

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Gastrointestinale Stromatumoren

Schoppmann S, Bareck E, Längle F

Zacherl J

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (4), 45-52

Interdisziplinäre Onkologie 2009;

1 (4), 45-52

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Gastrointestinale Stromatumoren

S. F. Schoppmann¹, E. Bareck², F. Längle², J. Zacherl¹

■ Epidemiologie

Weichgewebesarkome sind eine heterogene Gruppe bösartiger Tumoren, die ca. 1 % aller Malignome ausmachen (Inzidenz ca. 2–3/100.000). Ungefähr 10–15 % dieser Sarkome haben ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt bzw. im Mesenterium. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind sehr seltene bindegewebige Tumoren des Magen-Darm-Trakts, die etwa 80 % der Sarkome des Gastrointestinaltraktes darstellen.

Aufgrund der erst 1998 erfolgten eindeutigen Definition liegen keine zuverlässigen Daten zur Häufigkeit der Erkrankung vor. GIST betreffen Frauen (46 %) und Männer (54 %) nahezu gleich häufig bei einem medianen Erkrankungsalter zwischen 66 und 69 Jahren. Auch wenn nur 2,7 % aller Magen-GISTs bei Patienten vor dem 21. Lebensjahr beobachtet werden, sind auch GISTs im Kindesalter, mit Bevorzugung des Magens in Form multipler Tumoren, gehäuft bei Mädchen, beschrieben. Zu berücksichtigen ist jedoch eine hohe Dunkelziffer fehlklassifizierter Tumoren, aber auch die Unklarheit, ob alle GISTs eine – wenn auch z. T. sehr geringe Potenz – eines malignen Verlaufs mit Metastasierung haben. Derzeit ist von einer Inzidenz von ungefähr 2 Fällen pro 100.000 Einwohner auszugehen. Somit werden für Österreich ca. 160 Neuerkrankungen pro Jahr erwartet. GISTs sind auf den gesamten Magen-Darm-Trakt verteilt und finden sich nach Literaturdaten in Ösophagus (bis 5 %), Magen (39–70 %), Duodenum (bis 6 %), Dünndarm (20–35 %), Kolorektum (5–15 %) sowie Omentum und Mesenterium (bis 9 %) verteilt.

Die Zunahme der GIST-Diagnosen seit 1992 kann einerseits durch die Kenntnis der Erkrankung *per se* und die verbesserte Bildgebung erklärt werden, ist andererseits aber auch durch eine „echte“ Zunahme der Inzidenz bedingt.

■ Ätiologie und Pathogenese

GISTs umfassen eine Gruppe von mesenchymalen Tumoren, die in allen Teilen des tubulären Gastrointestinaltraktes lokalisiert sein können. Die Morphologie reicht von vorwiegend spindelförmigen (70–80 %) bis zu epitheloiden (20–30 %) und selten pleomorphen Wachstumsmustern, deren Häufigkeit vom Ursprungsorgan abhängig ist. Bis vor wenigen Jahren wurden GISTs meist als leiomyogen interpretiert und entsprechend als gastrointestinale Leiomyosarkome oder Leiomyome klassifiziert. Heute bleiben lediglich für den Ösophagus und das Rektum submukosal „echte“ Leiomyome eine rele-

vante Diagnosekategorie. Für GISTs bestehen histogenetisch eindeutige Beziehungen zu den so genannten „Cajal-Zellen“, denen eine Schrittmacherfunktion für die Motorik des Darms zugeschrieben wird. Deshalb wird von einer gemeinsamen „Vorläuferzelle“ von Cajal-Zellen und GISTs ausgegangen. Die gastrointestinalen autonomen Nerventumoren (GANT), immunhistochemisch gekennzeichnet durch eine Expression neurogener Marker wie S100-Protein bzw. NSE, sind als ultrastrukturell neural differenzierte Variante ebenfalls den GISTs zuzuordnen. Zwingendes diagnostisches Kriterium für GIST ist der Nachweis einer Expression von CD117. CD34 hingegen ist bei ca. 70 % der Tumoren nachweisbar, glattmuskuläres Actin in 20–30 % der Fälle. Eine fokale S-100-Positivität besteht in lediglich 10 %, wogegen eine Desmin-Expression die Ausnahme darstellt. CD117 oder c-kit ist das zelluläre Homolog des Onkogens v-kit, welches erstmals 1986 im Hardy-Zuckerman-4-Katzensarkom-Virus nachgewiesen wurde (kit = kitten, engl. Kätzchen). Das c-kit Proto-Onkogen, lokalisiert auf Chromosom 4q11-21, kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase, als deren Ligand 1990 der so genannte Stammzellfaktor (SCF) identifiziert wurde. CD117 ist u. a. auf Knochenmarkstammzellen, Mastzellen, Melanozyten, Keimzellen und Cajal-Zellen nachweisbar. Darüber hinaus findet sich CD117 auch in wechselndem Ausmaß auf Tumorzellen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Melanomen sowie verschiedenen Sarkomen. Entscheidend für die Pathogenese scheint jedoch nicht der Nachweis von CD117 *per se* zu sein, sondern eine aktivierende („gain of function“) Mutation im Rezeptor – am häufigsten im Exon 11, seltener in Exon 9, 13 oder 17 – die zu einer kontinuierlichen ligandenunabhängigen Aktivität der Tyrosinkinase führt. Folgen dieser Daueraktivierung sind unkontrollierte Proliferation und Schutz vor Apoptose.

Neben der bereits erwähnten Mutation im kit-Gen konnte bei den GISTs aber auch eine Mutation im PDGF- („platelet-derived growth factor“-) Rezeptor- α -Gen nachgewiesen werden. Dieses Gen befindet sich im Chromosom 4 (q12) und liegt in unmittelbarer Nähe des kit-Proto-Onkogen-Lokus.

