fassbare Mikroabsiedlungen inhibieren zu können. Zur Bestätigung der Diagnose und Genotypisierung des GISTs sollte aber im Falle eines metastasierten GISTs vor medikamentösem Behandlungsbeginn trotz Gefahr einer möglichen Tumorruptur eine

Biopsie erfolgen. Im Falle anderer Tumorerkrankungen gäbe es neben unterschiedlichen Indikationskriterien auch keine Indikation für Tyrosinkinase-Inhibitoren. Besonders bei einer generalisierten Progression bestehen wenig operative Möglichkeiten und auch vom primären chirurgischen Zugang bei metastasierten GISTs wird tendenziell eher abgeraten(8). Exakte, offizielle Indikationen gibt es zwar nicht, jedoch kann bei medikamentösem Therapieversagen als Second-Line Therapie eingesetzt werden und wird teilweise als gleichbedeutend wie eine Therapie mit Sunitinib gestellt(83). Über diese (R1-)Resektion gibt es unterschiedliche Meinungen. Obwohl sie nur in Ausnahmefällen durchgeführt wird, scheint eine zusätzliche radikale Resektion eines progressiven Herdes durchaus Erfolge zu verzeichnen(102). Allgemein konnte eine radikale chirurgische Resektion in Kombination mit Imatinib in vielen Fällen zu einer verbesserten Überlebensrate führen und bleibt bei manchen fortgeschrittenen GISTs die einzige Möglichkeit einer vollständigen Heilung(82). Das primäre Ziel einer R1 Resektion ist hierbei nicht eine vollständige Remission, sondern sie dient mehr einer Verzögerung der Progression(29). Auch trotz Resektion sollte evidenzbasiert eine medikamentöse Therapie nicht abgesetzt werden. Ebenfalls besteht die Möglichkeit auch bei palliativer Imatinib Therapie, sofern chirurgisch durchführbar, eine Resektion zur Verringerung der Tumorlast durchzuführen. Das Erfolgsrisiko liegt hier zwar nur bei 5%, alternative Therapieansätze sind jedoch rar und resistente Klone können meist verzögert werden. Dabei macht es in bis zu 25 bis 30% Sinn eine Resektion durchzuführen und können diese gegebenenfalls auch mehrfach durchgeführt werden. Klare Empfehlungen wurden auch nach unzähligen größeren Studien nicht verfasst. Vereinzelt gibt es weitere Ansätze die primäre Tumormasse zu reduzieren. So wurden Versuche mit Ablationen wie Radiofrequenzablationen oder Ethanol-Injektionen durchgeführt, entstandene Remissionen konnten jedoch nicht sicher auf die Behandlungen zurückgeführt werden(103).

### **1.10.3 Medikamentöse Behandlung**

Bis 2001 gab es, abgesehen von der chirurgischen Intervention, keine weiteren kompetenten Behandlungsmöglichkeiten. Da bei der Hälfte der PatientInnen keine Resektion möglich ist, lag die mediane Überlebenszeit bei 10-15 Monaten(28). Obwohl GIST von Natur aus eine gute Resistenz gegen zytotoxische Chemo- und Strahlentherapie zeigt, gibt es ein gutes Ansprechen auf Imatinib(13). Andere, in den späten 1990er getestete Chemotherapeutika wie Mesna, Doxorubicin, Ifosfamid, Thalidomid, subkutanem Interferon alfa und Dacarbazin, ergaben klinisch kein Ansprechen(104). Nachdem anfängliche Studien nur ein schlechteres Ansprechen von maximal 27% zeigten, ergab eine größere Studie nach besserer,

erstmal immunhistochemischer Diagnosestellung eine Ansprechrate der Standard-Chemotherapeutika von 0%(105). Durch histochemische Erkenntnisse der KIT- und PDGFRA-Mutation und der Entwicklung von Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib, Sunitinib oder allgemeineren Kinasen-Inhibitoren wie Regorafenib konnte die mediane Überlebenszeit von 14 auf 60 Monate erhöht werden(28). In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird der Einsatz eines TKI als Erstlinienbehandlung von metastasierenden GISTs und adjuvant bei PatientInnen mit „signifikantem Rezidivrisiko“ höherer Klassifizierungsstufen empfohlen. Die Auslegung eines „signifikanten Rezidivrisikos“ unterliegt hierbei einer großen Variabilität und ist stark von der zentrumspezifischen Expertise abhängig(79), findet jedoch in der Regel bei High-Risk-PatientInnen statt. Nach anfänglichem guten Ansprechen auf Imatinib bei metastasierten GIST kommt es häufig zu erworbenen Resistenzen. Bei klinischer Progression im Falle einer Imatinib-Resistenz kann eine Dosiserhöhung bei PatientInnen eine vorübergehende Tumorkontrolle schaffen(106). Als second-Line Therapie und gleichbedeutend mit einer Dosiserhöhung von Imatinib bestünde die Möglichkeit einer Sunitinib Therapie. Third-Line wird Regorafenib verwendet. Da es gegenwärtig keine weiteren von der US Food and Drug Administration und der European Medicines Agency zugelassenen Medikamente gegen metastasierten GIST als Imatinib, Sunitinib oder Regorafenib gibt, besteht selbst bei vorausgegangenem, schlechten Ansprechen die Möglichkeit eines neuerlichen palliativen Therapieversuchs mit Imatinib(107).

#### **1.10.4 Imatinib**

Der Wirkstoff Imatinib, Imatinibum, Imatinibmesylat oder Imatinibmesilat gehört zur Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Dieses zu den aromatischen Kohlenwasserstoffen gehörende selektive Zytostatikum mit der Summelformel  $C_{29}H_{31}N_7O$  wirkt als selektiver molekularer Inhibitor der KIT-, PDGFR $\alpha$ -, ABL- und BCR-ABL-Tyrosinkinasen(107) und wird in oraler Form anhand von Tabletten appliziert. Es wird unter dem Handelsnamen Glivec (Europa/Australien) oder Gleevec (USA) von der Firma Novartis vertrieben und dient zur Behandlung verschiedener maligner Tumore. Besonders gut konnte sich der monoklonale Antikörper Imatinib bei chronischer myelotischer Leukämie (CML) und GIST etablieren. Weiters könnte es beim Hypereosinophilensyndrom, atypischen myelodysplastischen bzw. myeloproliferativen Erkrankungen und aggressiver systemischer Mastozytose eingesetzt werden. Während CML meist durch eine am Philadelphia-

Chromosom lokalisierte Mutation ausgelöst wird, gibt es bei GIST mehrere Lokalisationen (c-KIT, ALB1, ARG, PDGFR), welche eine verstärkte Tyrosinkinase-Aktivität auslösen. Durch seine BCR-ABL-Tyrosinkinase Hemmung wird die Proliferation inhibiert und eine Apoptose injiziert. Diese abnormale Tyrosinkinase entsteht im Rahmen einer Mutation am Philadelphia-Chromosom. Weiters kommt es auch zu weiteren Tyrosinkinasehemmungen wie einer PDGFR und c-KIT Hemmung. Abgebaut wird es über die Leber und kann somit mit anderen im Cytochrom P450 abgebauten Medikamenten wie beispielsweise Paracetamol zu einer Akkumulation führen. Neben dem Metabolismus erfolgt auch die Ausscheidung hauptsächlich biliär über die Leber und nur in geringen Teilen über die Nieren. Es liegt mit einer Bioverfügbarkeit von 98% hauptsächlich gebunden an Eiweiß vor. Die Halbwertszeit beträgt 18 bis 22 Stunden und erreicht seine maximale Wirkung 2 bis 3 Stunden nach Einnahme. Im Normalfall sollte sie bei Verordnung einmal täglich mit einem Glas Wasser eingenommen werden, bei Tagesdosen über 800 mg sollte die Einnahme jedoch auf zweimal erfolgen. Von einer täglichen Dosis über 800 mg wird jedoch abgeraten. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme scheint die Absorption nicht zu vermindern(9). Am verbreitetsten sind die Tablettendosierungen 100mg und 400 mg, daneben gibt es außerdem 50mg und 200mg Tabletten. In Tabletten gebunden liegt Imatinib in Mesilat, dem Salz der Methansulfonsäure vor. Zugelassen ist Imatinib weltweit bei GIST und, seit 2017 Generika wie Imatinib Accord oder Apoimatinib zugelassen sind, gibt es unzählige weitere Präparate. Ursprünglich war es ebenfalls als Zusatzbehandlung bei pulmonaler arteriellen Hypertonie vorgesehen, der Antrag wurde aber von Novartis selbst zurückgezogen. Kurioserweise schien Imatinib bei weiteren Weichteilsarkomen, selbst bei jenen mit KIT-Expression, nicht anzusprechen(108).

### **Nebenwirkungen**

In den meisten Fällen wird Imatinib gut vertragen und muss selten wegen unerwünschter Nebenwirkungen pausiert oder abgesetzt werden. So sind die meisten Nebenwirkungen weniger als Grad 2 (moderat) und verringern tendenziell im Laufe längerer Einnahmen ihr Ausmaß(108). Auch im Vergleich zu anderen TKIs erscheint Imatinib weniger toxisch. Die am häufigsten beschriebenen, unerwünschten Nebenwirkungen sind Verdauungsbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie oder Bauchschmerzen, sowie Ödeme, Ermüdung, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Muskellkrämpfe, Muskel- und Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen, Blutbildveränderungen und Hautausschlag(109). Viele dieser Nebenwirkungen sind bei fortlaufender Therapie selbstlimitierend oder leicht symptomatisch zu behandeln. Von

PatientInnen mit neu aufgetretenen, schweren Herzinsuffizienzen während einer Imatinib-Therapie wurde ebenfalls berichtet. Ob diese im Zusammenhang stehen bleibt fraglich(110). In einer Studie mit 147 PatientInnen wurden häufig leichte bis mäßige Ödeme, Durchfall und Müdigkeit beschrieben. In 5 % der Fälle traten gastrointestinale oder intraabdominelle Blutungen auf. Genaue Aufklärung über Wechselwirkungen von Begleitmedikationen und Nahrungsmitteln ist eine Möglichkeit die unerwünschten Nebenwirkungen zu minimieren(83).

### **Zulassung**

Nach einer erfolgreichen Phase 2 Medikamentenstudie 2001, in welcher die 5-Jahres-Überlebensrate von historischen 35% auf 83% mit Imatinib-Therapie gehoben werden konnte(111), erfolgten 2008 mehrere unabhängige Studien der 3 Phase. In einer Doppelblind-Studie der Phase 3 wurden PatientInnen nach vollständiger Tumorresektion größer 3 cm, bei positiven KIT, 400 mg Imatinib verabreicht. Das Ergebnis zeigte eine verlängerte rezidivfreie Überlebenszeit im Vergleich zu Placebogabe (nach 1 Jahr 98% statt 83%). Nebenwirkungen wurden kaum beschrieben. Finanziert wurde diese Studie von Novartis und durchgeführt in einer Zusammenarbeit zwischen der American College of Surgeons Onkologie-Gruppe und dem National Cancer Institute mit 713 PatientInnen aus 230 Einrichtungen. Neben 41 Rezidiven bei Placebogabe, gab es nur ein Rezidiv bei Imatinibeinnahme(107). Weiters sollte es unter Einnahme von Imatinib bei 54% der PatientInnen zu einer partiellen Remission und bei 28% eine Stabilisierung der Erkrankung führen. Hingegen wurde bei 14% eine Resistenzbildung festgestellt, welche im Median nach 18-25 Mutationen häufig durch sekundären Mutationen in KIT auftrat. Es konnte eine mittlere Überlebenszeit von fast 60 Monaten erreicht werden(105). Die mittlere Zeit bis zu einer merkbaren Reaktion betrug hierbei meist 107 Tage(112). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen und es schien die Imatinib-Therapie im Durchschnitt ein zusätzliches rezidivfreies Jahr zu ermöglichen(113). Nachdem es anfänglich nur als Medikament gegen chronisch myeloische Leukämie zugelassen war, wurde das Medikament Imatinib 2008 beschleunigt als adjuvante Therapie bei resezierten GISTs über 3 cm Durchmesser in den USA zugelassen. Da es auch keine offiziellen Angaben über die Therapiedauer gibt, verbleibt Diskussionsbedarf(114). Durch die European Medicines Agency wurde es in Europa zur Behandlung erwachsener PatientInnen mit der weit interpretierbaren Einschränkung bei „signifikanten Rezidivrisiko“ zugelassen. Grundsätzlich wird Imatinib bei PatientInnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem, inoperablem, vorzeitig inoperablem GIST oder

postoperativ im Falle erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit eingesetzt. Aktuellere Studien zeigen eine objektive Remission zu 66% und eine Stabilisierung in weiteren 17%(105).

### **1.10.5 Neoadjuvant**

Anders als bei lokalen Primärtumoren ist eine chirurgische Intervention bei grenzwertig resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder inoperablen Neoplasien ohne Metastasen nachrangig. Weiters besteht besonders bei Hochrisiko-PatientInnen mit potentiellen Resektionen, welche eine Organunterbrechung erfordern würden, lokales Wiederauftreten einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, schwerfälligen Resektionen oder, bei potenziell resezierbaren metastatischen GISTs, die Möglichkeit, eine neoadjuvante Therapie zu veranlassen. Das Ziel einer neoadjuvanten oder auch „induktiv“ genannten Therapie ist es, auf eine zukünftige, chirurgische Intervention vorzubereiten. So sollte vor einer Resektion versucht werden, medikamentös das Ausmaß einer Neoplasie zu reduzieren, um eine Resektion zu erleichtern bzw. die Wahrscheinlichkeit auf eine Organerhaltung zu erhöhen(115). Jede der engmaschigen Kontrollen sollte hierbei einen chirurgischen Eingriff neu bewerten(9). Die Reaktion einer neoadjuvanten Imatinib-Therapie bewirkt hierbei anfangs weniger eine Veränderung der Tumorgröße oder des Durchmessers, sondern vermehrt eine Abnahme der Dichte in Form von Zystenbildung und Veränderungen der Vaskularität. Obwohl es keine offiziellen Empfehlungen bezüglich einer neoadjuvante Therapie mit Imatinib gibt(116), liegen inoffizielle Indikations-Ansätze bei gewissen PatientInnengruppen nahe. Allgemein gibt es bei offensichtlich lokalen und operablen GISTs keine Empfehlung einer neoadjuvanten Therapie. Sollte eine R0-Resektion jedoch nicht möglich sein, wird eine Vorbehandlung mit Imatinib als Standard angesehen(90). Auch bei besonderen Lokalisationen, wie in der Speiseröhre, dem gastroösophagealem Übergang, dem Duodeunum und dem distalen Rektum, sollte bei grenzwertig inoperablen Neoplasien eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen werden(117). Bei proxymal rektalen GISTs wird jedoch auf eine neoadjuvanten Therapie zugunsten einer chirurgischen Intervention verzichtet. Ebenfalls eine Sonderstellung nehmen hierbei PDGFRA D842V positive, Succinat-Dehydrogenase defizienten und Neurofibromatose bedingten GISTs ein, da auch hier aufgrund fehlender Reaktion ein Verzicht auf neoadjuvante Therapie empfohlen wird(107). In einer Studie mit 20 PatientInnen betrug die Läsionen von 3 bis 31 cm mit einem Median von 7,2 cm. Nach einem medianen Zeitraum von 32 Wochen neoadjuvanter Therapie mit Imatinib zeigte sich bei 16 von 20 Fällen eine partielle Remission und es verringerte sich der längste axiale Durchmesser im besten Fall auf 43%. Tumorgröße,

Lokalisation oder Risikokategorie korrelierten nicht mit der besten Reaktion oder der Zeit bis zur besten Reaktion. Die beste Reaktion wurde nach 28 Wochen beobachtet und nach 34 wurde im Median eine Plateauphase erreicht. Eine fortdauernde Behandlung darüber hinaus erbringt vermutlich keine Vorteile(118). In einer weiteren Studie lag die Rücklaufquote anhand RECIST bei 62% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten und schien besonders bei gastralen GISTs sehr erfolgversprechend. Im Allgemeinen wurde die neoadjuvante Therapie gut vertragen(119). Trotzdem sind während einer neoadjuvanten Therapie engmaschige Progressionskontrollen obligat(8). Tendenziell sollte eine Resektion frühzeitig erfolgen, da sich die Erfolgsaussicht bei fortgeschrittenen Stadien verschlechtert(115). Vor einer Resektion sollte die neoadjuvante Imatinib-Therapie beendet, zumindest einen Tag pausiert und postoperativ nach vorangegangener Wundheilung unverzüglich adjuvant mit gleichem Wirkstoff und Dosis wieder aufgenommen werden(83). Besonders bei PatientInnengruppen mit partieller Remission, Stagnation oder fokaler Progression scheint eine Resektion sinnvoll. Bei generalisierter oder multifokaler Progression hingegen kaum(91, 120, 121).

