

SEMINAR

Gastrointestinale Stromatumoren

Diagnose und Therapie von Sarkomen im Magen-Darm-Trakt

N. Schöffel, D. A. Groneberg, T. Kaul, D. Laatsch, H. Thielemann

Stromatumoren können im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten. Sie wachsen vorwiegend intramural sowie verdrängend, weshalb sie häufig erst ab einer bestimmten Größe symptomatisch werden. Ein Fünftel wird zufällig im Zuge einer Bilddiagnostik entdeckt. Die Therapie der Wahl ist die vollständige Resektion, doch müssen einige Parameter beachtet werden. In der Nachsorge sollte der Hausarzt auf die Einhaltung von Terminen achten.

— Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) wurden erstmals 1983 als eigenständige Tumorentität klassifiziert [1]. Histopathologisch gehören sie zu den Sarkomen; hier machen sie ca. 10–15% aus. Sie werden auch als Sarkome des Magen-Darm-Trakts bezeichnet [2] und können im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten. Meist sind sie im Magen (ca. 60%) und im Dünndarm (ca. 30%) lokalisiert, weniger oft im Kolon (ca. 5%), Rektum (ca. 5%) und Ösophagus (ca. 3%) [2, 3]. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 15/1.000.000 Einwohner, mit einem Erkrankungsgipfel in der sechsten bis siebten Lebensdekade [8].

Die seltenen extragastrointestinalen Stromatumoren (eGIST, < 1%) manifestieren sich bevorzugt am Omentum majus, im Retroperitoneum oder am Me-

senterium, vereinzelt auch z. B. an Pankreas, Uterus, Ovarien, Diaphragma oder äußeren Genitalien [4–7].

Die Mehrzahl der GIST tritt sporadisch auf. Eine hereditäre Prädisposition wird nur sehr selten beobachtet. Hierbei handelt es sich entweder um „familiäre GIST“ mit Keimbahnmutation des KIT- oder PDGFR-alpha-Gens, um GIST im Rahmen des Carney- bzw. Carney-Strakatis-Syndroms oder um GIST assoziiert mit Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen) [2, 9–11]. Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sind Raritäten (1–2%). Weiterhin besteht eine geringgradig erhöhte Prävalenz für das männliche Geschlecht [12, 13]. Eine US-amerikanische Studie konnte zudem eine höhere Inzidenz bei Afroamerikanern zeigen [3].

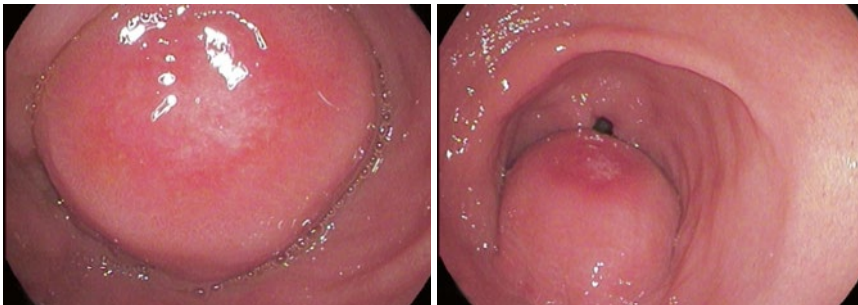


Abb. 1 Endoskopischer Befund eines Stromatumors im Magen.



Dr. med.
Norman Schöffel
Klinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie, Unfall-
krankenhaus Berlin

MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt
Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.



Herausgeber:
Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:
Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Fießel, München

Histopathologie

Ein maßgeblicher Beitrag zur Abgrenzung und Differenzierung der GIST von den Sarkomen bzw. deren Subtypen waren neue immunhistochemische Differenzierungsmöglichkeiten [1]. So wurde 1998 erstmals der Nachweis von Mutationen des c-Kit-Protoonkogens spezifisch in dieser Tumorentität nachgewiesen [1, 8, 9]. GIST entstehen aus mesenchymalen Stammzellen im Magen-Darm-Trakt, die sowohl Merkmale glatter Muskulatur wie autonomer Nervenzellen zeigen und denen eine Schrittmacherfunktion im Rahmen der gastrointestinalen Peristaltik zukommt. Somit ergeben sich Eigenschaften, welche mit denen der Cajal-Zellen vergleichbar sind [14].

Histopathologisch werden GIST unterteilt in spindelzellige (60–70%), epitheloide (20–30%) oder gemischtförmige Formen. Wichtigstes Kennzeichen ist eine Expression des Oberflächenmarkers CD117 (> 95%) [10]. Kürzlich veröffentlichte Studien konnten zudem K9 (> 90%) und DOG1 (> 80%) als relevante Oberflächenmarker evaluieren. Zusammen definieren diese Drei mit über 99% Wahrscheinlichkeit einen GIST [10].