PDGFR α -Mutationen können zu ca. 1/3 aller Fälle von GIST ohne kit-Mutation auftreten. Die Gesamthäufigkeit dieser Mutation, bezogen auf alle GISTs, liegt zwischen 5 und 10 %. Bezogen auf PDGFR α -mutierte GISTs findet die Kodierung zu 82 % im Exon 18, zu 14 % im Exon 12 und zu 4 % im Exon 14 statt.

■ Symptomatik und klinische Präsentation

Aufgrund der variablen Organmanifestationen von GISTs im Gastrointestinaltrakt kann die Symptomatik sehr unterschiedlich sein. Die meisten GISTs werden wegen einer Tumorsymptomatik diagnostiziert. Im Allgemeinen kann man 4 typische klinische Präsentationen und klinische Situationen unterscheiden, die zur Diagnose GIST führen:

Aus der ¹Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien und der ²Abt. für Chirurgie, Landeskrankenhaus Wr. Neustadt

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Sebastian Schoppmann, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: sebastian.schoppmann@meduniwien.ac.at

1. Im Rahmen und als Ursache eines chirurgischen Notfalls (akutes Abdomen) mit ausgeprägter intraabdomineller Blutung, Darmperforation, gastrointestinaler Blutung oder – allerdings eher selten – bei Obstruktion oder Strangulation.
2. Großer intraabdomineller, eventuell blutender Tumor mit oder ohne Symptomatik (typisch ist frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit oder Müdigkeit aufgrund einer Anämie).
3. Zufälliger Befund während Operationen oder Bildgebung.
4. Zufällige Diagnose bei Endoskopien, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass 80 % aller GISTs endoskopisch diagnostiziert werden.

■ Diagnostik

Die initiale prätherapeutische Abklärung sollte neben der Anamnese und der klinischen und endoskopischen Untersuchung eine suffiziente Bildgebung (CT, MR, PET, Endosonographie) und in einigen Fällen mit unklarer Morphologie oder vor Durchführung einer primären medikamentösen Therapie eine Gewebegewinnung beinhalten.

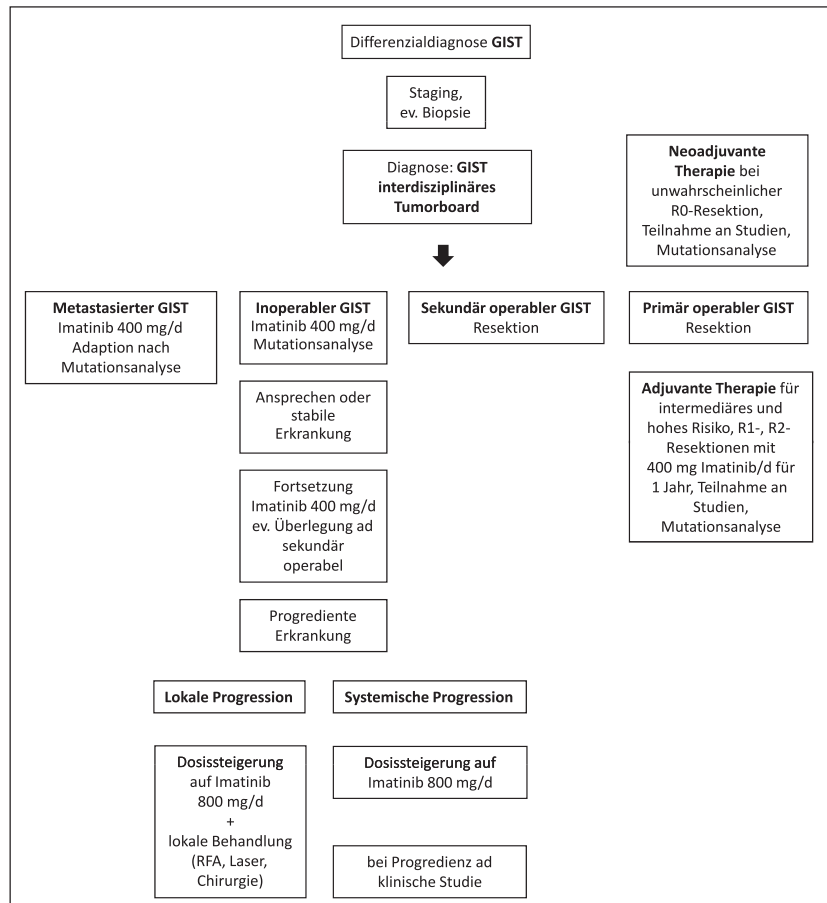


Abbildung 1: Diagnose- und Behandlungsdiagramm für GISTs.

Computertomographie

Die kontrastmittelunterstützte Computertomographie (CT) stellt die wichtigste und initiale Bildgebung bei Verdacht auf einen GIST dar. Prinzipiell gibt es 3 wichtige Indikationen für die CT beim GIST. Diese sind

1. das prätherapeutische Staging,
2. die postoperative Verlaufskontrolle (siehe Nachsorge) und
3. das peritherapeutische (während einer medikamentösen Therapie) Monitoring (siehe palliative Therapien).

In der CT stellt sich ein GIST typischerweise als hypodenser Tumor dar, kann aber besonders bei größeren (> 10 cm) GISTs ein wesentlich komplexeres Bild darstellen. Nekrosen, hämorrhagische Gebiete und degenerative Tumorkomponenten lassen das Bild im CT inhomogen erscheinen. GISTs stellen sich üblicherweise als exophytisch wachsende Tumoren dar, die bei entsprechender Größe oft schwer einem entsprechenden Organ zugeordnet werden können. Da eine eventuelle Metastasierung auch bei kleineren und zufällig diagnostizierten GISTs signifikanten Einfluss auf das primäre Behandlungskonzept hat, sollte auf jeden Fall immer eine komplette CT (bi- oder triphasische CT des Thorax und Abdomen) als prätherapeutisches Staging durchgeführt werden. Besonderes hingewiesen sei auf die radiologischen Beurteilungskriterien nach Choi et al. versus RECIST-Kriterien, um eine korrekte Interpretation einer Progression bzw. Remission zu erhalten.