#### **1.10.6 Adjuvant**

Eine adjuvante oder zu deutsch unterstützende Therapie findet im Anschluss einer Resektion statt, um mögliche vorhandene, nicht sichtbare Mikrometastasen zu behandeln und somit das Risiko eines Rezidivs zu vermindern. Meistens ist sie nicht allein zur Heilung der Krankheit fähig. Sie kann kurativ zur Heilung eingesetzt werden oder, falls dies nicht möglich ist, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität. Ansätze sind hierbei primär kurativ. Obwohl je nach AutorIn bei 85% bis 95% der lokalisierten GISTs eine vollständige Resektion möglich ist(29, 98) und durchgeführt wird, kommt es bei jedem zweiten Fall innerhalb von fünf oder mehr Jahren zu einem Lokalrezidiv und bedarf somit, abhängig vom Rezidivrisiko, einer adjuvanten medikamentösen Therapie(28). First-Line Medikament ist hier ebenfalls das Imatinib. Es ist nicht zwingend erforderlich und hängt vom Rezidivrisiko, also der Tumorgröße, Lokalisation und Mitoserate ab. Anhand dieser Kriterien werden in der Regel hauptsächlich Neoplasien mit „Hochrisiko“ adjuvant behandelt, welche meist ein Rezidivrisiko von 30 bis 50% besitzen. Da eine große Zulassungsstudie eine signifikante Reduktion des GIST-Rezidivrisikos bei einer adjuvanten Imatinib-Therapie im ersten Jahr nach Tumorsektion zeigte, wurde es von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration zur adjuvanten Behandlung vollständig resezierter GISTs über 3 cm und von der europäischen European Medicines Agency bei signifikanten Rezidivrisiko

zugelassen. Obwohl es sich bei einem „signifikanten Rezidivrisiko“ um eine ungenau definierte Leitlinie handelt und es somit die Möglichkeit einer breiten Interpretation zulässt, gaben sie die Empfehlung ab, dass bei sehr niedrigem Risiko kein adjuvantes Imatinib verabreicht werden sollte. Trotzdem soll es zwischen den einzelnen Zentren zu erheblichen Varianzen einer Imatinibtherapie kommen(79). Je nach Risikoprofil einer Rezidivbildung wird eine adjuvante Therapie mit Imatinib zwar empfohlen, ein großer Teil der PatientInnen mit niedrig potenten Rezidivrisiken bedarf jedoch postoperativ keiner weiteren Medikation. Bei maligneren GISTs hingegen konnte durch eine monoklonale Antikörpertherapie mit Imatinib eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 19 Monaten auf zwei Jahren ermöglicht werden(17). Eine Ausnahme gilt hierbei bei PDGFRA D842V positiven, Succinat-Dehydrogenase defizienten und Neurofibromatose bedingten GISTs, da hier aufgrund fehlenden Ansprechens auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden sollte. Die potenzielle Toxizität muss in Bezug auf ein verbessertes rezidivfreies Überleben abgewogen werden und sollte deshalb erst nach einer längeren Nachbeobachtung nach einer lokalen primären Tumorsektion erfolgen(106). Die Ansprechrate von adjuvanten Imatinib belief sich auf 80% einer teilweisen Reaktion, von welchen bei 30% eine Stabilisation erreicht werden konnte. Bei einem Prozent kam es wahrscheinlich aufgrund von Resistenzen zu einer Krankheitsprogression(29). Obwohl es ebenfalls keine exakten Empfehlungen bezüglich der Dauer einer adjuvanten Therapie gibt, wird aktuell meist eine 3-jährige adjuvante Therapie als Standard angesehen. Eine längere Therapie wäre jedoch ebenfalls denkbar (siehe Therapiedauer). Da es besonders nach Absetzen der Therapie zu einer Progression des Tumors kommt, liegt der Verdacht nahe, dass die Tyrosinkinase-Hemmung primär eine Stabilisierung des Tumors bewirkt und die Neoplasie nach Medikamentenabsetzung wieder in den Zellteilungszyklus eintreten kann. Bewiesen wird diese These durch den Nachweis von dimerization partner, RB-like, E2F and multi-vulval class B (DREAM) Komplex während der Einnahme(122). Dieser Proteinkomplex spielt im Zellzyklus eine wichtige Rolle in der Unterdrückung verschiedener Genexpressionen und ist besonders während der Ruhe-Phase (G0) nachweisbar(123). Dieser DREAM-Komplex könnte ebenfalls ein Angriffspunkt zukünftiger Therapien werden. So wird Imatinib primär womöglich eine stabilisierende Wirkung und nur sekundär Apoptose zugeschrieben(122). Die endgültige Entscheidung sollte individuell gefällt und von dem/der PatientIn mitentschieden werden(83). Da eine mitotische Zählung postoperativ nach Imatinib Therapie nicht zuverlässig beurteilt werden kann, stützt sich hierbei die Risikostratifizierung primär auf die Tumorgöße und hat nur begrenzte Aussagekraft.

### **1.10.7 Palliativ**

Wie bei weit fortgeschrittenen, metastasierten GISTs üblich, nimmt ein chirurgischer Eingriff nur mehr einen kleinen Stellenwert ein, welcher nur im Ausnahmefall durchgeführt wird. Der Hauptfokus liegt hierbei auf einer palliativen oder zu deutsch „ummantelnden“ Therapie, mit dem Ziel, Kontrolle über dem Tumor zu erlangen, ihn zu verlangsamen und somit ein symptomfreies alltägliches Leben zu ermöglichen. Auch palliativ kommt hierbei Imatinib zum Einsatz(79) und wird, wie bei der adjuvanten Therapie, in der Regel ebenfalls in einer täglichen Dosis von 400 mg Imatinib verabreicht (siehe Dosierung). In über 80% der Fälle gelingt es, medikamentös Kontrolle über den Tumor zu gewinnen. Trotz dieser hohen Wirksamkeit von Imatinib kommt es aber in gerade 10% der Fälle zu Remissionen(105). Eine vollständige Remission nach einer alleinigen medikamentösen Therapie ist hierbei zwar möglich, geschieht jedoch sehr selten(124). In einer Studie zeigte Imatinib eine Erhöhung der Apoptose in GIST-Zellen um durchschnittlich 12% (Bereich 0-33%) bei täglich 400mg(116). Bei vergleichbar geringen Nebenwirkungen kam es bei 30% der PatientInnen zu einer Tumorstabilisierung(116). So kann in seltenen Fällen auch bei metastasierten GISTs nach ausreichender palliativer Therapie eine totale Remission erreicht werden(125). Die Therapiedauer kann sehr variieren und sich bis zu einer lebenslangen Imatinibtherapie erstrecken(83). Besonders bei Lokalisationen in der Speiseröhre, dem gastroösophagealem Übergang, dem Duodeunum und dem distalen Rektum sollte bei inoperablen Neoplasien eine palliative Therapie in Betracht gezogen werden(117). Dabei macht eine palliative Imatinib-Therapie nur einen Teil einer allgemeinen onkologischen Palliativtherapie aus und umfasst weitere Fachgebiete wie eine umfangreiche Schmerzmedizin, Psychotherapie oder Ernährungstherapie.

### **1.10.8 Medikamentöse Therapiedauer**

Die optimale Dauer einer adjuvanten und neoadjuvanten Imatinib Therapie ist ungeklärt, weshalb diesbezüglich keine offiziellen Empfehlungen seitens ESMO und NCCN vorliegen.

Typischerweise sollte eine postoperative adjuvante Imatinib-Therapie bei HochrisikopatientInnen zumindest drei Jahre umfassen. Im direkten Vergleich zwischen einjähriger und dreijähriger medikamentöser Therapie ergab sich hier eine signifikante Erhöhung des rezidivfreien Überlebens(RFÜ) und des Gesamtüberlebens bei einer dreijährigen Therapie mit täglich 400 mg Imatinib. Hier zeigte sich eine Rezidivfreien-Überlebens- Hazard Ratio (HR) von 0,45 und ein Gesamtüberleben-HR von 0,45 zugunsten der dreijährigen Einnahme(126, 127). Unzählige weitere Studien, unter anderem eine

größere skandinavische Studie(128), konnten dies bestätigen. Eine längere Einnahme wäre jedoch denkbar, weswegen aktuell eine Studie bezüglich des Benefits einer 5-jährigen Behandlung mit täglich 400 mg Imatinib läuft(129). Bei weit fortgeschrittenen, metastasierten GISTs besteht zusätzlich die Möglichkeit einer lebenslangen Imatinib-Therapie(83). Die Tendenz, dass mit einer fortlaufenden Dauer einer adjuvanten medikamentösen Therapie ein besser werdendes Outcome erreicht werden kann und somit theoretisch das Optimum in einer lebenslangen Therapie läge, ist jedoch fraglich. Dafür spräche zum Beispiel, dass nach Absetzen der Imatinib-Therapie ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven beobachtet werden konnte und allgemein über eine primäre Stabilisierung statt Apoptose der Tumorzellen diskutiert wird, welche nach Absetzen wieder progressiv werden könnte(122). Dagegensprechen würde jedoch, dass die Wirkung von TKIs nach einer gewissen medikamentösen Behandlungszeit eine Plateauphase zu erreichen scheint und nach dieser Plateauphase beginnt abzunehmen. So konnte die beste Reaktion nach 28 Wochen beobachtet werden, erreichte jedoch im Median nach 34 Wochen eine Plateauphase. Eine fortdauernde Behandlung darüber hinaus schien dadurch keine weiteren Vorteile zu bringen(118). Weiters wäre eine lebenslange TKI-Therapie wirtschaftlich für Krankenkassen kaum zu tragen. Die tatsächliche Therapiedauer sollte individuell abgestimmt werden. In der Regel liegt diese jedoch bei drei Jahren. Während der Therapie werden engmaschige Verlaufskontrollen durch Bildgebungen und Nebenwirkungsprofile mit periodischen Neubewertungen bezüglich einer chirurgischen Intervention empfohlen.

Der beste Zeitpunkt für eine chirurgische Intervention nach neoadjuvanter Imatinib-Therapie ist umstritten und es gibt ebenfalls keine offiziellen Empfehlungen. Da das Wirkungsmaximum von Imatinib bei sechs Monaten liegt und von diesem Zeitpunkt der Wirkungsgrad fortschreitend abnimmt(112), wird meist eine Operation nach neoadjuvanter Therapie nicht später als nach 10 bis 12 Monate durchgeführt. Nach einer täglichen Dosis von 400 bzw. 800 mg Imatinib kommt es nach einer mittleren Zeit von 107 Tagen zur maximalen Remissionwirkung(112). Ein Zeitraum über von einem Jahr schien hierbei evidenzbasiert auch keine Vorteile mit sich zu bringen(130) und ließ sich bei nicht-metastasierten, primären Tumoren mit einem höheren Rezidivrisiko assoziieren. Bei rezidiven oder metastasierenden GISTs ist ein Nachteil bei längeren neoadjuvanten Behandlungen unsicher(87). Die endgültige Entscheidung über den Zeitpunkt der Resektion ist individuell und abhängig von der Resektabilität und der Response(97). Die beste Reaktion wurde nach 28 Wochen beobachtet und nach 34 wurde im Median eine Plateauphase erreicht. Eine

fortdauernde Behandlung darüber hinaus erbringt eventuell keine Vorteile(118). Bei rezidiven und metastasierenden GISTs sollte die neoadjuvante Therapiedauer tendenziell kürzer ausfallen und ein chirurgischer Eingriff frühzeitig erfolgen, da nach einer Tumorprogression selten eine vollständige Reaktion erreicht werden kann(115). In der Regel erstreckt sich eine neoadjuvanten Therapie über 6-12 Monate und sollte aufgrund eines möglichen Nicht-Ansprechens auch von Art der Mutation abhängig gemacht werden(83). Kurz vor der Operation sollte die Therapie gestoppt werden, wobei auch hier eine genaue Zeitangabe fehlt und sich der Zeitraum von mehreren bis auf einen Tag präoperativ erstrecken kann(83). Postoperativ sollte eine TKI-Therapie adjuvant fortgesetzt werden.

### **1.10.9 Dosierung**

Grundsätzlich wird eine tägliche Dosierung von 400 mg als adjuvante Therapie bei Imatinib empfohlen. In Sonderfällen wie beispielsweise einer Exon 9 KIT-Mutationen oder einer relativen Resistenz könnte jedoch bei guter Verträglichkeit auch eine höhere Dosierung mit täglich 800 mg verabreicht werden. Während sich bei den meisten KIT Mutationen, also lokalisierte Mutationen auf Exon 11, 13 und 17, eine tägliche Dosierung von 400 mg als ausreichend zeigte, sollte bei einer Exon 9 Mutation eine tägliche Dosis von 800 mg verordnet werden. Eine weitere Ausnahme bildet eine Mutation das D842V betreffend. Hier sollte aufgrund fehlender Wirkung auf eine Imatinib Therapie verzichtet werden (siehe Resistenzen). So wird von manchen AutorInnen eine Genotypisierung des Tumors vor Therapiebeginn empfohlen. Anderenfalls kann im Falle einer unzureichenden Tumorantwort, wie beispielsweise durch eine erworbene Resistenz, ebenfalls eine Dosissteigerung vorgenommen werden. Diese Dosissteigerung setzt jedoch eine klinische Verträglichkeit und Fortschritte voraus und ist bei gegenteiligen Effekten wieder zu senken(9). In einer Studie bezüglich der Medikamentendosierung wurden randomisiert täglich 400mg bzw. 800mg verabreicht. Hier zeigte sich bei der Hochdosis-Gruppe ein Anstieg der progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zu der Niedrig-Dosis-Gruppe. Von den 241 PatientInnen der Niedrig-Dosis-Gruppe mussten 133 PatientInnen (55%) nach einer Progression in die Hochdosis-Gruppe wechseln. Dafür konnte in der Hochdosis-Gruppe ein vermehrtes Auftreten von Anämie und Müdigkeit dokumentiert werden. Nach der Dosiserhöhung im Rahmen des Crossing-Overs kam es ebenfalls in 2% der Fälle zu einer partiellen Remission und in 27% konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden(106). In einer weiteren Studie betrug das mediane progressionsfreie Überleben bei einmaliger 400mg Imatinib Dosis 18 Monate und bei zweifacher 20 Monate. Das mediane

Gesamtüberleben lag bei 51 bzw. 55 Monaten. Dabei wurden ebenfalls mehr Toxizitäten an der Hoch-Dosis-Gruppe entdeckt. Nach einer initialen Therapie mit 400mg, sollte erst bei Nicht-Ansprechen eine Dosissteigerung eingeleitet werden. KIT-Negative GISTs wurden in diese Studien nicht miteinbezogen und es wird ein deutlich schlechteres Ansprechen vermutet(131). Auch eine dritte Studie zeigte ähnliche Ergebnisse. Zwar kam es hier zu ähnlich häufigen Nebenwirkungen und führte bei beiden Dosierungen ebenfalls zu ähnlichen Remissions- und Stabilisierungswahrscheinlichkeiten jedoch kam es im Vergleich dazu in der höheren Dosierungs-Gruppe öfters zu Therapieabbrüchen oder Dosisreduktionen. Daraus konnte geschlossen werden, dass eine tägliche, einfache Dosis von 400mg für eine Remission zwar meist ausreichend ist, eine zweifache jedoch auf Kosten zusätzlicher Nebenwirkungen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bietet(112). Ein Versuch einer täglichen 1000mg umfassenden Dosierung schlug aufgrund erhöhter Nebenwirkungen, besonders starke Ödeme, Unwohlsein und Übelkeit und Erbrechen, fehl(132). Die Dosierung sollte abhängig von unerwünschten Nebenwirkungen, Toxizität und erreichtem Behandlungserfolg individuell abgestimmt werden. Unerwünschte Nebenwirkungen sollten primär durch Symptomlinderung beseitigt, und nur bei übermäßiger, persistenter Toxizität sollte eine Dosisreduktion oder Pausierung der Imatinib-Therapie durchgeführt werden(83). Ein Hilfsmittel kann eine Bestimmung des medikamentösen Plasmaspiegels sein, welche potentielle Wechselwirkungen objektiv widerspiegeln sollte(83). So wurde ein suboptimaler Plasmaspiegel an Imatinib mit einem schlechteren prognostischen Outcome assoziiert(133). Es gibt aber auch Studien, welche keine signifikanten Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens zwischen der täglichen Dosis von 400 und 800 mg zeigen(112, 131). In längeren Studien (median 45 Monaten) und bei Exon 9 Mutation konnten jedoch signifikante Vorteile erkannt werden(134).

#### **1.10.10 Imatinib bei KIT-Negativität**

Da es sich bei dem Wirkstoff Imatinib um einen mehrfachen Tyrosinkinase Inhibitor handelt, welcher neben KIT auch in der Lage ist, weitere für GIST spezifische Kinasen zu inhibieren, besteht Grund zu der Annahme, dass Imatinib selbst bei KIT negativen GISTs eine Tumorreaktion bewirken kann. Da der überwiegende Teil der Studien KIT-Exprimierende GISTs behandelt, gibt es nur wenige Daten bezüglich KIT-Negativen. Kleine Fallzahlen wie bei 14 PatientInnen zeigten hierbei ähnliche Ergebnisse das rezidivfreie Überleben betreffend, wie bei exprimierenden. Auch hier hatten 43% ein rezidivfreies

Überleben nach zwei Jahren, in Vergleich zu den 49% KIT exprimierenden GISTs. Bei den KIT-positiven gab es mit 77% statt 57% nach zwei Jahren ein signifikant höheres Gesamtüberleben. Es wird also auch bei KIT-Negativen GISTs eine Imatinib-Therapie empfohlen(135). Obwohl die Verabreichungsdauer selbst zwischen den einzelnen Institutionen variiert, beträgt diese meist drei Jahre. Häufig handelt es sich hierbei um NF1 assoziierte oder SDH negative GIST Varianten. Ein Ansprechen auf Sunitinib oder Regorafenib ist meist ebenfalls möglich. Allgemein wird bei GISTs des KIT Wildtypes jedoch eine Überweisung an ein spezifisches Zentrum empfohlen.