Ursache der Entartung ist bei etwa 85% aller GIST eine Mutation des c-Kit-

Gens, welches CD117 kodiert. Bei etwa 5% findet sich eine Mutation des PDGF-alpha-Rezeptors, bei den verbleibenden 10–15% lässt sich keine dieser Mutationen nachweisen. Diese werden als Wildtyp bezeichnet [9, 15–17].

Eine bloß histologische Charakterisierung der GIST zur Beurteilung der Malignität ist insuffizient [12, 13, 18–20]. So gilt die Mitosefrequenz nicht als sicheres Diskriminierungsmerkmal wie bei anderen Malignomen, da auch GIST mit nahezu fehlenden Mitosen metastasieren können. Als weitere wichtige Prognosefaktoren zeigten sich die Lokalisation und die Tumorgöße (Tab. 1) [12, 21–23]. GIST metastasieren vorwiegend portal sowie per continuitatem. Seltener finden sich ossäre, kutane und subdermale Metastasen [23]. Das Risiko einer lymphogenen Metastasierung ist gering (< 5%) [12, 16, 20, 24].

Symptomatik

Die Symptomatik der GIST ist sehr heterogen und abhängig von Größe, Lokalisation sowie Ausbreitung bzw. Metastasierung. GIST wachsen vorwiegend intramural sowie verdrängend. Dies führt zu einem dazu, dass sie häufig erst ab einer bestimmten Größe symptomatisch werden. So sind 70% der operierten Tumoren > 5 cm groß, wobei im Dünndarm, im Magen und im Mesenterium gelegentlich auch Entitäten mit einer Größe > 20 cm im Durchmesser gefunden werden. Zum anderen sind die aus

dem Wachstum folgenden Symptome führend: unspezifische abdominelle Beschwerden, gastrointestinale Blutungen sowie Störungen der gastrointestinalen Passage, z. B. Koprostase oder Subileus-/Ileus-Symptomatik.

Symptome wie Tumoranämie, Kachexie oder thrombembolische Ereignisse treten in der Regel erst in weit fortgeschrittenen, metastasierten Stadien auf [8, 25–27].

Diagnostik und Therapie

Etwa 20% (!) der GIST sind Zufallsbefunde [16,25]. Durch den vermehrten Einsatz von Schnittbildverfahren (CT, MRT) sowie der Endoskopie in der Diagnostik unspezifischer Beschwerden werden zunehmend auch kleinere GIST entdeckt und damit einer frühen Therapie zugänglich [25].

Präoperative Biopsien sind zu diskutieren, wenn sie endoskopisch bzw. endosonografisch durchführbar sind. Jedoch besteht abhängig von Größe und Lokalisation das Risiko einer Tumorzell-dissemination sowie von Blutungskomplikationen. Bei GIST im Dünndarm und Retroperitoneum ist eine präoperative histologische Sicherung in der Regel nicht möglich bzw. sinnvoll. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in lediglich 50% der Punktionen eine suffiziente Histologie gewonnen werden kann [8, 15]. Bei Hinweisen auf ein untypisches Wachstumsmuster oder vor neoadjuvanter Therapie eines fortgeschrittenen

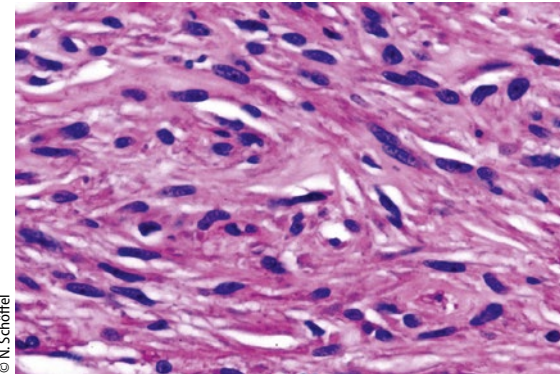


Abb. 2 Histopathologie eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST).

GIST ist eine Biopsie jedoch angezeigt [13, 16–19, 21, 28].

Die molekulargenetische Untersuchung zur Bestimmung des KIT- bzw. PDGFRA-Mutationsstatus ist heute obligater Bestandteil der Initialdiagnostik. Eine primäre Resistenz gegen Imatinib als Erstlinientherapie der neoadjuvanen, adjuvanen sowie palliativen Chemotherapie kann auftreten [10]. Dann kann auf Nilotinib, Sunitinib oder Sorafenib ausgewichen werden [8, 9, 11–13, 16, 21].

Nach derzeitigem Stand ist die Therapie der Wahl die vollständige chirurgische Resektion (R0), da auch kleine Tumoren (< 2 cm) ein relevantes Malignitätspotenzial aufweisen (Tab. 1) [21, 26]. In Einzelfällen kann man sich in Anbetracht von Komorbiditäten des Patienten für eine engmaschige bildmorphologische Verlaufskontrolle entscheiden. Dieses Vorgehen beschränkt sich jedoch auf langsam wachsende Tumoren < 2 cm mit Lokalisation im Magen. GIST des Rektums und anderer Lokalisationen sollten aufgrund der hohen Metastasierungs- und Progressionsgefahr primär reseziert werden.