Magnetresonanztomographie

Der Magnetresonanztomographie (MRT) kommt eine untergeordnete und additive Stellung bei der Diagnostik des GIST

zu. In besonderen Fällen, in denen mit der CT eine genaue Organdiagnostik nicht möglich ist, diese aber für das operative Verfahren von essenzieller Bedeutung ist, oder in seltenen Fällen, bei denen ein Ansprechen auf eine systemische Therapie mit der CT nicht ausreichend zu evaluieren ist, kann eine MRT hilfreich sein. Insbesondere in der Differenzialdiagnose (Abb. 1) zystischer hepataler Läsionen (Metastase vs. Zyste) stellt die MRT eine gute Ergänzung zur CT dar.

18-Fluor-Deoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie

Im Vergleich zur CT-Untersuchung bietet die 18-Fluor-Deoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) die Möglichkeit einer funktionellen Untersuchung des GISTs. Der FDG-PET kommt beim GIST folgende Bedeutung zu:

1. Staging und Restaging von Metastasen
2. Detektion eines zweiten Primums
3. Messen des Therapieerfolges bei der Therapie mit Tyrosinkinasehemmern (TKI)
4. Bestimmung einer primären oder sekundären Resistenz gegen TKIs
5. Unterscheidung maligner versus benigner Raumforderungen

Die FDG-PET kann also zwischen aktivem und nekrotischem Tumorgewebe unterscheiden. Tumoren haben im Vergleich zu Normalgewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus, der mit semiquantitativen Messmethoden („standardized uptake

value“ [SUV]) gemessen werden kann. Häufig wird bei GISTs eine deutliche Veränderung im Metabolismus, aber keine oder nur geringe Größenveränderung (in der CT gemessen) unter Therapie beobachtet. Das FDG-PET stellt also im Hinblick auf die Beurteilung eines medikamentösen Therapieerfolges mit einem Tyrosinkinasehemmer oder auch bei der Diskriminierung zwischen aktivem oder nekrotischem Tumorgewebe die Untersuchungsmethode der Wahl dar (siehe auch EORTC-PET-Kriterien). Selbstverständlich kann eine FDG-PET die CT nicht ersetzen, im Speziellen bei der Operationsplanung und einem anatomischen Staging ist die CT-Untersuchung nach wie vor die Methode der Wahl. Mittlerweile gibt es bereits Kombinationsgeräte, mit denen beide Untersuchungen gemacht werden können.

Wenn eine FDG-PET zur Verfügung steht und das Therapieansprechen eines Patienten mit dieser monitiert werden soll, so ist das Erstellen einer „Baseline-PET“ vor der Gabe von TKIs wichtig, um in der Folge Veränderungen richtig bewerten zu können. Veränderungen im Tumormetabolismus werden bei GISTs unter TKI-Therapie bereits nach 24 h beobachtet, eine Tatsache, die der FDG-PET sicher auch bei der Beurteilung eines neoadjuvanten Therapieansprechens auf TKIs eine wichtige Rolle zukommen lassen wird. Eingeschränkte Indikation findet die FDG-PET sicher bei sehr kleinen (< 2 cm) low-risk GISTs.

Endosonographie und Biopsie

Bei submukösen Tumoren kann die Endosonographie auch in der Kombination mit einer Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie hilfreich in der Diagnose des GIST sein. Die präoperative Biopsie – transkutan oder transgastrisch wird bei GIST-Verdacht sehr häufig durchgeführt – ist aber durch eine oft eingeschränkte Beurteilbarkeit bei gleichzeitig signifikantem Risiko zu diskutieren. Aufgrund des Risikos eines „Canalseedings“ entlang eines Biopsiekanals wird die perkutane und transperitoneale Biopsie nur in Ausnahmefällen empfohlen.

Viele Pathologen beschreiben das durch eine Feinnadelaspiration gewonnene Gewebe als insuffizient zur definitiven Beurteilung des biopsierten Tumors und bei großen GISTs wird oft hämorrhagisches oder nekrotisches Gewebe aus dem Tumorzentrum biopsiert mit eingeschränkter oder fehlender Aussagekraft. Gleichzeitig bergen aber gerade auch große und teilnekrotische GISTs die größte Gefahr einer biopsiebedingten Tumorzellaussaat.

■ Chirurgische Therapie

Die Chirurgie ist die Therapie der Wahl des operablen, nicht metastasierten GIST. Einige Grundregeln der GIST-Chirurgie können im Folgenden zusammengefasst werden:

1. Es sollte eine komplette Resektion mit intakter Pseudokapsel und negativen mikroskopischen Resektionsrändern angestrebt werden (R0-Resektionen haben ein 5-Jahres-Überleben von 34–63 %, R2-Resektionen ein 5-Jahres-Überleben von < 8 %! 80 % der Rezidive werden in den ersten 2 Jahren postoperativ beobachtet).
2. Im Zuge der Operation sollte vor allem bei großen Tumoren das komplette Abdomen exploriert werden mit besonderem Augenmerk auf das kleine Netz, den rektovaginalen und rektovesikalen Raum zum Ausschluss einer peritonealen Metastasierung.
3. Um eine intraoperative intraperitoneale Tumorzellaussaat zu verhindern, sollte bei den oft nekrotischen und brüchigen GISTs eine Tumorrupitur unbedingt verhindert werden.
4. Häufig sind GISTs von den umgebenden Organen leicht stumpf zu präparieren und können so mit intakter Pseudokapsel mit dem Teil des Ursprungsorgans entfernt werden.
5. Ist eine stumpfe Loslösung benachbarter Organe nicht möglich, so sollte die Operation im Sinne einer *En-bloc*-Resektion erweitert werden. Unter allen Umständen ist auch hier wieder eine Verletzung der Pseudokapsel und damit eine mögliche Streuung von Tumorzellen zu verhindern.
6. Die Segmentresektion des betroffenen Organs mit mikroskopischen (R0-) negativen Resektionsrändern im Sinne einer Tumorektomie ist nach heutigem Wissensstand ausreichend. Eine radikale onkologische Organresektion hat keinen Benefit für den Patienten.
7. Eine Lymphadenektomie im Abstromgebiet des betroffenen Organs ist nicht notwendig, da eine Lymphknotenmetastasierung beim GIST auch in groß angelegten retrospektiven Studien nur in bis zu 5 % aller Fälle beobachtet werden kann.
8. Es gibt derzeit keine Daten über die Sinnhaftigkeit einer Nachresektion bei einer R1-Situation. Bei geringer zu erwartender Morbidität und kalkulierbarem technischen Aufwand sollte jedoch die Indikation zur Nachresektion gestellt werden.

Spezielle chirurgische Fragestellungen

Nach wie vor nicht geklärt ist die Frage der optimalen Behandlung von sehr kleinen (< 2 cm), im Rahmen von Endoskopien oder Bildgebungen zufällig diagnostizierten GISTs. Die natürliche Entwicklung von GISTs ohne Therapie ist nicht bekannt, jedoch konnten epidemiologische Studien eine Inzidenz von bis zu 35 % subklinischer GISTs in Magenresektaten beschreiben. Auch in diesen Fällen spielen sicher der zu erwartende technische Aufwand einer Operation und die kalkulierte Morbidität eine wichtige Rolle bei der Entscheidung, ob eine beobachtende oder operative Strategie empfohlen werden soll.

Eine mögliche Alternative insbesondere bei kleinen GISTs des Magens stellt die endoskopische Resektion dar. Diese Methode ist aber wegen ihres hohen Risikos einer inkompletten Resektion nur in ausgesuchten Fällen und dann nur in Kombination mit einer sehr regelmäßigen endoskopischen Nachbeobachtung zu empfehlen.

Große Fortschritte hat es in den vergangenen Jahren auf dem Gebiet der laparoskopischen GIST-Resektionen gegeben. Die anfänglichen Bedenken bezüglich des erhöhten Risikos einer Tumorrupitur und Tumorzell dissemination sind durch einige, allerdings retrospektive Studien widerlegt worden. So kann derzeit davon ausgegangen werden, dass in den Händen von erfahrenen laparoskopischen Chirurgen GISTs bis zu einer

Größe von 5 cm (bis zu dieser Größe war es in den Studien bei keinem der 85 Patienten zu einem Rezidiv gekommen) sicher laparoskopisch entfernt werden können. Bei Tumoren > 5 cm (in speziellen Fällen bis 8 cm) Durchmesser könnte eine laparoskopisch assistierte (handassistierte) Resektion von Vorteil sein. Prinzipiell aber sind bei laparoskopischen Resektionen selbstverständlich dieselben onkologischen Prinzipien wie bei der offenen Operation zu fordern. Im Speziellen sollten bei der Präparatbergung Systeme (z. B. Bergebeutel) verwendet werden, die bei einer akzidentellen Tumorrupitur im Rahmen der Bergung eine Zellverstreung im Bereich der Ports verhindern. Zu diskutieren und in jedem Fall einem spezialisierten interdisziplinären Forum vorgestellt werden sollten Patienten mit GISTs, die einer extensiveren Resektion zugeführt werden müssen bzw. wenn eine komplette Resektion nicht sicher möglich erscheint. In diesen Fällen müssen die eventuell hohe OP-Morbidität dem onkologischen Benefit gegenüber gestellt und mögliche alternative oder neoadjuvante Therapie-strategien in Erwägung gezogen werden.

■ Pathologie

Makro- und Mikroskopie

GISTs können in Größen von wenigen Millimetern bis zu 50 cm oder größer vorkommen. Üblicherweise in der Darmwand eingeschlossen werden aber auch polypoide, von der Mukosa oder Serosa gestielte Wachstumsformen beobachtet. Bei multiplem Auftreten (abgesehen von kleinen Satellitenherden in Nahebeziehung zum eigentlichen Tumor, die allerdings selten vorkommen), muss an einen familiären GIST oder einen GIST im Rahmen von Syndromen (Carney's Trias, Neurofibromatosis NF1) gedacht werden.

Mikroskopisch kann ein spindelzelliges (70 %) von einem epitheloidzelligen (20 %) und einem gemischten (10 %) Wachstumsmuster unterschieden werden. Diese 3 Wachstumsmuster bieten für den Pathologen unterschiedlichste, teils sehr schwierige Differenzialdiagnosen (Leiomyosarkom, Leiomyom, malignes Melanom, inflammatorischer myofibroblastischer Tumor, Schwannom, peripherer Nervenscheidentumor, Desmoidtumor, neuroendokrines Karzinom, Angiosarkom oder sarkomatoides Karzinom). Die makroskopische Größenbeurteilung sowie der Mitotische Index (MI/hpf, gemessen in Mitosen pro Mikroskopiefeld) stellen neben der Organlokalisation die wichtigsten prognostischen Einflüsse für GISTs dar.