### **1.10.11 Resistenzen**

Neben sekundär erworbene Resistenzen gegen Imatinib gibt es einige Mutationen mit primären. Im Falle von GISTs sind Resistenzen klinisch definiert als Progression unter Imatinib-Therapie in den ersten sechs Behandlungsmonaten. Primäre Resistenzen liegen bei etwa 10% der PatientInnen vor und sind meist bedingt durch KIT negative D842V Mutationen, Succinate-Dehydrogenase Mutation oder GIST im Rahmen der Neurofibromatose Typ 1. Bei diesen, meist natürlichen Resistenzen sollte keine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren verabreicht werden und, bei Durchführbarkeit, eine chirurgische Intervention bevorzugt werden. Bei Mutationen, welche mit partieller primärer Resistenzbildung assoziiert werden, wie einer KIT Exon 9 Mutation, kann teilweise mit einer höheren Dosis (800mg) Imatinib behandelt werden. Ebenfalls eine geringere Reaktion bezüglich Imatinib weisen hierbei Wild-Typs-Tumore auf, welche auf eine partielle primäre Resistenz zurückzuführen sein könnten(136). So zeigte ein Bericht von 49 PatientInnen mit GIST des Wild-Typs bei lediglich einem/einer PatientIn eine partielle Remission(21). Während teilweise generell bei Bedarf mit einer Therapie mit 400 mg Imatinib begonnen und bei fehlender Reaktion und Verträglichkeit auf höhere Dosen gewechselt wird, gibt es auch den Ansatz über eine prospektive Analyse vor einem Therapiestart. Auch wenn teilweise von einer adjuvanten Imatinib-Therapie bei einer PDGFRA D842V Mutation oder KIT/PDGFRA-Wildtyp-Mutation abgeraten wird, gibt es hierfür von der NCCN keine ausdrücklichen Empfehlungen.

Zu sekundären Resistenzen nach anfänglich erfolgreicher Reaktion kommt es früher oder später in den meisten Fällen einer Imatinib-Therapie. Die mediane Zeit liegt für diese neuerlichen Mutationen bei zwei Jahren und kann zum Beispiel in den Imatinib-Andockstellen vonstatten gehen. Klinisch äußert sie sich meist in einer partiellen Remission(9). Je nach Art und Lokalisation der Mutation kann es zu einer Verminderung des

Wirkungsgrades bis hin zur totalen Unwirksamkeit von Imatinib kommen. Trotzdem bleibt meist eine reduzierte inhibierende Restwirkung im Vergleich zu keiner Imatinib-Therapie und nach Absetzen kann es zu einer beschleunigten Progression kommen. Besonders Mutationen in der Bindungsdomäne für Imatinib (Exon 13,14) oder in der Aktivierungsschleife (Exon 17) scheinen die häufigsten Gründe einer sekundären Resistenz zu sein(137). Weiters denkbar wären neue, alternative Signalwege oder Mutationen in den BRAF, KRAS oder HRAS Signalwegen. Histologisch treten sie meist durch klonale Heterogenität und klonale Evolution in Erscheinung(138). Radiologisch können Resistenzen als "Knötchen innerhalb eines Tumors" in Erscheinung treten. Die genauen, molekularen Mechanismen einer primären Resistenzbildung sind noch nicht gänzlich geklärt, es wird jedoch eine alternative Aktivierung des KIT-Protein vermutet, welche keine enzymatische Triggerung erfordert(9).

Da es mit einem Median von zwei Jahren meistens zu einer erworbenen Resistenz gegen Imatinib kommt, ist die nächste chronologische Option auf ein Wechsel zu einer andersartigen medikamentösen (Tyrosin-) Kinase Inhibition. Die zugelassene und durch große randomisierte Studien evidenzbasierte, medikamentöse Second-Line-Therapie wäre hierbei der ebenfalls Tyrosinkinase-hemmende Wirkstoff Sunitinib(139). Alternativ könnte jedoch bei Verträglichkeit eine Dosissteigerung von Imatinib auf 800 mg täglich versucht werden. Sowohl eine Dosiserhöhung, als auch Wechsel auf Sunitinib werden als ebenbürtig in der Second-Line-Therapie angesehen. Bevor jedoch eine medikamentöse Therapie erhöht oder umgestellt wird, sollte die Compliance des/der PatientIn sichergestellt sein(9). Der umfangreichere Kinase-inhibierende, zugelassene Wirkstoff Reforafenib käme als Third-Line-Therapie in Frage. Da es abgesehen von chirurgischen Eingriffen kaum Behandlungsalternativen zu den drei zugelassenen (Tyrosin-) Kinase-Inhibitoren gibt, kann man sich dazu gezwungen sehen, nach vorhergehendem Behandlungsversagen dieser drei Wirkstoffe einen Retry mit Imatinib durchzuführen. Trotz des meist schlechten Ansprechens einer Retry-Therapie, gibt es Studien, welche klinische Vorteile einer Re-Exposition durch Imatinib nach Versagen einer vorangegangenen Imatinib-, Sunitinib- und Reforafenib-Therapie verzeichnen konnten. Hier konnte meist eine Verlangsamung der Krankheit festgestellt werden. Eine gänzliche Remission konnte hingegen praktisch nie verzeichnet werden(140). Durch regelmäßige Reevalierungen bestände jedoch weiterhin die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention. Alternative Arzneimittel, welche zwar nicht zugelassen sind, jedoch Off-Label im Rahmen von Studien eingesetzt werden können und

ebenso vereinzelt Erfolge verzeichnen konnten, wären unter anderen Sorafenib, Masitinib, Ponatinib, Nilotinib und Dasatinib. Je nach Mutationspunkt der Resistenz gibt es hier Unterschiede in der Wirksamkeit(137). Bei Resistenzen der Zugelassenen TKIs wird seitens der NCCN die Verwendung von Sorafenib, Nilotinib oder Pazopanib vorgeschlagen und, im Falle einer PDGFR D842V Mutation, Dasatinib. Eine theoretische Möglichkeit einer längeren Unterdrückung von Resistenzen beruht auf einer Rotation der Inhibitoren des KIT-Signalweges(137). Teilweise gibt es auch Ansätze die besagen, auf das generelle Absetzen einer Imatinib-Therapie trotz Progression zu verzichten, da nach Absetzen öfters ein schnelleres Voranschreiten der Progression assoziiert wurde(83). Von einer Kombination mehrerer Tyrosinkinase Inhibitoren wird jedoch aufgrund beträchtlicher Toxizität strikt abgeraten(83). Sollte es trotz aller therapeutischen Mitteln zu keinem klinischen Nutzen kommen, besteht die Möglichkeit, sämtliche Tyrosinkinase-Hemmer abzusetzen und das Behandlungsschema auf Best Supportive Care umzustellen. Dafür sollte jedoch ein darauf spezialisiertes Zentrum aufgesucht werden(9).

#### **1.10.12 Weitere Tyrosinkinase Hemmer**

Der von Pfizer unter dem Handelsnamen Sutent verbreitete Wirkstoff Sunitinib ist als Ersatztherapie für nicht-resezierbare oder metastasierte maligne GISTs zugelassen und stellt bei der Behandlung von GIST die Second-Line-Therapie nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit von Imatinib dar. Er stammt auch aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren, verfügt aber über ein breiteres Wirkspektrum im Vergleich zu Imatinib. Neben malignen GISTs kann er situationsbedingt auch bei anderen onkologischen Erkrankungen eingesetzt werden. Dazu zählen neuroendokrine Tumore des Pankreas bei Therapieresistenz gegen andere Wirkstoffe und fortgeschrittene Nierenzellkarzinome bei vorhandenen Metastasen. Das mit der Summenformel  $C_{22}H_{27}FN_4O_2$  beschriebene Medikament bewirkt eine Hemmung unterschiedlicher Rezeptoren Tyrosinkinasen, unter anderem PDGFR, VEGFR, c-KIT, FLT, CSF und RET, und verursacht neben einer direkten Wachstumshemmung auch eine Hemmung der pathologischen Angiogenese. Das Spektrum an Nebenwirkungen ist sehr weit. So wurden Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Neutropenie, Durchfall, Bauchschmerzen, Mukositis, Anorexie, Hypothyreose und Verfärbung von Haut und Haar beschrieben. Andere weniger häufige Toxizitäten umfassen Blutung, Fieber, Hypertonie, Hand-Fuß-Hautreaktion, Myelosuppression, Proteinurie und andere Formen von Nierentoxizität. Allgemein wird es aber als gut verträglich beschrieben(139). Besonders im Alter kommt es im Vergleich zu Imatinib jedoch vermehrt

zu unerwünschten Nebenwirkungen und Pausen oder Dosisreduktionen sind öfters erforderlich(9). Wegen einer beschriebenen Wundheilungsstörung, sollte es mindestens eine Woche präoperativ bis nach adäquater Wundheilung abgesetzt werden(141). Das in der Leber metabolisierte Medikament sollte nicht mit anderen CYP3A4 abgebauten Enzymen wie beispielsweise Rifampicin eingesetzt werden. Die typische, tägliche Dosierung beträgt hierbei 50 mg über vier Wochen gefolgt von einer 2-wöchigen Pause oder Placebogabe(9). Im Ausnahmefall kann auch eine tägliche Dosierung von 37,5 mg ohne Behandlungspause verabreicht werden, wobei sich eine ähnliche Sicherheit und Wirksamkeit zeigte(142). Um eine Feinabstimmung zu gewährleisten gibt es kleinere Tablettendosierungen mit 12,5 mg und 25 mg. Die Tagesdosis sollte jedoch weder 25 mg unterschreiten, noch 75 mg überschreiten. Nachdem in Studien ein klinischer Vorteil gegenüber einer Placebogabe bei Imatinib-resistenten GISTs bewiesen werden konnte, bekam es im Jänner 2006 seine Zulassung als medikamentöse Second-Line-Therapie von GIST(139). Hier zeigte sich vor allem eine Verlängerung des Gesamtüberleben im Median um 1,5 Jahre(143). Obwohl Sunitinib nur eine geringe objektive Tumorantwort von 7% bewirkt, scheint es den GIST zu stabilisieren(9). Trotzdem zeigt es ähnlich wie bei Imatinib öfters nach einem anfänglichen guten Ansprechen sekundäre Resistenzbildungen(144).

Bei dem von Bayer unter Stivarga vertriebenen Arzneimittel Regorafenib handelt es sich ebenfalls um einen Tyrosinkinase Hemmer. In Europa und den USA ist es weitgehend als Second-Line-Therapie eines fortgeschrittenen, metastasierenden kolorektalen Karzinoms und als Ersatztherapie des fortgeschrittenen GISTs nach Therapieversagen von Imatinib und Sunitinib zugelassen und wird hier meist als Last-Line-Therapie eingesetzt. Aktuell laufen Studien bezüglich einer therapeutischen Wirkung einer corioidealen Neovaskularisation der Netzhaut bei feuchter Makuladegeneration. Ähnlich wie andere Tyrosinkinase-Inhibitoren bewirkt es durch Hemmung verschiedener Kinasen wie VEGFR, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR und FGFR eine antitumorale und antiangiogenetische Wirkung. Das Medikament wird lebertoxisch über die Leber abgebaut und kann mit anderen CYP3A4 (zB. Clarithromycin) und UGT1A9 (zB. Mefenaminsäure) entgifteten Arzneimitteln eine Wechselwirkung hervorrufen. Ähnlich wie bei Sunitinib kommt es auch hier häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Schwäche, Erschöpfung, Appetitverlust, verminderter Nahrungsaufnahme, Hand-Fuß-Syndrom, Durchfall, Gewichtsverlust, Infektionen, Bluthochdruck und Stimmungsstörungen. Über die tatsächliche Wirkung gibt es unterschiedliche Meinungen. So verlor es 2016 die Zulassung bei metastasierten

Kolorektalkarzinomen in Deutschland, da ihm angeblich kein Zusatznutzen gegenüber supportiver Behandlung zuzusprechen war. Typischerweise wird es täglich in 160 mg (vier Tabletten a 40 mg) über drei Wochen mit anschließend einer Woche Pause eingenommen. Auch dieser Wirkstoff konnte sich nach einer Doppelblindstudie bei metastasierten oder nicht resezierbaren GISTs nach Versagen von zumindest Imatinib und Sunitinib durchsetzen und wurde als medikamentöse Third-Line-Therapie bei GISTs zugelassen(145).

Das, ebenso wie Imatinib von Novartis, unter dem Handelsnamen Tasigna vertriebene Nilotinib oder AMN107 bewirkt eine Tyrosinkinase-Inhibierende Wirkung des BCR-ABL Protein. Es wurde Mitte 2007 in Europa und den USA als Ersatztherapie bei chronischer Myeloischen Leukämie (CML) zugelassen, sollte eine primäre Therapie mit Imatinib nicht toleriert worden sein oder nicht ausreichend angesprochen haben. Allgemein weist es eine niedrigere Resistenzbildung in Vergleich zu Imatinib auf und wirkt meist auch bei bereits Imatinib-resistenten Neoplasien(146). 2010 wurde die Zulassung auch auf die primäre CML-Therapie erweitert. Ähnlich wie andere Tyrosinkinase Hemmer kann es auch zu einer gering- bis mittelgradigen reversiblen Panzytopenie führen. Da Long-QT-Syndrome beschrieben wurden, sollte anfängliche und fortlaufende EKG-Kontrollen veranlasst werden. Nebenwirkungen fallen aber allgemein eher gering aus und eine Therapie wird meist gut vertragen(146). Erhältlich ist es in 200 mg Tabletten und optimal wäre eine zweifache tägliche orale Einnahme mit einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden. Eine tägliche Dosis von 800 mg sollte jedoch nicht überschritten werden. Da es derzeit keine Zulassung in Bezug auf GISTs hat, kann es hier nur Off-Label als Ersatztherapie bei Imatinib-resistenten GISTs eingesetzt werden. Trotz fehlendem Nachweis eines signifikanten Vorteils als First-Line-Therapie oder bei fortgeschrittenen GISTs in Vergleich zu Imatinib, zeigte eine vergleichbare Anzahl an PatientInnen eine deutliche Reaktion auf Imatinib-resistenten GIST(147). Im Vergleich zu andere TKIs wurde oft eine bessere Verträglichkeit beschrieben.

Ähnlich ist es bei dem unter dem Handelsnamen Sprycel bekannten Wirkstoff Dasatinib oder BMS354825. Auch dieser hochspezifische Tyrosinkinase-Hemmer ist zwar nicht für GIST zugelassen, kann aber aufgrund meist mangelnder Alternativen bei Imatinib-Resistenzen als Last-Line-Therapie Off-Label verabreicht werden und scheint besonders bei KIT-Wildtyp-Tumoren erfolgversprechend zu sein. Nach einer anfänglichen Zulassung als Ersatztherapie bei Imatinib resistenter chronischer myeloischer Leukämie und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie erfolgte 2010 die First-Line Zulassung(137).

So zeigte sich bei einer von Arog Pharmaceuticals, Inc. finanzierten Studie ein Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von 12,8 Monate auf 48 bis 60 Monate nach Einnahme von Crenolanib bei fortgeschrittenem GIST bei D842V Mutation, der häufigsten der Tyrosinkinase betreffenden Mutation(148).

Es wurden unzählige weitere Wirkstoffe studienmäßig bei therapieresistenten GIST Fällen eingesetzt, bisweilen konnte sich aber keines soweit durchsetzen, eine Zulassung zu erreichen. Obwohl teilweise vereinzelt Erfolge verzeichnet werden konnten, sollte es nur im Ausnahmefall als Last-Line-Therapie Off-Label eingesetzt werden. Masitinib (Zugelassen bei Mastozytose bei Hunden) zeigte in Vergleich zu Sunitinib ein verringertes rezidivfreies Überleben, jedoch ein höheres Gesamtüberleben(137). Sorafenib (Zugelassen bei inoperablem, hepatozellulärem Karzinom, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und differenziertem Schilddrüsenkrebs) ergab eine ähnliche Wirksamkeit wie Regorafenib. Da es allgemein diesem sehr ähnlich ist, wird an einer Sinnhaftigkeit einer ergänzenden Therapie gezweifelt(137). Pazopanib (Zugelassen bei Nierenzellkrebs und Weichteilsarkomen) zeigte eine verringerte Wirksamkeit gegenüber Regorafenib, wurde jedoch besser vertragen(137). Eine Ponatinib (Zugelassen bei Philadelphia-positiver Leukämie) -Studie läuft gerade(137). Cabozantinib, Famitinib, Crenolanib (PDGFRA-Inhibitor) und Olaratumab (PDGFRA-Inhibitor) konnten sich ebenfalls nicht durchsetzen(137). Der aktuell in der Phase 1 Studie befindliche Tyrosinkinase-Inhibitor namens Avapritinib oder Blu-285 lässt mit seinem selektiveren PDGFRA alpha gerichteten Ansatz auf ein besseres Ansprechen des therapieresistenten GIST, wie bei D842V mutierten, hoffen. Neben soliden Tumoren sollen hierbei auch hämatologische, maligne Erkrankungen, in welchen KIT-17 Mutationen vorliegen, gezielter behandelt werden können. Ein endgültiges Ergebnis wird jedoch erst nach Ende der Studie im Mai 2019 erfolgen(149).

#### **1.10.13 Weitere mögliche Therapieansätze**

Eine weitere Ansatzmöglichkeit in der GIST Therapie könnte das ubiquitär vorkommende Hitzeschockprotein Hsp90 sein. Dieses dient als Chaperon zur Faltung und Aktivierung von Proteinen einschließlich KIT und PDGFRA. Pharmakologisch zielgerichtete Inhibitoren wären hier Retaspimycin, Ganetespib und AT13387. Diese konnten sich aber entweder nicht durchsetzen oder befinden sich noch in der Erprobung(137). Weiters könnten Histon-Deacetylase Inhibitoren eine generelle Transkriptionshemmung hervorrufen und somit alle schnell teilenden Zellen inhibieren. Eine kombinierte Therapie mit Imatinib zeigte sich als wirksam, die Nebenwirkung waren jedoch schwerwiegend(137). Allosterische KIT-

Inhibitor könnte ebenfalls ein möglicher Ansatzpunkt sein. Durch eine konstitutive Aktivierung des inhibitorischen Schalterliganden könnte es hierbei zu einer hochwirksamen und hochsensitiven GIST Hemmung kommen. DP-2976, DP-3636 und DP-4444 befinden sich aktuell in präklinischen Versuchsstadien(137).