Immunhistochemie

Essenziell für die pathologische Diagnose GIST und die Differenzialdiagnose der oben beschriebenen Entitäten ist die Immunhistochemie. 95 Prozent aller GISTs zeigen ein positives immunhistochemisches Reaktionsmuster für KIT (CD117), 70 % für CD34, 40 % für SMA („smooth-muscle actin“) und 5 % für das S-100-Protein. Weitere für die Differenzialdiagnose wichtige immunhistochemische Marker sind Desmin, Keratin, PKC θ , PDGFRA und DOG-1. Das Expressionsmuster der KIT-positiven GISTs kann sehr unterschiedlich sein, von homogen bis diffus-verteilt. Die Bedeutung der unterschiedlichen Färbemuster sowie Beurteilung der Quantität der KIT-Expression auf die Prognose und als eventuelles prädiktives Maß für eine Imatinib-Therapie ist noch nicht geklärt.

Mutationsanalyse

Etwa 80 % der GISTs weisen eine onkogenetische Mutation der KIT-Tyrosinkinase auf. Die Exons, die Mutationen aufweisen können und damit auch für die Analysen von Bedeutung sind, sind die Exons 11, 9, 13, und 17 in der Reihenfolge der Häufigkeit. Etwa 7 % aller GISTs weisen zusätzlich eine Mutation im Bereich der KIT-verwandten Tyrosinkinase PDGFRA auf, wobei etwa 15 % aller GISTs weder eine KIT- noch eine PDGFRA-Mutation haben und als so genannte „wild-type GISTs“ klassifiziert werden.

Das Wissen um die Bedeutung der Mutationsanalyse für die Prognoseevaluierung und der prädiktive Wert einer Subklassifizierung der Mutationen für eine Imatinib-Therapie nimmt kontinuierlich zu und wird in naher Zukunft sicherlich einen wesentlichen Bestandteil des GIST-Therapiekonzepts darstellen.

■ Prognoseevaluierung

Jeder GIST ist potenziell maligne. Der Wechsel in der Dignitätsbeurteilung auch sehr kleiner GISTs in den vergangenen Jahren wurde durch zahlreiche Beobachtungsstudien bedingt, die zeigen konnten, dass auch sehr kleine GISTs (< 2 cm) rezidivieren und metastasieren können, sodass der Begriff des gutartigen (benignen) GISTs aufgrund eines frühen Größenstadiums nicht mehr aktuell ist. Die wichtigsten Prognosefaktoren für den GIST stellen die Tumorgöße und der mitotische Index dar (Tab. 1).

Tabelle 1: Risikostratifizierung bei GIST. Aus [1].

Tumorparameter		Risiko einer Krankheitsprogression (%)			
Mitose-Index	Größe	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
≤ 5 per 50 hpf	≤ 2 cm	Keines (0 %)	Keines (0 %)	Keine (0 %)	Keines (0 %)
≤ 5 per 50 hpf	> 2–5 cm	Sehr niedrig (1,9 %)	Niedrig (4,3 %)	Niedrig (8,3 %)	Niedrig (8,5 %)
≤ 5 per 50 hpf	> 5–10 cm	Niedrig (3,6 %)	Moderat (24 %)	Insuffiziente Daten	Insuffiziente Daten
≤ 5 per 50 hpf	> 10 cm	Moderat (10 %)	Hoch (52 %)	Hoch (34 %)	Hoch (57 %)
> 5 per 50 hpf	≤ 2 cm	Keines (Fallzahl ↓)	Hoch (Fallzahl ↓)	Insuffiziente Daten	Hoch (54 %)
> 5 per 50 hpf	> 2–5 cm	Moderat (16 %)	Hoch (73 %)	Hoch (50 %)	Hoch (52 %)
> 5 per 50 hpf	> 5–10 cm	Hoch (55 %)	Hoch (85 %)	Insuffiziente Daten	Insuffiziente Daten
> 5 per 50 hpf	> 10 cm	Hoch (86 %)	Hoch (90 %)	Hoch (86 %)	Hoch (71 %)

Als zusätzlicher wichtiger Prognosefaktor wurde nun auch die Tumorlokalisation in die vorhandene Risikostratifikation mit eingearbeitet. Notwendig wurde diese Adaption durch 3 große retrospektive Analysen, die zeigen konnten, dass die primäre GIST-Lokalisation signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko des Patienten hat. So weisen GISTs des Magens in allen Subgruppen ein signifikant geringeres Rezidivrisiko als GISTs in Dünn- oder Dickdarm auf. Allerdings hängt diese Stratifizierung wiederum mit der Tumorgöße und dem mitotischen Index zusammen, und hat bei deutlich schwierigerer Interpretation und fraglicher zusätzlicher klinischer Relevanz noch keinen festen Stellenwert in der täglichen Risikoevaluierung der GIST-Erkrankung erlangt (für Details siehe [2]).

Als weiteres prognostisches Merkmal wird in der jüngeren Vergangenheit der Tyrosinkinase-Genotyp immer interessanter. So konnte gezeigt werden, dass unbehandelte GISTs, die eine Mutation des KIT-Exons 11 aufweisen, ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben haben als sämtliche andere KIT- und PDGFRA-Mutationsisoformen. Offensichtlich spielt auch die Organspezifität bei der Mutationsform eine wichtige Rolle; so kommen GISTs mit einer Mutation in Exon 9 fast ausschließlich im Dünn- und Dickdarm vor und weisen ein biologisch sehr aggressives Wachstumsmuster auf (schnelle Größenzunahme, hoher MI). PDGFRA-mutierte GIST hingegen sind im Allgemeinen weniger aggressiv als sämtliche KIT-mutierten GIST-Subtypen. Einzug in die Routine finden wird auch die prädiktive Verwertbarkeit des Mutationsstatus als „response prediction“ für eine Tyrosinkinasetherapie.