#### **1.10.14 Metastasenbehandlung**

Grundsätzlich gilt bei Metastasen der gleiche Grundsatz eines metastasierenden primären GIST und sollte deshalb primär mit Tyrosinkinase Inhibitoren therapiert werden. Bei jenen 67% mit hepatischer Lokalisation(28) scheint eine chirurgische Behandlung jedoch trotzdem denkbar. Besonders vor der Entdeckung von Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib wurden hepatische Tochtergeschwüre, soweit möglich, großzügig reseziert. Es herrschte eine fünf Jahres-Überlebensrate von 27 bis 34%. Heutzutage besteht die primäre Behandlung, wie bei allgemein metastasierenden GISTs aus einer Chemotherapie mit Tyrosinkinase-Hemmern. Trotzdem ist eine chirurgische Resektion bei Durchführbarkeit eine durchaus sinnvolle Therapiemöglichkeit, mit welcher theoretisch eine vollständige Heilung erreicht werden kann, was meist mit einer Verlängerung der Gesamtlebenszeit einhergeht(81). In einer 400 PatientInnen umfassenden Studie wurde der Benefit einer Metastasektomie mit einer alternativen Second-Line-Therapie mit Sunitinib verglichen und man kam zu dem Ergebnis, dass das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben annähernd gleichgesetzt werden kann. Auch hier wurde die theoretische Möglichkeit einer vollständigen Remission beschrieben(150). Besonders die Kombination mit einer Tyrosinkinasehemmertherapie zeigte sich als prognostisch vielversprechend. Obwohl Studien fehlen, scheint auch hier eine präoperative (neoadjuvante) Imatinib-Gabe auf eine Operation vorzubereiten und das Behandlungsergebnis zu verbessern(130). In etwa 9% der Fälle wurden die Läsionen als resezierbar bewertet(82). Eine weitere Studie, in welcher Imatinib allein mit einer Kombination aus Resektion und Imatinib gegenübergestellt wurde, ergab eine 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate von 85 bzw. 60% auf 100 bzw. 89,5% und deutet ebenfalls auf eine Wirkung einer chirurgischen Intervention hin(151). In den meisten Fällen ist präoperativ eine neoadjuvante Therapie von drei bis neun Monaten angebracht. Eine weitere Form der Lebermetastasenbehandlung liegt in der transarteriellen Chemoembolisation. In dieser, hauptsächlich bei nicht-metastasierenden Leberkarzinomen eingesetzten, angiologischen Behandlung werden neben Chemotherapeutika minimalinvasiv gezielt Verstopfungen von Arterien verursacht. In mehreren Studien zeigte sich diese, in mehreren Sitzungen ablaufende Therapie, in Kombination mit Imatinib als effizient. So

zeigte sich in 14% eine partielle Antwort, in 74% eine Stabilisierung und in lediglich 12% kam es zu einer Progression. Bei extra-hepatischen Metastasen schien sie keinen signifikanten Überlebensvorteil zu erbringen. Teilweise wurden diese Studien jedoch vor der Entwicklung von TKIs durchgeführt und zeigen kaum Evidenz zu Second-Line TKI Therapien(152, 153). Bei fokalen, hepatischen Metastasen besteht ebenfalls die Möglichkeit einer lokalen Nekrotisierung durch Radiofrequenzablation, perkutane Ethanolinjektion, thermale Ablation oder Kryoablation. Diese Therapie wird meist nur bei inoperablen PatientInnen durchgeführt und ist nur durch wenige Studien gestützt(154).

#### **1.10.15 Bestrahlung**

Während die Therapie der meisten Tumore, neben Chemotherapie und chirurgischer Intervention, als dritte große Säule auf radiologischer Bestrahlung basiert, genießt diese bei GISTs kaum bis keinen Stellenwert. Da es einerseits, aufgrund der Anatomie oft zu großzügiger Bestrahlung der Admonialfelder kommen muss und andernfalls wegen der geringen Dosis toleranz des Dünndarms nur geringe Strahlendosen möglich sind, besteht hier nur ein enges therapeutisches Fenster(138). Trotzdem gibt es einige Ansätze einer radiologischen Therapie. So zeigten sich Radiofrequenzablationen wirksam als lokale Therapie bei begrenzter, klonaler Resistenz und könnte in der Lage sein, als Zusatz von Imatinib Resistenzen einzuschränken(155). Ähnlich wie neoadjuvantes Imatinib könnte eine präoperative Bestrahlung eine chirurgische Resektion ermöglichen. Weiters könnte Bestrahlung eine alternative Behandlungsoption für chirurgisch schlecht zugängliche Läsionen, wie beispielsweise im Doudenum oder Ösophagus lokalisierte GISTs, sein. Auch zur Verminderung metastatischer Absiedelungen könnte sie eingesetzt werden(138). Neben radiographischen Ansprechraten von 35% existiert ebenfalls ein Fall dauerhafter Kontrolle (über 20 Jahre) durch Bestrahlung aus der Prä-Imatinib-Ära(156). Obwohl durch Fortschritte der verbesserten Intensitätsmodulation und Dosis eskalation eine Reduktion der akuten und verzögerten Strahlentoxizität geschaffen wurde, präsentierten sich GISTs im Normalfall als weitgehend strahlenunempfindlich und zeigten tendenziell geringe bis keine Ansprechraten(138).

### **1.11 Rezidivrisiko**

Da eine adjuvante medikamentöse Therapie in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko stattfindet, stellt die individuelle Rezidivrisikostratifizierung einen wichtigen Eckpfeiler der GIST-

Behandlung dar. Wie bereits im Punkt Dignität beschrieben, gibt es für Tumore keine klassische Aufteilung in gut- und bösartige GISTs und es besteht selbst bei niedrig-Risiko ein grundsätzliches Potenzial einer Rezidivbildung. Generell lässt es sich durch Lokalisation, Tumorgöße und Mitoserate bestimmen und korreliert mit den klassischen Klassifizierungen(74, 157). In einer US-Amerikanischen Studie zum direkten Vergleich zwischen den zwei großen nationalen Modellen von National Institute of Health (NIH) und Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) bewies sich das des NIH als das zuverlässigere und ergab eine Gesamtrezidivrate von 40,9% nach 15 Jahren(158). Die Assoziation zwischen Rezidivrisiko und Risikofaktoren schient hierbei nicht linear, sondern exponentiell zu verlaufen. Es gibt unzählige Studien die zeigten, dass eine adjuvante Imatinib-Therapie eine Senkung des Rezidivrisikos bewirkt. So zeigte eine der größten Studien mit 645 PatientInnen nach durchschnittlich 74 Monaten eine Ratio von 0,6 zugunsten der PatientInnengruppe mit Imatinib. Weiters wurde ein erhöhtes Risiko bei KIT Exon 11 Deletionen, KIT Exon 9 Mutationen, PDGFRA Mutationen und der Wild-Typs-Tumoren erkannt(136). Der Genotyp schien jedoch keine direkten Auswirkungen zu haben. Erkenntnisse über das Rezidivrisiko bei extra-gastral lokalisierten GISTs sind rar und tendenziell mit einer höheren Rate assoziiert(68). Grundsätzlich kann gesagt werden, dass bei rektal gelegenen GISTs Rezidive am wahrscheinlichsten sind, gefolgt von duodenalen, jenualen/ilealen und schließlich gastralen GISTs(10). Zusätzlich scheint eine Abhängigkeit zu den, in den meisten Klassifikationen nicht inkludierten, Tumorrupuren zu bestehen(159). Während das Auftreten von Rezidiven bei RisikopatientInnen in der Regel innerhalb von ein bis drei Jahren nach Beendigung der Imatinib-Therapie stattfindet, erfolgen die selteneren Rezidive der PatientInnen mit niedrigem Risiko länger(8). Allgemein schienen die meisten postoperativen Rezidive innerhalb von fünf Jahren aufzutreten, während Rezidive später als zehn Jahre nach Resektion nur in Ausnahmefällen erfolgten(8).

## **1.12 Nachsorge-Kontrolle**

Da eine Metastasierung selbst nach 15 Jahren oder später postoperativ möglich ist, ist eine langfristige klinische Nachsorge essentiell(3). Obwohl es nach der Behandlung eines GISTs lange Zeit keine einheitlichen, evidenzbasierten Leitlinien gab, zeigen retrospektive Daten die Wichtigkeit einer risikoorientierten, regelmäßigen Nachuntersuchung in Bezug auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben(160). Besonders Risikofaktoren wie Mitoserate, Tumorgöße oder Tumorlokalisierung beeinflussen die Geschwindigkeit eines Rezidives und somit auch das Kontrolluntersuchungsintervall. Neben lokalen Rezidiven treten extra-

gastrointestinale meistens in Leber und Peritoneum auf. So kommt es bei ehemaligen HochrisikopatientInnen oft bereits innerhalb von ein bis drei Jahren nach Absetzen der adjuvanten Therapie zu einem Rückfall. Bei ehemaligen Low-Risk-PatientInnen ist dies unwahrscheinlicher und erfolgt meist später(83). Eine abdominale Bildgebung wie CT oder MRT ist in der Regel ausreichend, da eine extra-abdominale Metastasierung selten ist. Die tatsächlichen Nachsorgeintervalle variieren von Institut zu Institut und sind patientInnenindividuell. Auch die, von den zwei großen onkologischen Gesellschaften veröffentlichten Leitlinien, zeigen hierbei kleine Unterschiede: Die NCCN unterscheidet hier zwischen einfachen bzw. komplett resezierten und fortgeschrittenen bzw. metastasierten GISTs. Nach einer vollständigen Resektion werden Kontrollen, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und dreidimensionaler radiologischer Bildgebung der Läsion, alle drei bis sechs Monate über fünf Jahre und dann jährlich empfohlen. Bei fortgeschrittenen GISTs, welche mit Imatinib therapiert werden, verlaufen diese in ähnlichen Schemata, jedoch umfangreicher und inkludieren zusätzliche Untersuchungen wie Überwachung des Blutbildes und zusätzliche dreidimensionale Bildgebung im adominalen und pelvinen Bereich zum Metastasenscreening. Dieses engmaschige Kontrollschema wird ebenfalls von der ESMO bei Imatinib-Therapie empfohlen, jedoch mit einem stärkeren Augenmerk auf Nebenwirkungen. Im Vergleich zur NCCN hat bei diesem das Rezidivrisiko einen höheren Stellenwert und ist auf dieses abgestimmt. Nach Absetzen der adjuvanten Therapie wird eine routinemäßige Nachsorge-Kontrolle alle drei Monate für zwei Jahre, gefolgt von einer halbjährlichen über fünf Jahre und schließlich einer jährlichen nochmals über fünf Jahre hinweg empfohlen. Bei GISTs mit niedrigem Risikopotential ist eine routinemäßige Nachbeobachtung bedingt empfohlen und fällt bei Bedarf mit halb- bis jährlichen Kontrollen über fünf Jahre aus. Bei einem GIST mit sehr niedrigem Risikopotential kann auf Nachuntersuchungen verzichtet werden, da die Rezidivwahrscheinlichkeit gleich Null ist(83). Allgemein kann bei GISTs zugunsten der Strahlendosisreduktion über eine Magnetresonanztomographie statt einer CT-Untersuchung nachgedacht werden. Für eine CT würde jedoch eine einfachere Verfügbarkeit sprechen, wogegen MRTs öfters auf externen Instituten durchgeführt werden müssen. Eine weitere Standarduntersuchung nach Diagnosestellung eines GISTs stellt die endoskopische Ultraschalluntersuchung dar. Nicht zuletzt eignet sich diese um Lebermetastasen zu erkennen(9). Eine regelmäßige, histologische Untersuchung hingegen ist nicht immer angebracht und steht in Abhängigkeit von Alter, Lebenserwartung und Komorbidität(8). So gibt es zwar kein evidenzbasiertes,

optimales Überwachungsschema, eine logische Wahl wären aber engmaschige Kontrollen, zum Beispiel alle drei Monate(8).

### **1.13 Tumorantwort**

Eine Reaktionsbeurteilung der Tyrosinkinase Inhibition ist komplex und wird anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien ausgewertet. Mittels radiologischer Bildgebung wird mit diesen Kriterien eine Auswertung der Tumorantwort ermöglicht, welche in komplette Remission (CR), partielle Remission (PR, bei Abnahme von mindestens 20%), Stabilisierung und Progression (PD, bei Zunahme von mindestens 20%) unterteilt werden kann. Dafür werden vor Behandlungsbeginn sogenannte Target-Läsionen definiert, ausgemessen und im Verlauf auf Größenänderungen verfolgt. Zusätzlich werden weitere Läsionen als Non-Target-Läsionen definiert, welche jedoch nicht weiter ausgemessen werden müssen. Abhängig von Längsdurchmesser der Target-Läsionen, Status der Non-Target-Läsionen und Vorhandensein neuer Läsionen kann ein Gesamtansprechen eruiert werden. Die hierfür gegenwärtig beste und verfügbarste Methode der Bildgebung ist eine CT bzw. MRT. Andersartige bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Röntgenbilder (Ausnahme Lungenbefall) oder Endoskopie eignen sich weniger bzw. fehlt die Evidenzbasis. Davon abgesehen, dass es im Falle von GIST keine spezifischen, biochemischen Marker gibt, würde eine Remission der Tumormarker wenig aussagekräftig sein und sich ebenfalls nicht eignen. Klinisch wichtig sind auch die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Stadien. Das Erreichen eines PR oder CR Status erfordert eine erneute, bestätigende Messung nach frühestens vier Wochen. In unklaren Fällen bezüglich Abgrenzung der Läsion wird eine Biopsie empfohlen(161). Radiologisch hinkt hierbei eine Progression bis zu sechs Monaten nach und es sollte solange mit Imatinib fortgesetzt werden, bis es keine Progression nach RECIST mehr gibt(89).

Neben den RECIST-Kriterien, welche generell auf solide Tumore abgestimmt sind und auch dafür angewendet werden sollten, gibt es weitere spezifischere, radiologische GIST Verlaufskontrollen, die CHOI-Kriterien. Während RECIST-Kriterien primär auf Läsionsgröße und Anzahl basieren und Dichte vorweg lassen, schließen die CHOI-Kriterien diese mittels Computertomographie und Kontrastmittel durch das Einbeziehen der Hounsfield-Units mit ein. Gutes Ansprechen wird entweder mit einer Größenabnahme von mindestens 10% oder Dichteabnahme von mindestens 15% definiert, schlechtes Ansprechen bei Werten darunter und Progressionen anhand Größenzunahme, neuer Läsionen oder intratumoraler Knoten. Obwohl es hier in der Praxis leichter zu Fehlinterpretationen

kommen kann, scheint diese Responsekriterien besser mit dem rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben zu korrelieren. So wird von manchen AutorInnen empfohlen CHOI den RECIST-Kriterien vorzuziehen(162).

Klinisch, symptombezogene Stratifizierungen, wie der Karnofsky-Index (KI) oder Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status beschreiben hingegen die Quantifikation des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen des alltäglichen Lebens. Anhand dieser subjektiven Werte kann billig, schnell und symptombezogen der Progress des Tumors, eventuelle Dosisanpassungen, das Einleiten einer palliativen Therapie oder die Option einer Chemotherapie abgeschätzt werden. Die genauere Einteilung lässt sich hierbei mit dem Karnofsky-Index erreichen, welcher sich in 10er Schritten von 0 (Tod) bis 100 (uneingeschränkt) erstreckt:

- 100 (Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung)
- 90 (Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome )
- 80 (Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome)
- 70 (Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen)
- 60 (Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe)
- 50 (Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig)
- 40 (Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich)
- 30 (Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig)
- 20 (Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich)
- 10 (Moribund, Krankheit schreitet schnell fort).

Analog dazu erstreckt sich der ECOG von 0 (uneingeschränkt) bis 5 (Tod) und lässt sich direkt aus dem KI ableiten(163).

## 2 ZIELSETZUNG

---

Da es bei einer malignen Neoplasie per Definition zu Abschlüpfung von Tumorzellen in den Blut-/Lymphstrom oder zur Wanderung ins Nachbargewebe kommt, gibt es selbst bei chirurgischer Intervention des Primärherdes in manchen Fällen keine vollständige Genesung. So wird der Erfolgsgrad im rezidivfreien Überleben bzw. im Gesamtüberleben angegeben. Ansiedeln können sich diese verschleppten Tumorzellen prinzipiell ubiquitär, auch wenn es meist bevorzugte Lokalisationen der einzelnen Malignome gibt, wie bei Gastrointestinalen Tumoren (GIST) die Leber (6, 28). Weiters besteht selbst bei adäquater adjuvanter Therapie die Möglichkeit eines Rezidivs, welches ebenfalls in der Regel mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht. Aktuell stützt sich die Rezidivrisiko-Stratifizierung für die GIST auf tumorspezifische Parameter wie Tumorgröße, Tumorlokalisierung, Mitoseindex, und Tumorruptur (79). Basierend auf diese prognostischen Faktoren erfolgte die Entwicklung von Nomogrammen, welche im klinischen Alltag eingesetzt werden, um eine optimale Rezidiv-Risikoeinschätzung für die betroffenen PatientInnen gewährleisten zu können. Diese Nomogramme beinhalten jedoch keine potentiell relevanten Informationen über sogenannte Zwischenereignisse, die während der Nachsorge auftreten können, wie Lokalrezidive bzw. Fernmetastasen. All diese miteinander konkurrierenden Faktoren und Wechselbeziehungen zwischen den Risikofaktoren und deren Auswirkungen auf das Überleben erschweren die Interpretation der vorhandenen klinischen Daten und deren Umsetzung in optimale Behandlungsstrategien für die PatientInnen. Dabei stellt eine Verbesserung der Vorhersage der Prognose der PatientInnen in Bezug auf eine mögliche Erkrankungsprogredienz nach einer kurativen Tumoresektion einen der wichtigsten Grundpfeiler in der Behandlung der GIST-PatientInnen dar, da es den KlinikerInnen erlauben würde, jene PatientInnen zu identifizieren, die am meisten von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten, während es den weniger rezidivgefährdeten PatientInnen die Nebenwirkungen einer solchen Therapie ersparen könnte.