Generell kann aber aufgrund einer unvollständigen Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt die Berücksichtigung des Tyrosinkinase-Genotyps in die routinemäßige Risikoevaluierung nicht gefordert werden.

■ Medikamentöse Therapie

Mit einer Ansprechrate von 0–7 % und dem Ergebnis eines medianen Überlebens von < 2 Jahren spielt die zytotoxische Chemotherapie bei der Behandlung des GIST keine Rolle. Als möglicher Grund der offensichtlichen Resistenz von GISTs gegenüber üblichen zytotoxischen Substanzen wird die starke Expression von P-Glykoprotein und dem „multidrug resistance-protein-1“ (MDR-1) diskutiert.

Imatinib-Mesylate

Mit der Einführung des selektiven „small molecule“-Hemmers Imatinib (Gleevec® oder Gleevec® in den USA, Novartis) steht seit 2001 eine hochwirksame Substanz zur medikamentösen Therapie des GIST zur Verfügung. Der Wirkmechanismus von Imatinib besteht in der kompetitiven und selektiven Blockade der ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinase c.kit (unter anderen auch Abl, Bcr-Abl und PDGF-R). Durch diese Blockade wird die Übertragung eines Phosphatrestes auf das Substrat verhindert. Imatinib wirkt auch auf das physiologisch vorkommende Abl, gesunde Zellen besitzen jedoch zusätzliche Signalwege und werden kaum in ihrer Funktion gestört. GIST-Zellen hingegen sind abhängig von der Aktivität von c-kit und werden in ihrer Teilungs- und Überlebensfähigkeit stark beeinträchtigt.

Imatinib wird hauptsächlich vom Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt. Hemmer dieses Isoenzym (z. B. Erythromycin, Cimetidin oder Grapefruitsaft) können die Metabolisierung von Imatinib hemmen und somit zur Erhöhung der Plasmakonzentration und in der Folge zu höherer Toxizität führen. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Galle, zu einem geringeren Teil über die Niere. Die Halbwertszeit von Imatinib in Zirkulation beträgt etwa 20 Stunden (daher die einmalige tägliche Gabe!). In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass dieses Molekül als Hemmer einer speziellen Gruppe von strukturell verwandten Tyrosinkinase eine proliferationshemmende Wirkung auf BCR-ABL (Leukämie), KIT und PDGFR aufweist. Dabei spielte es bei der Tyrosinkinase KIT keine Rolle, ob es sich um den „Wildtyp“ oder eine mutierte Form des Enzyms handelt. Aus der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie bekannt und etabliert, findet Imatinib nach der Therapieerbsbeschreibung beim GIST 2001 einen schnellen Weg in die medikamentöse Behandlung des metastasierten oder inoperablen GIST.

In den ersten großen Imatinib-Studien, die Patienten mit inoperablen oder metastasierten GISTs inkludierten (US-Finland-Study 2002 und EORTCSarcoma-Group) wurde ein „klinisches Ansprechen“ (zusammengesetzt aus einem partiellen Ansprechen [PR]: 53–54 % und einem geringeren Ansprechen [MR] oder stabiler Tumorsituation [SD]: 28–37 %) von 86–89 % beobachtet. Nur 11–14 % der Patienten (insgesamt 183 aus beiden Studien) zeigten eine Progression des Tumorgeschehens unter Imatinib-Therapie. Nach 76 Wochen waren noch 85 % der eingeschlossenen Patienten am Leben.

Nach diesem Nachweis der Effektivität einer Therapie mit Imatinib beim GIST folgten Phase-III-Studien zur Evaluierung der optimalen Behandlungsdosis (EORTC 62005 und SWOG S0033). Beide multizentrischen Studien verglichen die orale Gabe von entweder 400 mg (adaptiert aus der Behandlungsdosis der chronischen myeloischen Leukämie) oder 800 mg (verteilt auf 2 Gaben) Imatinib bei Patienten mit metastasiertem oder inoperablem GIST.

Beide Studien (insgesamt 1640 Patienten) zeigten nahezu idente partielle Ansprechraten (PR) in der 400-mg- (49–50 %) und in der 800-mg-Gruppe (48–51 %). Beide Studien zeigten auch ein signifikant erhöhtes Nebenwirkungsrisiko in der 800-mg-Gruppe (25 % vs. 38 % Grad-3- und 7 % vs. 11 % Grad-4-Toxizitäten). Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten (71 % vs. 70 %) und das 1-Jahres-Gesamtüberleben (86 % vs. 85 %) war in der amerikanischen SWOG-Studie in beiden Behandlungsgruppen gleich. In der europäisch-australischen EORTC-Studie hingegen konnte ein schwacher, aber statistisch signifikanter Vorteil (8 % besser) beim progressionsfreien Überleben in der 800-mg-Dosisgruppe beobachtet werden. Zwei Gründe werden heute für diese unterschiedlichen Beobachtungen diskutiert: (1) In der amerikanischen Studie war es wesentlich häufiger zu Dosisreduktionen gekommen und (2) in einer Subgruppenanalyse der beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Exon-9-Mutation von einer Dosiserhöhung auf 800 mg Imatinib täglich profitieren.

Beim Kongress der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) 2007 wurde nach einer Metaanalyse der beiden oben beschriebenen Studien die Empfehlung zur Hoch-

dosistherapie bei Patienten mit einer bekannten Exon-9-Mutation gegeben (Implementierung in die NCCN-Guidelines 2008).

Zusammengefasst ist derzeit die Standardtherapie beim metastasierten oder nichtresektablen GIST die Gabe von 400 mg Imatinib täglich sowie die Dosiserhöhung auf 800 mg Imatinib bei Patienten mit bekannter Exon-9-Mutation.