Als Zielsetzung in dieser Arbeit wurde die Assoziation zwischen Mortalität, repräsentiert durch rezidivfreies- und Gesamtüberleben, und Rezidiven (Lokal- und Fern-) evaluiert, um potentielle Korrelationen zu erörtern. Ebenfalls wurde der Einfluss einer adjuvanten systemischen Behandlung in Form des Tyrosinkinase-Hemmers Imatinib auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben miteinbezogen. Obwohl sich die überwiegenden GIST-Medikamente im Vergleich zu vielen anderen Substanzen als weitgehend nebenwirkungsarm zeigen,

sollten diese dennoch mit Bedacht verordnet werden. Neben quantitativen Mortalitätsaspekten wurden auch die Kausalitäten des Ablebens unterschieden. Da parallel zu GISTs vermehrt auch sekundäre primäre Tumore vorlagen, wurden hierbei GIST-assoziierte, zweittumor-assoziierte oder anders bedingte Todesfälle separiert. Auch Veränderungen des Blutbildes in Form von Anämie, Leukozytose, Thrombozytose, Neutrophilie, Lymphozytose und Monozytose sowie die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) und Plättchen-Lymphozyten-Ratio (PLR) wurden im Rahmen der retrospektiven Studie miterhoben und als potentielle Risikofaktoren in die Auswertung mit eingezogen.

## 3 METHODEN

---

### 3.1 Patientenkohorte

In diese retrospektive Studie wurden PatientInnen eingeschlossen, welche zwischen April 1992 und März 2017 an der Chirurgischen Klinik des LKH Graz aufgrund eines pathologisch objektivierten GISTs operiert wurden. Um in die Studie retrospektiv eingeschlossen werden zu können mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Alter  $\geq$  18 Jahre bei Operation
- Immunhistochemischer und/oder molekularpathologischer Nachweis einer GIST-definierenden Abberation (in c-KIT oder PDGFR $\alpha$ ) Patienten
- Zumindest eine follow-up Aufzeichnung in openMEDOCS

Die PatientInnen wurden über die Datenbank des Instituts für Pathologie des LKH Graz (Prof. Dr. Bernadette Liegl-Atzwanger) identifiziert. Dann wurde mittels retrospektiver Recherche in openMEDOCS (Umfang: Alle Krankenhäuser des öffentlichen steirischen Krankenhausträgers „KaGES“) sowie den schriftlichen Aufzeichnungen der Klinischen Abteilung für Onkologie des LKH Graz Daten zur Tumorphistologie, Stadium, Folgetherapie, und den klinischen Endpunkten (Lokalrezidiv, Fernmetastasierung, Tod, vordergründige Todesursache falls bekannt) erhoben. Im Speziellen wurde im Rahmen dieser primär nicht randomisierten Recherche auf das Vorhandensein und das Datum einer Probeexzision und die Exprimierung von C-KIT (CD117) geachtet. Der Performance State wurde anhand des ECOG- und Karnofsky-Index protokolliert. Die Fern- und Lokalrezidive wurden anhand des Zeitpunktes der Erstdiagnose und Vorhandenseins einer chirurgischen Exzision samt Datum niedergeschrieben. Sofern ein zweites primäres Malignom vorlag, wurde dies samt Ersterscheinung und Metastasenstatus ebenfalls erfasst. Die Lokalisation der GIST-Fälle wurde nach Miettinen und Normogramm separiert und der Tumordurchmesser in  $< 2$  cm, 2-5, 5-10 und  $> 10$  cm unterteilt. Samt der Mitoserate mittels 50 HPF konnte daraus der Risikoscore erhoben werden. Die medikamentöse Therapie, sofern vorhanden, wurde in adjuvant, neoadjuvant und palliativ unterschieden und samt Wirkstoff, Therapiedauer und gegebenenfalls Grund zum Abbruch angegeben. Die Tumorprogression unter medikamentöser Therapie wurde in komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), Stabilisierung und Progression (PD) eingeteilt. Diese Erhebung wurde für die initiale Datenbank von Frau Doz. Dr. Szkandera durchgeführt und im Rahmen dieser Diplomarbeit vom Diplomanden auf den aktuellsten Stand gebracht (i.e. „update“ der follow-up Zeit sowie

Einfügen neuer klinischer Endpunkte falls zwischenzeitlich eingetreten). Die Daten wurden in einem Microsoft Excel Spreadsheet dokumentiert. Vor Beginn jeglicher Recherche personenbezogener Daten wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nr.: 29-091 ex 16/17) eingeholt.

### **3.2 Definition der Endpunkte**

Für diese Diplomarbeit wurden drei Hauptendpunkte und mehrere Nebenendpunkte vorab festgelegt. Als Hauptendpunkte wurden Lokalrezidiv (LR), Fernmetastasierung (FM), sowie Gesamtüberleben (GÜ) definiert. Als Nebenendpunkte wurden rezidivfreies Überleben (RFÜ), Gesamtrezidiv (also LR und/oder FM), sowie Todesursache (durch Tumor, durch Zweitmalignom, durch andere Ursachen) präspezifiziert. Alle Endpunkte wurden mittels einer binären Indikatorvariable (0=Endpunkt nicht erreicht, 1=Endpunkt erreicht) sowie einem Zeitintervall vom Datum der Primäroperation zum Datum des Endpunktes dokumentiert. Sollte der Endpunkt nicht erreicht worden sein, wurde das Datum des letzten Besuches oder das Sterbedatum eingefügt (sog. „Zensierung“). Die Beobachtungszeit für alle Events wurde bei zehn Jahren nach Primäroperation trunziert.

### **3.3 Statistische Methoden - Allgemein**

Alle Statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software Stata (Windows Version 15.0, Stata Corp., Houston, TX, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Medianen [25.-75. Perzentile] beschrieben, und kategoriale Variablen mittels Absolutzahlen (%). Fehlende Daten (sog. „missing data“) wurden ebenfalls mittels Absolutzahlen (%) angegeben. Die Verteilung einer kontinuierlichen Variable zwischen zwei oder mehr Gruppen wurde mittels rank-sum und Kruskal-Wallis-tests geprüft. Die Assoziation zwischen zwei kategoriellen Variablen wurde mit Fisher's exact tests (Zellenbesetzung <5) oder  $\chi^2$ -Tests geprüft. Das mediane Follow-up wurde mit der inversen Kaplan-Meier Methode nach Schemper & Smith geschätzt. Wahrscheinlichkeiten von GÜ und RFÜ wurden mit der Kaplan-Meier Methode ermittelt, wohingegen Wahrscheinlichkeiten aller anderen Endpunkte mittels Competing Risk Cumulative Incidence Schätzern berechnet wurden. In diesen Competing Risk Analysen wurde der Tod (unabhängig der Todesursache) als Competing Event betrachtet (Ausnahme Tod durch Tumor, wo Tod durch andere Ursachen als Competing Event betrachtet wurde). Unterschiede in Überlebens- oder Inzidenzfunktionen zwischen zwei oder mehr Gruppen wurden mittels log-rank sowie Gray's tests evaluiert. Hazard und Subdistribution (Competing Risk) Hazard Funktionen

wurden mittels Cox Regressionen sowie Fine & Gray Regressionen uni- und multivariabel modelliert. In diesen Modellen wurde die Proportionale Hazards Annahme mittels Anpassung einer Interaktion zwischen der Prädiktorvariable und der linearen follow-up Zeit getestet.

### **3.4 Statistische Methoden – Multi-State Analyse**

Die Multi-State Analyse wurde mit R unter Verwendung der Mstate Bibliothek durchgeführt. Um den Einfluss des Zeitpunktes des Rezidivs auf die Mortalität zu untersuchen, erweiterten wir das Multi-Sate Model, indem wir den Rezidiv-Zeitpunkt als Co-Variante für Transition 3 integrierten. In diesem sogenannten „erweiterten Modell“ ließen wir den Einfluss des Rezidivs von dem Zeitpunkt abhängen, welchen die Patienten nach Studieneinschluss als rezidivfrei erlebt haben.

## 4 ERGEBNISSE

---

### 4.1 Analyse zum Zeitpunkt der Operation

Einhundertdreiundsechzig PatientInnen mit histologisch objektiviertem GIST, welcher in kurativer Intention reseziert wurde, wurden in die Analyse eingeschlossen. Das mediane Alter bei Operation war 65 Jahre, und 57% der PatientInnen waren männlich (Tabelle 1). Etwa die Hälfte der PatientInnen hatten einen ECOG performance status  $\geq 1$ , und der mediane Karnofsky Index war 90%. Immunhistochemisch waren alle Tumore cKIT positiv, bei einer medianen Primärtumorgroße von 5 cm. Etwa zwei Drittel aller PatientInnen hatten den GIST im Magen lokalisiert, und ein Drittel der PatientInnen hatten eine durch den Mitotinen Score als „high risk“ definierte Erkrankung. Insgesamt wurden 41 der 163 (25%) PatientInnen mit einer adjuvanten Imatinib-Therapie behandelt. Fünfundzwanzig PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Operation ein aktives oder zurückliegendes Zweitmalignom.

### 4.2 Prospektive Auswertung - Endpunkte

Die PatientInnen wurden im Mittel 6,1 Jahre nachbeobachtet. 75% der PatientInnen wurden zumindest 3,7 Jahre und 25% der PatientInnen zumindest 9,6 Jahre nachbeobachtet.

Während dieser follow-up Zeit konnten wir 13 Lokalrezidive, 26 Fernmetastasierungen, und 36 Todesfälle beobachten. Vierzehn dieser Todesfälle waren durch eine GIST-Progression, 12 Todesfälle durch nicht-tumorbedingte Ursachen, und 10 Todesfälle durch eine Progression von Zweitmalignomen bedingt.

Zusammenfassend führten diese Ereignisse zu einem 10-Jahres-Lokalrezidivrisiko von 11% (95% Konfidenzintervall (KI): 6-17, **Abbildung 1**), eine 10-Jahres-Fernmetastasierungsrisiko von 20% (95% KI: 13-28, **Abbildung 1**), einem 10-Jahres Rezidivfreien Überleben von 53% (95% KI: 42-63, **Abbildung 2**), und einem Gesamtüberleben von 65% (95% KI: 54-74, **Abbildung 3**).

Das 10-Jahres-Risiken für Tod durch GIST-Progression, Tod durch nicht-tumorbedingte Ursachen, und Tod durch ein Zweitmalignom wurden jeweils auf 14% (95% KI: 7-22), 15% (95% KI: 7-26), und 11% (95% KI: 5-19) geschätzt (**Abbildung 4**).

### **4.3 Prospektive Auswertung – Gesamtüberleben und Rezidiv freies Überleben**

Statistisch signifikante univariable Prädiktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben waren höheres Alter bei Primärtumoroperation (Hazard Ratio (HR) pro 5 Jahre Erhöhung=1.32, 95% KI: 1.10-1.58, p=0.003), ein anamnestisches Zweitmalignom (HR=3.40, 95% KI: 1.59-7.27, p=0.002), eine Anämie (HR pro 1 g/dL Erhöhung des Hämoglobin-Wertes=0.86, 95% KI: 0.74-0.99, p=0.04), eine Leukozytose, eine Neutrophilie, eine Lymphozytose, eine Monozytose, eine erhöhte Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), sowie eine erhöhte Plättchen-Lymphozyten-Ratio (PLR, **Tabelle 2**). Die Hazard Ratio für adjuvante Imatinib-Therapie zeigte in die Richtung eines besseren Überlebens mit adjuvantischem Imatinib (HR=0.32), dies war jedoch bei der aktuellen Anzahl von PatientInnen und Todesfällen (noch) nicht statistisch signifikant (95% KI: 0.08-1.34, p=0.12).

Statistisch signifikante univariable Prädiktoren für ein schlechteres rezidivfreies Überleben waren höheres Alter, höhere Primärtumorgröße, eine hohe Mitoserate >5/50 high power fields (HPF), eine Anämie, eine Leukozytose, Thrombozytose, Neutrophilie, Lymphozytose, Monozytose, eine erhöhte NLR, eine erhöhte PLR, und ein moderat hoher oder hoher Miettinen Score (**Tabelle 2**).

### **4.4 Prospektive Auswertung - Rezidivrisiko**

Faktoren einer aggressiven Tumorbiologie (hohe Tumorgröße, hohe Mitoserate, hoher Miettinen Score) sowie die schon oben beschriebenen Laborvariablen ergaben sich als univariable Prädiktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko (**Tabelle 3**).

Obwohl sich viele der unvariablen Prädiktoren für Gesamtrezidiv sodann auch als individuelle Prädiktoren für Lokalrezidiv und Fernmetastasierung herausstellten, so zeigten sich doch bei isolierter Betrachtung von Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko einige differentielle Assoziation. Zum Beispiel waren eine Leukozytose sowie eine Thrombozytose jeweils mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko assoziiert. Im Gegensatz dazu war eine Lymphopenie nicht mit dem Lokalrezidivrisiko assoziiert, sagte jedoch ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen voraus (**Tabelle 3**). Eine adjuvante Imatinib-Therapie war in diesen unvariablen, nicht-adjustierten Analysen weder mit dem Lokalrezidiv- noch Fernmetastasierungsrisiko assoziiert.

## 4.5 Prospektive Auswertung – Multi-state Analyse

Es konnten teilweise starke Assoziationen zwischen den einzelnen Endpunkten Lokalrezidiv, Fernmetastasierung und Tod beobachtet werden.

Im Multi-state Modell #1 wurde der prognostische Einfluss eines Lokalrezidivs auf die Fernmetastasierung untersucht. Hier zeigte sich, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs mit einer deutlichen Erhöhung des Fernmetastasierungsrisikos einherging (Transitions-Hazard Ratio (THR)=5.01, 95% KI: 1.38-18.14,  $p=0.01$ , **Abbildung 5**). Im Multi-state Modell #2 war das Auftreten eines Lokalrezidivs jedoch nicht mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (THR=1.15, 95% KI: 0.34-3.88,  $p=0.82$ , **Abbildung 6**), weshalb wir als nächstes die Assoziation zwischen Lokalrezidiv und GIST-spezifischer Mortalität untersuchten. Hier zeigte sich wiederum eine deutliche adverse prognostische Assoziation zwischen Auftreten eines Lokalrezidivs und subsequenter GIST-spezifischer Mortalität (THR=4.04, 95% KI: 1.05-15.56,  $p=0.04$ ).

Das Auftreten von Fernmetastasen (Multi-state Modell #3) war ebenso mit einem starken unmittelbaren relativen Anstiegs des Risikos für Mortalität assoziiert (THR=6.7, 95% KI: 3.26-14.04,  $p<0.0001$ , **Abbildung 7**).

## 4.6 Prospektive Auswertung – Adjuvantes Imatinib und rezidivfreies Überleben

Nach Adjustierung für den Miettinen Score war eine adjuvante Imatinib-Therapie mit einem verbesserten rezidivfreien Überleben assoziiert (HR=0.48, 95% KI: 0.24-0.98,  $p=0.045$  (**Abbildung 8**); HR für moderaten/hohen Miettinen-Score=2.88, 95% KI: 1.60-5.18,  $p<0.0001$ ).