Ein Therapieabbruch oder eine Therapieunterbrechung ist nur bei eindeutiger Progression und erfolgloser Dosiserhöhung oder Unverträglichkeit indiziert (6 Monate vs. 29 Monate progressionsfreies Überleben [PFS] bei Therapieunterbrechung nach einem Jahr, und 20 % vs. 92 % Gesamtüberleben bei Therapieunterbrechung nach 3 Jahren!). Patienten mit metastasiertem oder nichtresektablem GIST und einer Progression der Erkrankung unter hochdosierter Imatinib-Therapie sollte eine Sunitinib-Therapie oder die Teilnahme an einer klinischen Studie vorgeschlagen werden.

Sunitinib Malat

Sunitinib (SU011248, Sutent®, Pfizer, USA) ist ein oraler Tyrosinkinasehemmer mit einer geringeren Spezifität als Imatinib. Neben der Hemmung von KIT und PDGFR beeinflusst Sunitinib die Rezeptoraktivität von Tyrosinkinaserzeptoren wie dem vaskulären Endothelzell-Wachstumsfaktorrezeptor (VEGFR) oder der „Fms-like tyrosine kinase-3“, CSF-1 und RET.

Sunitinib hat also neben der antitumorösen Aktivität auch einen antiangiogenetischen Effekt. Nach Phase-I- und -II-Studien konnte in einer großen multizentrischen Phase-III-Studie (die nach geplanter Interimanalyse wegen eindeutiger Datenlage abgebrochen wurde) ein eindeutiger Vorteil für die Therapie mit Sunitinib (50 mg/d für 4 Wochen, dann 2 Wochen Therapiepause) verglichen mit dem Placebo-Arm bezüglich des progressionsfreien Überlebens (27,3 % vs. 6,4 Wochen bei PRR von 7 %) gezeigt werden. Eingeschlossen wurden in diese Studie (bei Abbruch 312) Patienten mit Imatinib-Intoleranz oder Progression unter Imatinib. In der Folge wurde Sunitinib Anfang 2006 als Second-line-Therapie für diese Gruppe von GIST-Patienten zugelassen.

Noch nicht geklärt sind heute die optimalen Verabreichungsmodalitäten (eine US-Studie konnte zeigen, dass neben dem üblichen 6-wöchigen 50-mg-Schema mit 2 Wochen Pause auch die kontinuierliche Gabe von 37,5 mg in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen vergleichbar ist). Andere, zum Teil vielversprechende Medikamente, die sich in frühen klinischen Testphasen befinden (z. B. Sorafenib, RAD 001, AMG706 oder Nilotinib), werden in Zukunft möglicherweise eine Rolle bei der Behandlung des GIST spielen.

Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Derzeit noch in Abklärung ist der Stellenwert neoadjuvanter und adjuvanter Therapiekonzepte bei der Behandlung des GIST.

An neoadjuvanen Studien sind die Mitte 2008 begonnene RTOG (NCI-Studie, USA) und die deutsche Apollon-Studie

zu erwähnen. Beide Studien evaluieren die neoadjuvante Verabreichung von (Tumorverkleinerung, geringeres Rezidivrisiko) Imatinib.

Zur Klärung einer potenziellen Rolle von Imatinib in der adjuvanten Therapie nach erfolgreicher R0-Resektion des GIST laufen derzeit weltweit 4 große klinische Studien (ACOSOG-Z9000 und -Z9001 [beide USA], SSG XVIII/AIO [deutschskandinavisch] und die europäische EORTC-62024-Studie).

Grundlegend für die Entscheidung, ob eine adjuvante Therapie mit Imatinib indiziert ist oder nicht, ist die Rezidivrisikoevaluierung nach den Fletcher-Kriterien. Die Daten der 2 adjuvanten Studien (ACOSOG Z9000 und ACOSOG Z9001) basieren auf dieser Risikoevaluierung. In der einarmigen adjuvanten Phase-II-Studie ACOSOG Z9000 wurden Patienten mit GISTs > 10 cm, einer Tumorruptur bei der Operation oder einer minimalen (< 5 Metastasen) peritonealen Beteiligung eingeschlossen für eine Behandlung mit 400 mg Imatinib für ein Jahr. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivfreie-Daten waren 99 bzw. 94 %, 97 bzw. 73 % und 97 bzw. 61 %. In der Folgestudie, einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ACOSOG Z9001), die 713 GIST-Patienten einschloss, wurden die Patienten für 400 mg Imatinib für ein Jahr versus Placebogabe randomisiert. Nach knapp 20 Monaten Beobachtungszeit entwickelten 8 % im Imatinib-Arm und 20 % im Placebo-Arm ein Rezidiv. Das rezidivfreie Überleben mit 98 % vs. 85 % zugunsten der Imatinib-Gruppe war statistisch hoch signifikant. Im Jahr 2010 bzw. 2015 werden die Daten zweier weiterer adjuvanter Studien (SSG XVII/AIO und EORTC 62024) erwartet. Aufgrund der heutigen Datenlage wird eine adjuvante Imatinib-Therapie (400 mg täglich für ein Jahr) bei kit-positiven, komplett resezierten GIST-Tumoren mit intermediärem und hohem Risiko (nach Fletcher bzw. Joensuu) empfohlen.

Bei Patienten mit einer metastasierten oder nichtresektablen GIST-Erkrankung unter Imatinib-Therapie sollte alle 3 Monate eine Computertomographie (ev. PET-CT) zum Therapie-monitoring durchgeführt werden. Alle 6 Wochen sollten eine Bestimmung der Leber- und Nierenwerte sowie eine Kontrolle des Blutbildes erfolgen. Eine routinemäßige Bestimmung des Imatinib-Plasmaspiegels wird derzeit nicht empfohlen und nur im Rahmen von Studien durchgeführt.

■ Strahlentherapie

Patienten mit GIST sprechen auf eine Strahlentherapie völlig unzureichend an, weshalb die Strahlentherapie bei der Behandlung des GIST im klinischen Alltag keine Rolle spielt und auch die Integration in klinische Studien streng zu diskutieren ist.

■ Nachsorge

Die Langzeitüberwachung von Patienten mit kurativ resezierten GISTs hängt vom Rezidivrisiko ab. Obwohl es keinen bewiesenen Vorteil einer onkologischen Nachsorge für Patienten mit kurativ resezierten GISTs gibt, werden nicht zuletzt

zur Qualitätssicherung international regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen empfohlen. Bei GIST mit erhöhtem Rezidivrisiko (intermediär und hohes Risiko nach Joensuu) wird eine CT-Kontrolle alle 4 Monate in den ersten 3 Jahren empfohlen. Dann kann das Intervall verlängert werden. Bei GIST-Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko gibt es keine Empfehlungen, eine so regelmäßige Kontrolle scheint aber aufgrund des niedrigen Rezidivrisikos nicht gerechtfertigt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Behandlung von GISTs sollte immer in einem interdisziplinären Setting erfolgen. Eine wenn möglich organerhaltende chirurgische Resektion des Tumors im Gesunden ohne Verletzung der Tumorkapsel ist die Therapie der Wahl. Eine Entfernung lokoregionärer Lymphknoten im Sinne einer Lymphadenektomie ist bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten aufgrund eines sehr niedrigen Risikos einer Lymphknotenmetastasierung nicht indiziert. Eine neoadjuvante Therapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Imatinib kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und bei primär unwahrscheinlichem Organerhalt indiziert sein und sollte im Rahmen einer interdisziplinären Diskussion entschieden werden. Der Vorteil einer adjuvanten Therapie mit Imatinib bei GISTs mit mittlerem und hohem Rezidivrisiko gilt als erwiesen. Bei primär metastasiertem oder nichtresektablem GIST sowie Tumorprogredienz unter Tyrosinkinasehemmertherapie sollte eine Mutationsanalyse zur Therapieplanung obligat sein. Ein enges Nachsorgeprogramm ist besonders bei GISTs mit hohem Rezidivrisiko wichtig.

Literatur:

- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Debiec-Rychter M, DeMatteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CD, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson I, Le Cesne A, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PW, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Van den Abbeele AD, von Mehren M, Wayne JD, Zalcberg J; NCCN Task Force. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 (Suppl 2): S1–S29.
- Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478–83.
- Basu S, Balaji S, Bennett DH, Davies N. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and laparoscopic resection. *Surg Endosc* 2007; 21: 1685–9.
- Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Bonvalot S, Eisenberg B. Management of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: selected case studies. *Oncologist* 2006; 11: 9–20.
- Cassier PA, Dufresne A, Arifi S, El Sayadi H, Labidi I, Ray-Coquard I, Tabone S, Méneuz P, Ranchère D, Sunyach MP, Decouvelaere AV, Alberti L, Blay JY. Imatinib mesilate for the treatment of gastrointestinal stromal tumour. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1211–22.
- Chak A. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: time to temper enthusiasm with caution. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 286.
- DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466–77.
- 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: 51–8.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA,

- Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–80.
- Eisenberg BL. Combining imatinib with surgery in gastrointestinal stromal tumors: rationale and ongoing trials. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6 (Suppl 1): S24–S29.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82–7.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–65.
- Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244: 176–84.
- Haller F, Detken S, Schulten HJ, Happel N, Gunawan B, Kuhlitz J, Füzesi L. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 526–32.
- Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692–703.
- Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Ziegler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925–32.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.
- Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 844–50.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052–6.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259–69.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213–20.
- Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68–77.
- Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2006; 20: 713–6.
- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705–12.
- Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, Hoekstra HJ, van den Berg E, Schepers RJ, van der Graaf WT. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3211–20.
- Ploner F, Zacherl J, Wrba F, Längle F, Bareck E, Eisterer W, Kühr T, Schima W, Häfner M, Brodowicz T; für das österreichische GIST-Panel. [Gastrointestinal stromal tumors: recommendations for diagnosis, treatment and aftercare in Austria]. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159: 370–82.
- Popescu I, Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)* 2008; 103: 155–70.
- Raut CP, Ashley SW. How I do it: surgical management of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1592–9.
- Rini BI. Sunitinib. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2359–69.
- Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, Harms D, Schmidt D. Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1998; 29: 791–800.
- Sciot R, Debiec-Rychter M. GIST under imatinib therapy. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 84–90.
- Siehl J, Thiel E. C-kit, GIST, and imatinib. *Recent Results Cancer Res* 2007; 176: 145–51.
- Stotland PK, Chia S, Cyriac J, Hagen JA, Klein LV. Safe implementation of

Weiterführende Literatur:

- Ali S, Ali S. Role of c-kit/SCF in cause and treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gene* 2007; 401: 38–45.
- Badalamenti G, Rodolico V, Fulforo F, Cascio S, Cipolla C, Cicero G, Incurvaia L, Sanfilippo M, Intrivici C, Sandomato L, Pantuso G, Latteri MA, Gebbia N, Russo A. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 6): vi136–vi140.

Univ.-Prof.

Dr. med. Sebastian F. Schoppmann

Medizinstudium in Wien. Langjährige Forschungstätigkeit am Klinischen Institut für Klinische Pathologie in Wien. Oberarzt an der Univ.-Klinik f. Chirurgie, Klin. Abt. für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Wien. Arbeitsgruppe Ösophagus-Magen-GIST. Mitglied des GIST-Panel-Austria (GIPA).



- laparoscopic gastrectomy in a community-based general surgery practice. *Surg Endosc* 2009; 23: 356–62.
- Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421–3.
 - Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonnet JD, Weiss GR, Ryan J, Benjamin RS, Baker LH. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 926–32.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)