Variable	n(% fehlend)	Gesamt (n=149)
<b>Demographische Variable</b>		
Alter bei Operation (Jahre)	163 (0.0%)	64.9 [56.6-73.4]
Männliches Geschlecht	163 (0.0%)	93 (57.1%)
ECOG performance Status	134 (17.8%)	/
---0	/	72 (53.7%)
---1	/	34 (25.4%)
---≥2	/	28 (21.0%)
Karnofsky Index (%)	134 (17.8%)	90 [75-100]
<b>Klinische Variable</b>		
Biopsie vor definitiver Operation	163 (0.0%)	52 (31.9%)
cKIT Immunohistochemisch positiv	163 (0.0%)	163 (100%)
Tumorgröße (cm)	162 (0.6%)	5 [3-8]
Mitoserate ≥ 5/50 HPF	162 (0.6%)	57 (35.2%)
Lokalisation	163 (0.0%)	/
---Magen	/	106 (65.0%)
---Jejunum/Ileum	/	12 (7.4%)
---Duodenum	/	24 (14.7%)
---Rectum	/	11 (6.8%)
---Andere	/	10 (6.1%)
Miettinen Risiko Score	162 (0.6%)	/
---None	/	32 (19.8%)
---Very low	/	39 (24.1%)
---Low	/	23 (14.2%)

---Moderate	/	18 (11.1%)
---High	/	50 (30.9%)
Sekundäres primäres Malignom (SPM)	163 (0.0%)	40 (24.5%)
---bereits davor erworben	163 (0.0%)	25 (15.3%)
<b>Adjuvante Therapie</b>		
Adjuvantes Imatinib		41 (25.2%)
<b>Laborvariable</b>		
Hämoglobin (g/dL)	163 (0.0%)	12.8 [10.9-14.1]
Leukozyten (G/L)	163 (0.0%)	6.7 [5.4-9.2]
Trombozyten (G/L)	163 (0.0%)	251 [211-308]

**Table 1:** Demographie, Klinik, Imatinib-Therapie und Labor

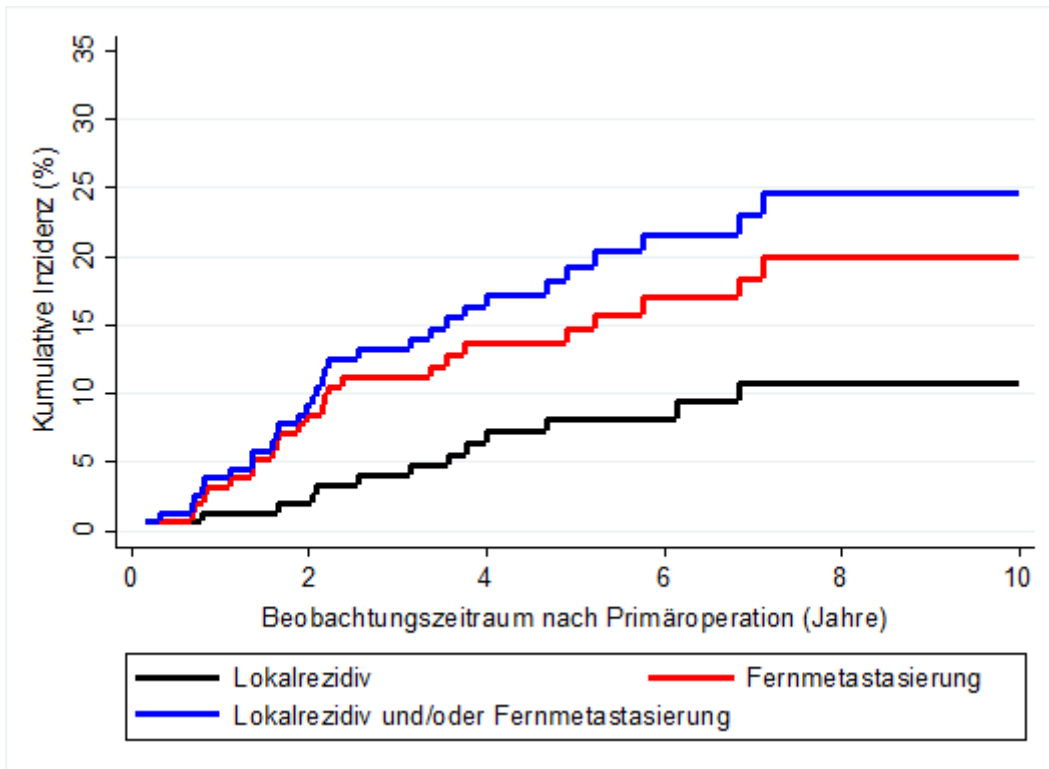


Abbildung 1: Diagramm Lokalrezidive und Fernmetastasen

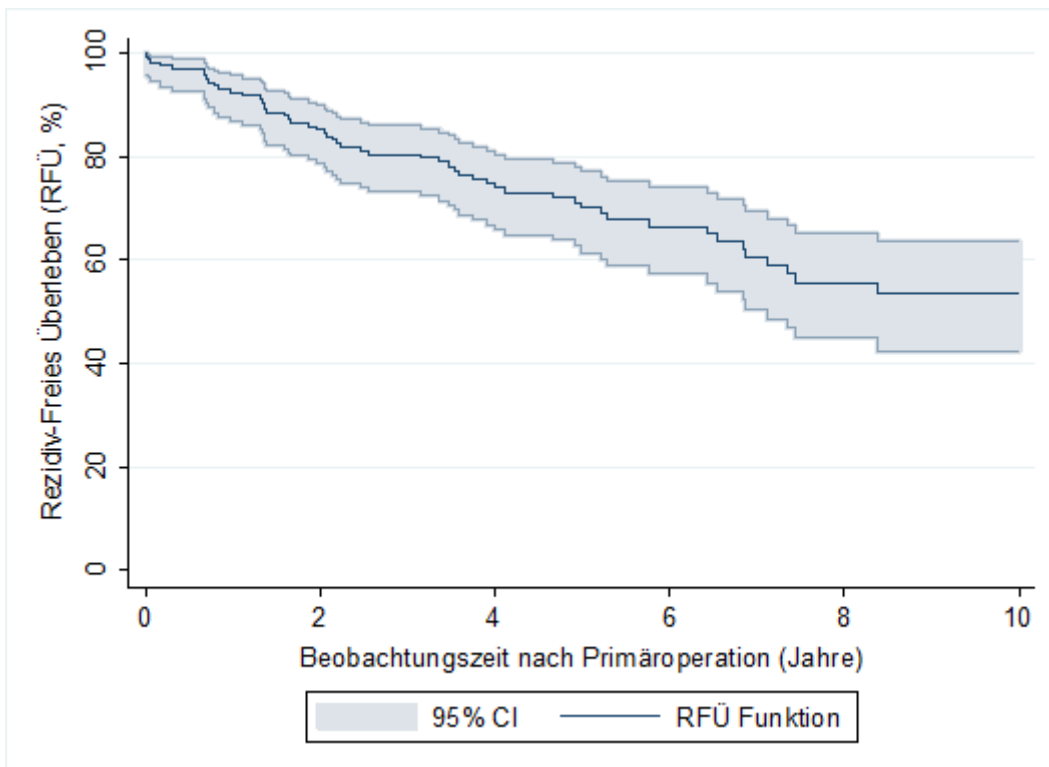


Abbildung 2: Diagramm Rezidiv-freies Überleben

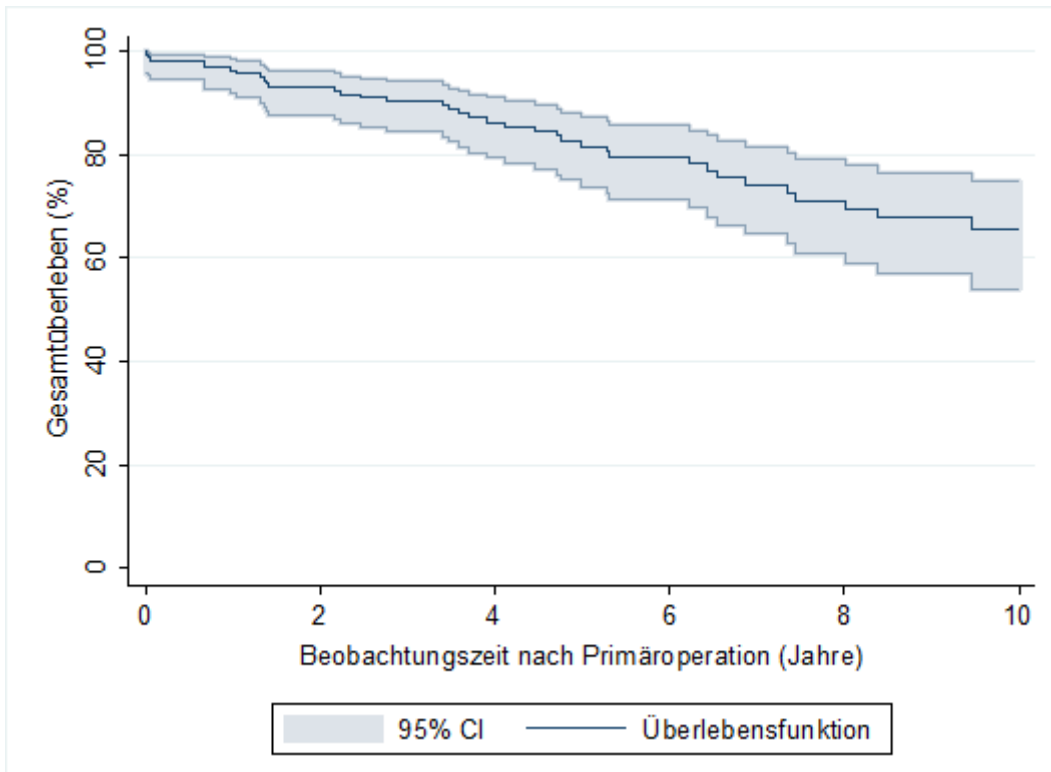


Abbildung 3: Diagramm Gesamtüberleben

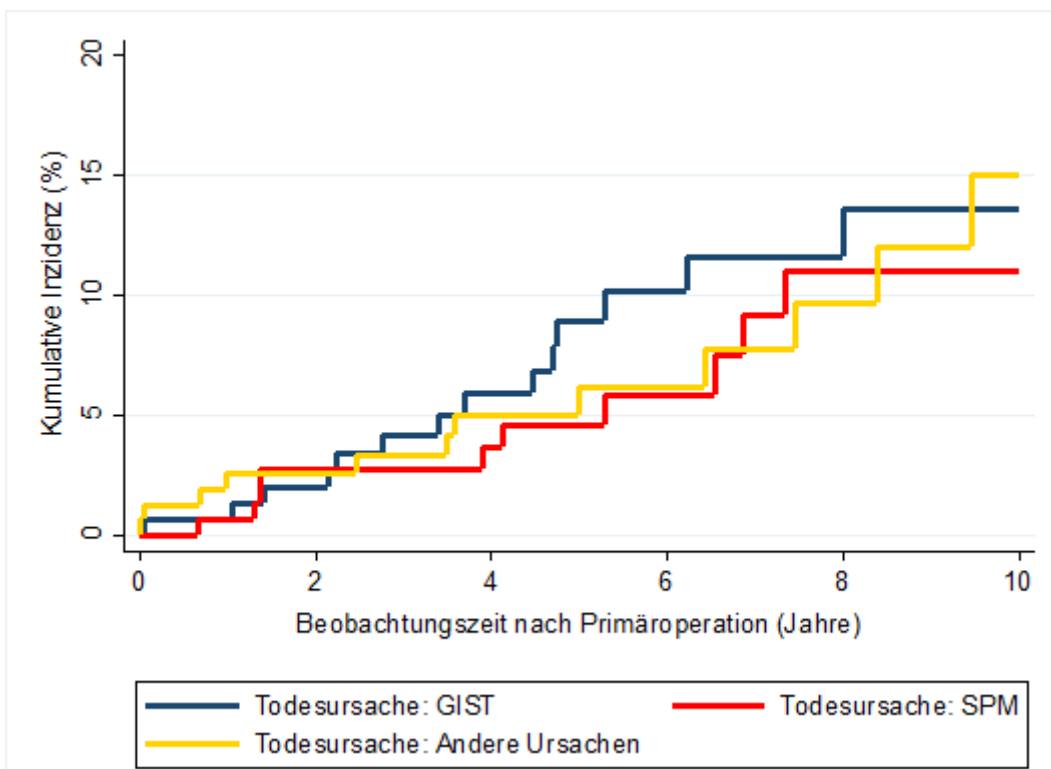


Abbildung 4: Diagramm Todesursachen

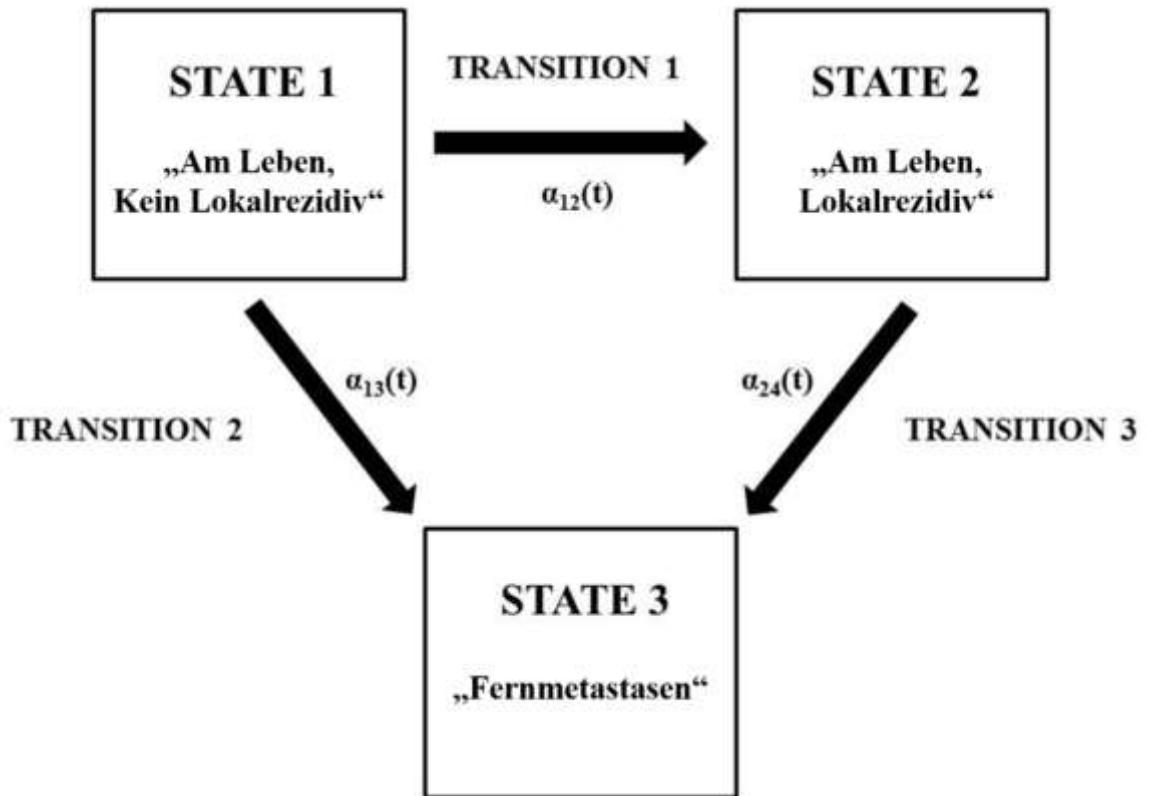


Abbildung 5: Multistatemodel Lokalrezidiv-Fernmetastasen

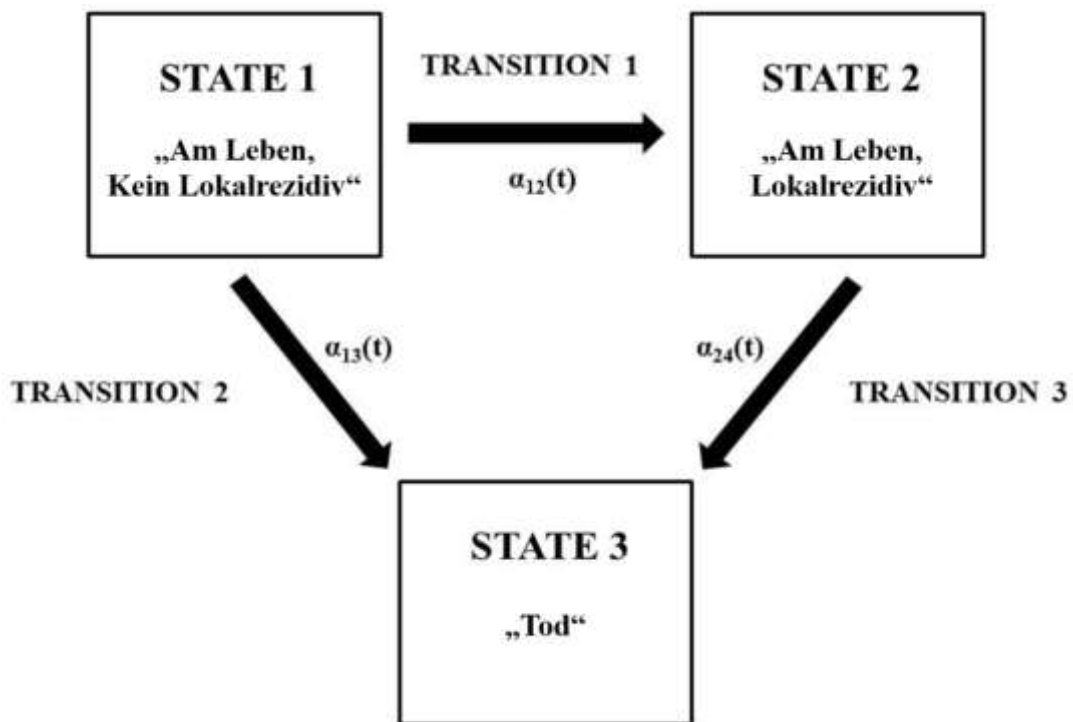


Abbildung 6: Multistatemodel Lokalrezidiv-Tod

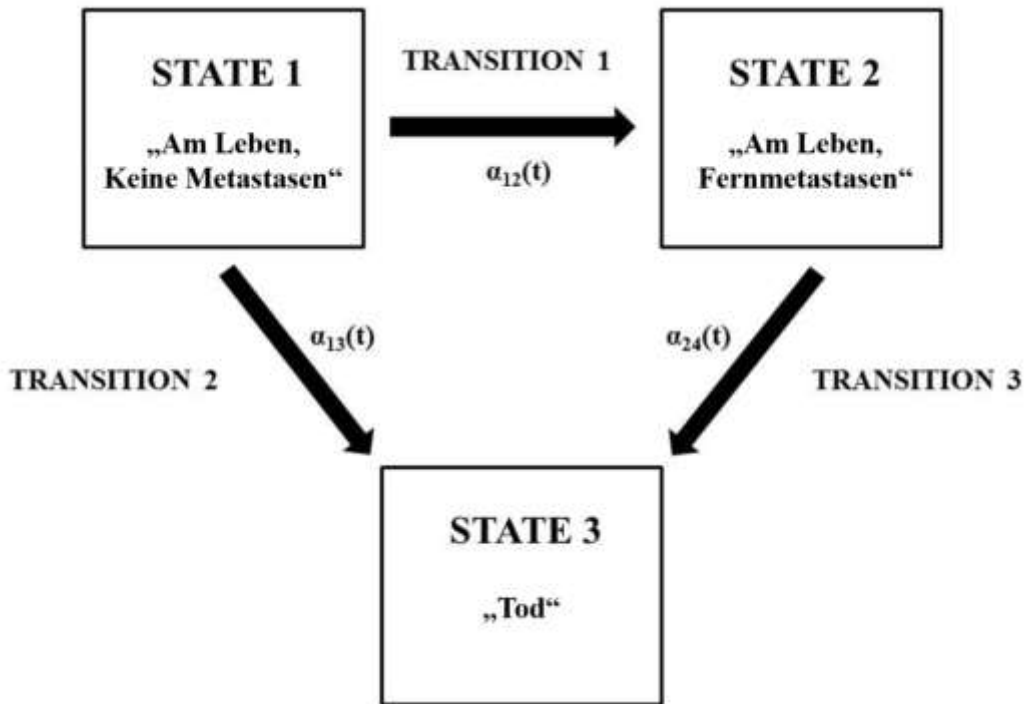


Abbildung 7: Multistatamodel Fernmetastasen-Tod

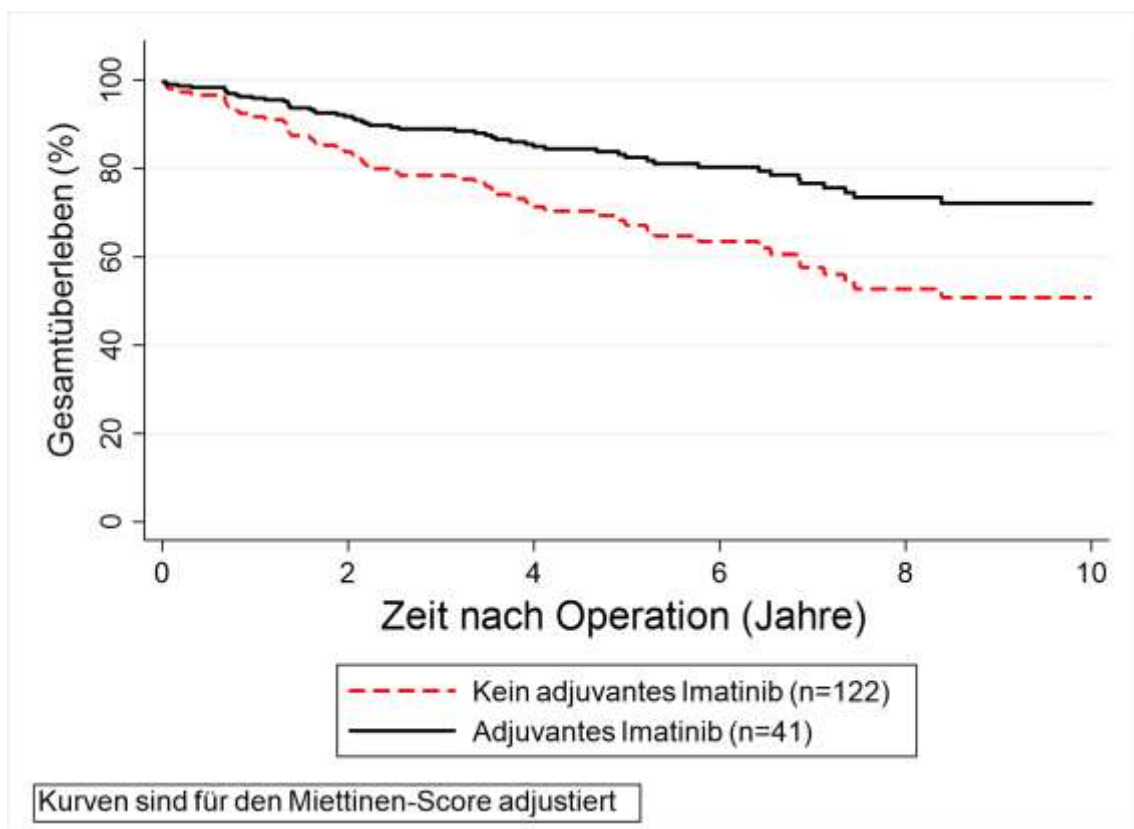


Abbildung 8: Diagramm Gesamtüberleben mit adjuvanter Imatinib-Therapie

Variable	ENDPUNKT				
	Gesamtüberleben (GÜ)			Rezidivfreies Überleben (RFÜ)	
	HR	95%CI	p	HR	95%CI
Alter der Erstmanifestation (pro 5 Jahre Erhöhung)	1.32	1.10-1.58	0.003	1.14	1.00-1.31
Männliches Geschlecht	0.69	0.34-1.40	0.303	0.91	0.50-1.66
SPM bereits davor erworben	3.40	1.59-7.27	0.002	1.48	0.71-3.10
Tumorgröße(pro 1cm Erhöhung)	0.98	0.91-1.06	0.622	1.06	1.01-1.12
Mitoserate >5/50 HPF	1.36	0.67-2.76	0.398	2.95	1.62-5.36
Adjuvante Behandlung mit Imatinib	0.32	0.08-1.34	0.119	0.60	0.25-1.43
Hämoglobin(pro 1g/dL Erhöhung)	0.86	0.74-0.99	0.035	0.87	0.76-0.99
Leukozyten(pro 1G/L Erhöhung)	1.10	1.03-1.18	0.007	1.12	1.06-1.20
Trombozyten(pro 50G/L Erhöhung)	1.11	0.92-1.33	0.280	1.20	1.05-1.38
Absolute neutrophile Granulozyten (pro 1G/L Erhöhung)	1.09	1.01-1.18	0.032	1.12	1.05-1.20
Absolute lymphozytäre Granulozyten(pro 1G/L Erhöhung)	1.30	1.07-1.57	0.008	1.27	1.05-1.53
Absolute monocytäre Granulozyten(pro 1G/L Erhöhung)	3.34	1.50-7.47	0.003	2.87	1.41-5.82
NLR(pro 1 Einheit Erhöhung)	1.12	1.04-1.20	0.003	1.13	1.06-1.20
abgeleitete NLR(pro 1 Einheit Erhöhung)	1.16	0.97-1.38	0.104	1.27	1.10-1.47
LMR(pro 1 Einheit Erhöhung)	0.87	0.67-1.13	0.297	0.84	0.67-1.05
PLR(pro 50 Einheit Erhöhung)	1.18	1.05-1.33	0.004	1.20	1.09-1.32
Miettinen Score Moderate oder High Risk	0.98	0.46-2.07	0.960	2.11	1.12-3.98

**Table 2:** rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben

Variable	ENDPUNKT							
	Zeit-bis-Rezidiv			Zeit-bis-Localrezidiv			Zeit-bis Fernmetastase	
	SHR	95%CI	p	SHR	95%CI	p	SHR	95%CI
Alter der Erstmanifestation (pro 5 Jahre Erhöhung)	0.95	0.84-1.08	0.474	0.85	0.69-1.05	0.135	1.02	0.90-1.17
Männliches Geschlecht	1.29	0.59-2.84	0.526	0.95	0.22-2.62	0.658	1.07	0.46-2.52
SPM bereits davor erworben	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
TumorgroÙe(pro 1cm Erhöhung)	1.10	1.06-1.14	<0.001	1.10	1.02-1.18	0.011	1.09	1.04-1.14
Mitoserate >5/50 HPF	9.48	3.67-24.50	<0.001	6.21	1.31-29.46	0.021	8.85	3.04-25.76
Adjuvante Behandlung mit Imatinib	0.95	0.36-2.49	0.917	1.34	0.28-6.31	0.713	0.64	0.19-2.15
Hämoglobin(pro 1g/dL Erhöhung)	0.89	0.74-1.07	0.202	0.95	0.65-1.40	0.801	0.88	0.74-1.05
Leukozyten(pro 1G/L Erhöhung)	1.04	0.97-1.11	0.256	1.11	1.03-1.20	0.006	0.97	0.87-1.09
Trombozyten(pro 50G/L Erhöhung)	1.17	1.01-1.36	0.038	1.28	1.03-1.58	0.024	1.08	0.90-1.29
Absolute neutrophile Granulozyten (pro 1G/L Erhöhung)	1.09	1.01-1.17	0.035	1.19	1.10-1.30	<0.001	1.00	0.90-1.12
Absolute lymphozytäre Granulozyten(pro 1G/L Erhöhung)	0.48	0.20-1.13	0.091	0.89	0.50-1.58	0.688	0.30	0.11-0.80

Absolute monocytäre Granulozyten(pro 1G/L Erhöhung)	1.43	0.52-3.88	0.486	3.47	1.18-10.22	0.024	0.97	0.22-4.23
NLR(pro 1 Einheit Erhöhung)	1.08	1.01-1.16	0.036	1.13	1.03-1.23	0.009	1.05	0.96-1.14
abgeleitete NLR(pro 1 Einheit Erhöhung)	1.22	1.06-1.42	0.007	1.35	1.12-1.61	0.002	1.11	0.91-1.35
LMR(pro 1 Einheit Erhöhung)	0.76	0.57-1.04	0.083	0.67	0.32-1.40	0.291	0.77	0.57-1.02
PLR(pro 50 Einheit Erhöhung)	1.14	1.01-1.28	0.034	1.11	0.97-1.27	0.133	1.13	1.00-1.29
Miettinen Score Moderat oder High Risk	15.67	3.73-65.76	<0.001	7.57	0.92-62.56	0.060	27.54	3.70-205.07

**Tabelle 3:** Zeit bis Rezidiv, Lokalrezidiv und Fernmetastase

## 5 DISKUSSION

---

Das Ziel dieser Studie war es, die Einflüsse von unterschiedlichen Risikofaktoren auf das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben sowie die komplizierte Beziehung der klinischen Endpunkte Lokalrezidiv, Fernmetastasierung und Gesamtüberleben untereinander zu erörtern, um die prognostische Stratifizierung und die Planung der Nachsorge bei GIST-PatientInnen zu verbessern. In unserer Studie konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und einer Erhöhung des Fernmetastasierungsrisikos bei GIST-PatientInnen aufgezeigt werden. Des Weiteren fanden wir eine adverse prognostische Assoziation zwischen dem Lokalrezidiv-Risiko und der GIST-spezifischen Mortalität. Das Auftreten von Fernmetastasen war erwartungsgemäß mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet. Zusätzlich zeigte sich hinsichtlich der adjuvanten Imatinib-Therapie ein verbessertes Überleben, welches jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Nach der Adjustierung für den Miettinen Score war die adjuvante Imatinib-Therapie jedoch signifikant mit einem erhöhten rezidivfreien Überleben assoziiert.

In dieser 163 PatientInnen umfassende Studie konnte ein, wie in der Literatur beschrieben, leichter Überhang des männlichen Geschlechts erkannt werden(7, 68). Ebenso stimmte das mediane Alter der betroffenen PatientInnen von 65 Jahren (Literatur 60-65 Jahre) und die überwiegende (65%) Lokalisation der Tumore im Magen (Literatur 50-70%) mit der in meisten Studien berichteten Hauptlokalisation der GIST überein(7, 10). Ebenso stimmte das mediane Alter der betroffenen PatientInnen von 65 Jahren (Literatur 60-65 Jahre), die überwiegende (65%) Lokalisation der Tumore im Magen (Literatur 50-70%) mit der in meisten Studien berichteten Hauptlokalisation der GIST überein, sowie auch die hohe Expression des cKIT-Gens (7, 10, 4). In etwa einem Drittel der Fälle wurde der GIST als "High-Risk", zu einem Fünftel als "none-Risk" diagnostiziert.

In den durchschnittlich 6,1 Jahren der Nachbeobachtung konnten unabhängig einer medikamentösen Therapie 13 Lokalrezidive (8%), 26 Fernmetastasen (16%) und 36 Todesfälle beobachtet werden (26%), wovon 14 primär auf GIST zurückzuführen waren (39%). Die in unserer Studie beschriebene niedrige Anzahl der Lokalrezidive von 8% spiegelt das aus den anderen Studien bekannte niedrige Lokalrezidivrisiko der GIST wieder, wobei man in den meisten Fällen davon ausgeht, dass dieses eher durch eine inadäquate Operation als durch ein tatsächliches Wiederauftreten des Tumors bedingt ist (28). Das 10-Jahres-Fernmetastasierungsrisiko lag bei unseren PatientInnen bei 20%, wobei sich hier

ausserdem ein 10-Jahres rezidivfreies Überleben von 53% und ein Gesamtüberleben von 65% zeigte. Unsere Ergebnisse stimmen somit annähernd mit den Resultaten von Tokumaru et al. überein, welcher bei einer Auswertung der Rezidiv- bzw. Überlebensdaten von 109 GIST-PatientInnen eine 10-Jahres rezidivfreie Überlebensrate von 49% und ein Gesamtüberleben von 71% nach kurativer Tumorresektion beschrieb(164). Joensuu et al. berichtete dagegen in seiner Analyse der Überlebensdaten von 2560 GIST-PatientInnen über ein leicht höheres 10-Jahres rezidivfreies Überleben von 63% (158).

Die von Joensuu et al. beschriebenen Risikofaktoren für ein schlechteres rezidivfreies Überleben wie höhere Primärtumorgröße und eine hohe Mitoserate >5/50 high power fields (HPF) konnten auch in unserer Studie als solche identifiziert werden (158). Zusätzlich war in unserer Auswertung das höhere Alter des betroffenen PatientInnen mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben assoziiert. Ausserdem konnten wir eine negative Auswirkung von Anämie, Leukozytose, Neutrophilie, Lymphozytose, Monozytose, Thrombozytose einer erhöhten NLR und PLR sowie einen hohen Miettinen Score auf das rezidivfreie Überleben beobachten, wobei diese Assoziationen bereits größtenteils in einer früheren Studie von uns aufgezeigt werden konnten(165). Ein höheres Alter, das Auftreten eines Zweitmalignoms, Anämie, Leukozytose, Neutrophilie, Lymphozytose, Monozytose und eine erhöhte NLR sowie PRL waren wie bereits von uns beschrieben mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert(165). Unsere Ergebnisse konnten auch in anderen Studien bestätigt werden. So berichtete Perez et al.(166) über ein reduziertes rezidivfreies Überleben bei GIST-PatientInnen mit erhöhter NLR, während Racz et al.(167) von einer signifikanten Assoziation einer erhöhten NLR mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben bei GIST-PatientInnen zeigte. Diese Resultate spiegeln die bereits seit langem bekannte Beteiligung der Inflammation an der Progression und Metastasierung von Krebserkrankungen, u.a. auch GIST, wider.

Bei der gesonderten Betrachtung der Prädiktoren für das Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko zeigten sich dagegen unterschiedliche Ergebnisse: eine Leukozytose sowie eine Thrombozytose waren mit einem höheren Lokalrezidivrisiko assoziiert, während sich eine Lymphopenie nur mit einem erhöhten Risiko für Fernmetastasen vergesellschaftet zeigte.

Bei der Untersuchung des gegenseitigen Einflusses der einzelnen Endpunkte Lokalrezidiv, Fernmetastasierung und Tod aufeinander mit Hilfe der Multi-State Analyse konnten im

Rahmen unserer Studie starke Assoziationen demonstriert werden. So zeigte die Analyse des prognostischen Einflusses eines Lokalrezidivs auf die Fernmetastasierung, dass das Lokalrezidiv mit einer deutlichen Erhöhung des Fernmetastasierungsrisikos einherging. Es muss hier jedoch angemerkt werden, dass die mittels Multi-State Analyse aufgedeckten Assoziationen nicht unbedingt kausal sein müssen. Somit führt ein Lokalrezidiv nicht zwingend direkt zum Auftreten von Fernmetastasen, wahrscheinlicher ist die Annahme, dass ähnliche Risikofaktoren, welche zur Entstehung eines Lokalrezidivs führen, auch das Auftreten von Fernmetastasen beeinflussen. Weiters zeigte sich in unserer Studie eine deutliche Assoziation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer erhöhten GIST-spezifischen Mortalität, jedoch nicht einer erhöhten Gesamtmortalität. Das Auftreten von Fernmetastasen resultierte in einem Anstieg des Risikos für Mortalität.

Im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Imatinib für ein Jahr nach operativer Sanierung eines GIST mit einem signifikant prolongierten rezidivfreien Überleben der Patienten einhergeht. Eine Folgestudie, welche die Verabreichung von adjuvanten Imatinib für einen Zeitraum von einem versus drei Jahren bei GIST-PatientInnen mit erhöhtem Rezidivrisiko untersuchte, zeigte einen deutlichen Vorteil für die PatientInnen, welche das Imatinib für drei Jahre erhielten, sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben betreffend. Basierend auf diesen Studien kam es zu den aktuellen Empfehlungen der onkologischen Gesellschaften, welche die adjuvante Gabe von Imatinib für derzeit 3 Jahre befürworten. Ob eine Verabreichung von Imatinib für insgesamt fünf Jahre einen weiteren Überlebensvorteil bringt, wird aktuell im Rahmen einer weiteren Studie evaluiert. Analog zu den genannten Studien zeigte auch unsere Auswertung einen Trend in Richtung eines besseren Überlebens für jene GIST-PatientInnen, welche Imatinib in der adjuvanten Situation erhielten, wobei man davon ausgehen kann, dass die statistische Signifikanz aufgrund der geringen Anzahl der PatientInnen und der Todesfälle nicht erreicht wurde. In der nicht-adjustierten Analyse war die adjuvante Verabreichung von Imatinib weder mit dem Lokalrezidiv- noch mit dem Fernmetastasierungsrisiko assoziiert. Nach Adjustierung für den Miettinen Score war die adjuvante Imatinib-Therapie jedoch signifikant mit einem besseren rezidivfreien Überleben vergesellschaftet.

Auffallend hoch erscheint im Vergleich zu anderen malignen Tumorerkrankungen bei den GIST-PatientInnen die Rate der auftretenden sekundären primären Malignome, welche in unserer Studie knapp 25% erreichte. Diese hohe Inzidenz ist bereits aus anderen GIST-

Studien bekannt, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch bis dato noch nicht ausreichend erforscht(168).

Zu den Limitationen unserer Studie zählt, dass es sich hierbei um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie handelt, weshalb ein gewisser Informations-Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Die Tatsache, dass auch in unserer Studie, wie in den internationalen Leitlinien empfohlen, ausschließlich PatientInnen der höheren Mitttinen-Klasse eine adjuvante Imatinib-Therapie erhalten haben und beim überwiegenden Teil der PatientInnen mit niederem Rezidivrisiko lediglich ein Watchful-Waiting erfolgte, lässt ebenso begrenzt auf Assoziationen schließen. Bei dieser Studie handelt es sich außerdem mit einem PatientInnengut von 163 PatientInnen um eine vergleichbar kleine Studie. Dadurch fällt der Störfaktor Zufall mehr ins Gewicht als bei einer größeren Studie. Zusätzlich eingeschränkt wird die Aussage über eine direkte Assoziation der einzelnen Endpunkte, wie beispielsweise die Assoziation einer Imatinib-Therapie mit dem Überleben, da lediglich 41 PatientInnen eine solche Therapie erhielten. Eine Vergrößerung des PatientInnengutes könnte dieser Entwicklung entgegenwirken. Auch bei der Auswertung des Einflusses der Blutparameter auf die verschiedenen Endpunkte gibt es viele andere Kausalitäten. Angefangen bei Menorrhoe-bedingter Anämie jüngerer PatientInnen, über Infekt-bedingter Leukozytose, gibt es hier viele einflussnehmende Faktoren, von denen nur ein kleiner Teil direkt GIST-assoziert ist.

## **5.1 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die im Rahmen unserer Studie durchgeführte Evaluierung einer potentiellen gegenseitigen Beeinflussung der klinischen Endpunkte Lokalrezidiv, Fernmetastasierung und Gesamtüberleben untereinander mittels Multi-State Analyse eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen und dem Langzeitüberleben aufgezeigt werden konnte. Außerdem konnten wir die Lokalrezidive als relevante Risikofaktoren für das Auftreten von Fernmetastasen identifizieren. Die Multi-State Analyse stellt somit eine sehr wirkungsvolle Methode zur Evaluierung solcher Assoziationen dar und vermag, falls unsere Ergebnisse in größeren Studien bestätigt werden können, zu einer verbesserten Risikostratifizierung in Bezug auf die Notwendigkeit einer intensivierten adjuvanten Therapie beitragen.

## 6 REFERENZEN

---

1. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(7):889-94.
2. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson 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(4):821-9.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-78.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12.
5. Gießling U, Puffer E, Ludwig K. Gastrointestinaler autonomer Nerventumor (GANT) – Ein seltener Tumor des Ileum. *Der Chirurg*. 2001;72(5):600-2.
6. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human pathology*. 1999;30(10):1213-20.
7. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):298-302.
8. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, Group EGW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:64-7.
9. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.
10. 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*. 2005;100(1):162-8.

11. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human pathology*. 2006;37(12):1527-35.
12. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(1):113-20.
13. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International journal of cancer*. 2005;117(2):289-93.
14. Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood*. 1997;90(4):1345-64.
15. Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn*. 1998;211(1):60-71.
16. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4550-5.
17. Janeway KA, Pappo A. Treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34 Suppl 2:S69-72.
18. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(10):1373-81.
19. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):15-34, vii.
20. Wang YM, Gu ML, Ji F. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2303-14.
21. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, Weldon CB, George S, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):922-8.

22. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 2009;266(1):43-52.
23. Maeyama H, Hidaka E, Ota H, Minami S, Kajiyama M, Kuraishi A, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology.* 2001;120(1):210-5.
24. Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, Chiaravalli AM, Serio G, Capella C, et al. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer.* 2001;92(3):657-62.
25. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *The American journal of surgical pathology.* 1983;7(6):507-19.
26. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *International journal of surgical pathology.* 2000;8(1):5-10.
27. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):49-68, vii-viii.
28. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-8.
29. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schoffski P, Bauer S, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2937-43.
30. Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D, Pizzi S, Merigliano S, Sperti C. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2014;12:105.
31. Peitsidis P, Zarganis P, Trichia H, Vorgias G, Smith JR, Akrivos T. Extragastrintestinal stromal tumor mimicking a uterine tumor. A rare clinical entity. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(5):1115-8.

32. Foster R, Solano S, Mahoney J, Fuller A, Oliva E, Seiden MV. Reclassification of a tubal leiomyosarcoma as an eGIST by molecular evaluation of c-KIT. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):363-6.
33. Belics Z, Csapo Z, Szabo I, Papay J, Szabo J, Papp Z. Large gastrointestinal stromal tumor presenting as an ovarian tumor. A case report. *J Reprod Med.* 2003;48(8):655-8.
34. Yeung CK, Yuen CH, Chan IK, Chu RW. Malignant extra-gastrointestinal stromal tumour of diaphragm. *ANZ J Surg.* 2008;78(10):923-4.
35. Kang SH, Kim MJ, Park MG, Park HS, Moon DG, Sung DJ, et al. Extragastrointestinal stromal tumor presenting as a scrotal mass: an unusual case. *Asian journal of andrology.* 2007;9(2):275-9.
36. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2000;13(5):577-85.
37. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10.
38. Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD, de Hoyos AL, Talamonti MS, Adley B. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1717-23.
39. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in diagnostic pathology.* 2006;23(2):70-83.
40. Huang CC, Yang CY, Lai IR, Chen CN, Lee PH, Lin MT. Gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a clinicopathologic study of 70 cases in the postimatinib era. *World J Surg.* 2009;33(4):828-34.
41. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *The American journal of surgical pathology.* 2003;27(5):625-41.
42. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2006;20(5):713-6.

43. Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, Sanford D, Fisher S, Turley R, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3351-60.
44. Manouras A, Pappas A, Katergiannakis V, Filis K, Chrysikos J, Pattas M, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the rectum: report of five cases. *Acta Gastroenterol Belg*. 2009;72(2):257-61.
45. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(10):1339-52.
46. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Reyners AK, van der Graaf WT, Bonenkamp JJ, et al. Surgical management of rectal gastrointestinal stromal tumors. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(4):320-3.
47. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(3):437-46.
48. Theou-Anton N, Tabone S, Brouty-Boye D, Saffroy R, Ronnstrand L, Lemoine A, et al. Co expression of SCF and KIT in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) suggests an autocrine/paracrine mechanism. *Br J Cancer*. 2006;94(8):1180-5.
49. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(23):4342-9.
50. Chun HJ, Byun JY, Chun KA, Rha SE, Jung SE, Lee JM, et al. Gastrointestinal leiomyoma and leiomyosarcoma: CT differentiation. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(1):69-74.
51. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(8):1093-103.

52. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999;59(17):4297-300.
53. Emile JF, Brahimi S, Coindre JM, Bringuier PP, Monges G, Samb P, et al. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. *Medical oncology (Northwood, London, England).* 2012;29(3):1765-72.
54. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(12):865-78.
55. Rachdi L, El Ghazi L, Bernex F, Panthier JJ, Czernichow P, Scharfmann R. Expression of the receptor tyrosine kinase KIT in mature beta-cells and in the pancreas in development. *Diabetes.* 2001;50(9):2021-8.
56. Ricci R, Martini M, Cenci T, Carbone A, Lanza P, Biondi A, et al. PDGFRA-mutant syndrome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(7):954-64.
57. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev.* 1994;8(16):1888-96.
58. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999;79(4):1283-316.
59. Vega F, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Arboleda P, Miranda RN. Hematolymphoid neoplasms associated with rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(3):377-92.
60. Ostman A, Heldin CH. PDGF receptors as targets in tumor treatment. *Advances in cancer research.* 2007;97:247-74.
61. A Study of Olaratumab (LY3012207) Plus Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma.
62. Vanan MI, Underhill DA, Eisenstat DD. Targeting Epigenetic Pathways in the Treatment of Pediatric Diffuse (High Grade) Gliomas. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):274-83.

63. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708-10.
64. Gasparotto D, Rossi S, Polano M, Tamborini E, Lorenzetto E, Sbaraglia M, et al. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(1):273-82.
65. Lopes LF, West RB, Bacchi LM, van de Rijn M, Bacchi CE. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): Comparison between 2 different antibodies. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2010;18(4):333-7.
66. Furness SG, McNagny K. Beyond mere markers: functions for CD34 family of sialomucins in hematopoiesis. *Immunol Res*. 2006;34(1):13-32.
67. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(9):1401-8.
68. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(1):52-68.
69. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000;13(10):1134-42.
70. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *International journal of surgical pathology*. 2002;10(2):81-9.
71. Agarwal R, Robson M. Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):1-13, vii.
72. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230.

73. Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, Dorfman DM, Raut CP, Yassa L, et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1327-34.
74. Huang HY, Li CF, Huang WW, Hu TH, Lin CN, Uen YH, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery.* 2007;141(6):748-56.
75. Miettinen M, El-Rifai W, L HLS, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human pathology.* 2002;33(5):478-83.
76. Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, Groman A, Grobmyer SR, Hochwald SN. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: a large population based analysis. *Journal of surgical oncology.* 2015;111(6):696-701.
77. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human pathology.* 2002;33(5):459-65.
78. Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. *The American journal of surgical pathology.* 1997;21(4):407-16.
79. Schmieder M, Henne-Bruns D, Mayer B, Knippschild U, Rolke C, Schwab M, et al. Comparison of Different Risk Classification Systems in 558 Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors after R0-Resection. *Front Pharmacol.* 2016;7:504.
80. Agaimy A, Wunsch PH. Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients  $\leq 40$  years: an overview based on our case material and the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(2):375-81.
81. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg.* 2001;234(4):540-7; discussion 7-8.
82. Nunobe S, Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Kosuge T. Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(6):338-41.

83. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii21-6.
84. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of surgical oncology*. 2008;98(5):384-92.
85. Lee SH, Ha HK, Byun JY, Kim AY, Cho KS, Lee YR, et al. Radiological features of leiomyomatous tumors of the colon and rectum. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(3):407-12.
86. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Choi H, Corless C, DeMatteo RP, et al. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2004;2 Suppl 1:S-1-26; quiz 7-30.
87. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, Leclere J, Bonvalot S, Terrier P, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1267-73.
88. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1753-9.
89. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(24):3969-74.
90. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*. 2004;45(3):357-65.
91. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, Dziewirski W, Grzesiakowska U, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable

and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *Journal of surgical oncology*. 2006;93(4):304-11.

92. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(4):342-50.

93. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, Shergill AK, Shaw RE, Jaffee IM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1757-62.

94. Lai PH, Yang CF, Huang CH, Yeh LR, Lin SL, Pan HB. Primary intracranial leiomyoma: case report. *Neuroradiology*. 1998;40(4):238-41.

95. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(6):363-71.

96. Ryan DP, Puchalski T, Supko JG, Harmon D, Maki R, Garcia-Carbonero R, et al. A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2002;7(6):531-8.

97. Gronchi A, Raut CP. The combination of surgery and imatinib in GIST: a reality for localized tumors at high risk, an open issue for metastatic ones. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1051-5.

98. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol*. 2002;160(5):1567-72.

99. Langer C, Schuler P, Becker H, Liersch T. [Gastrointestinal stromal tumors from the surgical point of view. Laparoscopic therapy]. *Chirurg*. 2008;79(7):644-9.

100. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(10):1098-103.

101. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *Journal of surgical oncology*. 2008;98(8):588-93.

102. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *International journal of cancer*. 2005;117(2):316-25.
103. Hernandez-Ludena L, Consiglieri CF, Gornals JB. EUS-guided ethanol ablation therapy for gastric stromal tumors. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2018;110(1):69-70.
104. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1052-6.
105. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80.
106. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(12):1751-7.
107. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.
108. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1087-93.
109. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. 2002;346(9):683-93.
110. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica*. 2006;91(6 Suppl):Ecr27.
111. Imatinib Mesylate in Treating Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor That Has Been Completely Removed During Surgery.

112. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9440):1127-34.
113. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.
114. Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(7):1103-6.
115. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):14-24.
116. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, Choi H, Qiao W, Thall P, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):910-9.
117. Jakob J, Mussi C, Ronellenfitsch U, Wardelmann E, Negri T, Gronchi A, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):586-92.
118. Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH, Raut CP. Radiologic assessment of earliest, best, and plateau response of gastrointestinal stromal tumors to neoadjuvant imatinib prior to successful surgical resection. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):420-8.
119. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, 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. *Journal of surgical oncology*. 2009;99(1):42-7.

120. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245(3):347-52.
121. Al-Batran SE, Hartmann JT, Heidel F, Stoehlmacher J, Wardelmann E, Dechow C, et al. Focal progression in patients with gastrointestinal stromal tumors after initial response to imatinib mesylate: a three-center-based study of 38 patients. *Gastric Cancer.* 2007;10(3):145-52.
122. Boichuk S, Parry JA, Makielski KR, Litovchick L, Baron JL, Zewe JP, et al. The DREAM complex mediates GIST cell quiescence and is a novel therapeutic target to enhance imatinib-induced apoptosis. *Cancer Res.* 2013;73(16):5120-9.
123. Sadasivam S, DeCaprio JA. The DREAM complex: master coordinator of cell cycle-dependent gene expression. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(8):585-95.
124. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res.* 2005;11(11):4182-90.
125. Chacon M, Roca E, Huertas E, Loria FS, Domenechini E. CASE 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinib mesylate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(7):1580-2.
126. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.
127. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(3):244-50.
128. Joensuu H, Eriksson M, Hatrmann J, Sundby Hall K, Schutte J, Reichardt A, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(18\_suppl):LBA1-LBA.

129. Five Year Adjuvant Imatinib Mesylate (Gleevec®) in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST).
130. Zalinski S, Palavecino M, Abdalla EK. Hepatic resection for gastrointestinal stromal tumor liver metastases. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):115-27, ix.
131. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(4):626-32.
132. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet.* 2001;358(9291):1421-3.
133. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(19):3141-7.
134. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis G. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(7):1247-53.
135. Blackstein ME, Rankin C, Fletcher C, Heinrich M, Benjamin R, von Mehren M, et al. Clinical benefit of imatinib in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) negative for the expression of CD117 in the S0033 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(16\_suppl):9010-.
136. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(15):1563-70.
137. Bauer S, Joensuu H. Emerging Agents for the Treatment of Advanced, Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Status and Future Directions. *Drugs.* 2015;75(12):1323-34.

138. Corbin KS, Kindler HL, Liauw SL. Considering the role of radiation therapy for gastrointestinal stromal tumor. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:713-8.
139. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-38.
140. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, 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*. 2013;14(12):1175-82.
141. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-9.
142. Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, Michielin O, Luthi F, Benhattar J, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(3):439-45.
143. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, Switaj T, Falkowski S, Kroc J, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study. *BMC Cancer*. 2012;12:107.
144. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(11):1959-68.
145. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, 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(9863):295-302.
146. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer*. 2006;94(12):1765-9.

147. Kanda T, Ishikawa T, Takahashi T, Nishida T. Nilotinib for treatment of gastrointestinal stromal tumors: out of the equation? *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(13):1859-67.
148. Randomized Trial of Crenolanib in Subjects With D842V Mutated GIST.
149. (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors.
150. Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ, Bertagnolli MM, Antonescu C, Tap W, et al. Cytoreductive Surgery for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A 2-institutional Analysis. *Ann Surg*. 2018;268(2):296-302.
151. Xia L, Zhang MM, Ji L, Li X, Wu XT. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*. 2010;40(10):936-42.
152. Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC, Ensor J, Ahrar K, Wallace MJ, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(6):574-81.
153. Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, Vauthey JN, Krishnamurthy S, Ensor J, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer*. 2006;107(12):2833-41.
154. Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2006;141(6):537-43; discussion 43-4.
155. Jones RL, McCall J, Adam A, O'Donnell D, Ashley S, Al-Muderis O, et al. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(5):477-82.
156. Knowlton CA, Brady LW, Heintzelman RC. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Rare Tumors*. 2011;3(4):e35.
157. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gonen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112(3):608-15.
158. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):265-74.

159. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer*. 2014;120(15):2325-33.
160. D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P, Tolomeo F, Miano S, Galizia D, et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;78:122-32.
161. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
162. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1760-4.
163. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13(1):72.
164. Tokumaru T, Okabayashi T, Shima Y, Shibuya Y, Ozaki K, Sumiyoshi T, et al. Surgical Management in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single-Center Experience. *Oncology* 2016;90:273-279
165. Stotz M, Liegl-Atzwanger B, Posch F, Mrsic E, Thalhammer M, Stojakovic T, et al. Blood-Based Biomarkers Are Associated with Disease Recurrence and Survival in Gastrointestinal Stroma Tumor Patients after Surgical Resection. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159448
166. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Balachandran VP, Antonescu CR, Tap WD, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 2013;20:593– 599
167. Racz JM, Cleghorn MC, Jimenez MC, Atenafu EG, Jackson TD, Okrainec A, et al. Predictive Ability of Blood Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann Surg Oncol* 2015;22: 2343–2350

168. Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2006;23(2):120-129