In den letzten Jahren sind laparoskopische und Endoskopie-assistierte laparoskopische Operationen möglich geworden. Daten aus kontrolliert-randomisierten Studien fehlen jedoch bislang. Nach Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und den Evidence-Based Cancer Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ist eine minimalinvasive Resektion bei Tumoren < 2 cm ak-

Tab. 1 Risikostratifizierung primärer gastrointestinaler Stromatumoren

Mitosezahl pro 50 HPF	Tumorgöße (in cm)	Progressions-/Rezidivrisiko			
		Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
≤ 5	≤ 2	kein Risiko	kein Risiko	kein Risiko	kein Risiko
	>2 ≤ 5	sehr gering	gering	gering	gering
	> 5 ≤ 10	gering	hoch	moderat	hoch
	> 10	moderat		hoch	
> 5	≤ 2	kein Risiko*	hoch*		
	>2 ≤ 5	moderat	hoch		
	> 5 ≤ 10	hoch			
	> 10				

* eingeschränkte Aussage aufgrund geringer Daten

Mod. n. [23]



Abb. 3 GIST im CT des Abdomens.

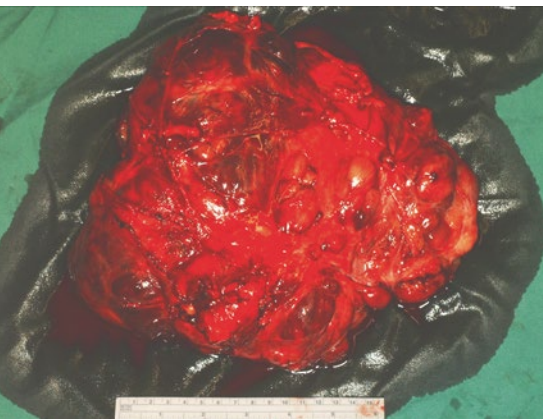


Abb. 4 Laparotomiebefund eines GIST.

kommen die Hemikolektomie, die tiefe Rektumresektion oder gar die Rektumamputation infrage. Bei seltenen Lokalisationen wie dem Ösophagus und extraintestinalen Manifestationen braucht man ein individuelles Therapiekonzept [12, 16–18, 21, 28]. Eine systematische lokoregionäre Lymphknotendissektion ist derzeit nicht als Standard anzusehen [13, 17–19, 21, 26, 28].

Studien konnten zeigen, dass bei großen Tumoren sowie Metastasierung nach der primären Operation Rezidivraten von bis zu 90% auftreten. Die neoadjuvante Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Imatinib) sollte erwogen werden. Gleichsam kommen bei hepatischer Metastasierung thermoablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) sowie transarterielle Therapieverfahren wie die transarterielle Embolisation (TAE) zur Zytoreduktion in Frage. Das Therapieansprechen wird mittels CT ermittelt. Eine Größenabnahme > 10% und/oder eine Dichteabnahme um $\geq 15\%$ gelten als Therapieansprechen [10, 17, 22].

Zur palliativen Strahlentherapie von GIST bei Knochenmetastasen oder irresektablen Tumoren ungünstiger Lokalisation (z. B. Rektum, Retroperitoneum) liegen keine ausreichenden Daten für eine endgültige Bewertung vor.

Eine palliative Therapie sollte bei Inoperabilität mit Tyrosinkinaseinhibitoren als Erstlinientherapie durchgeführt werden. [6, 28, 29]. Bei ca. 10% der GIST-Patienten ist in den ersten 3–6 Therapie Monaten eine Tumorprogression im Sinne einer „primären Imatinib-Resistenz“ zu beobachten. Bei 40–50% Patienten kommt es im weiteren Verlauf nach zwei Jahren Therapie zu einer verzögerten „sekundären Imatinib-Resistenz“ [8, 9, 11–13, 16, 21].

Sekundäre Resistenzen zeigen meist sekundäre Mutationen und sind bei ca. 50–80% der Patienten nachweisbar. Hier muss die Imatinib-Dosis erhöht und bei ausbleibendem Erfolg eine Zweitlinientherapie etwa mit Sunitinib begonnen werden. Davon ausgenommen sind lediglich Exon-11- und Exon-17/18-Mutationen, weil für eine Umstellung keine Evidenz besteht [8, 9, 11–13, 16, 21].

zeptabel, wenn eine R0-Resektion auf diesem Wege erreicht werden kann [12, 16–18, 21, 28].

Bei großen Tumoren (> 5 cm) oder fraglichem Erreichen der R0-Resektion ist ein offenes chirurgisches Vorgehen zu bevorzugen. Bei gastralen Tumoren kommt am häufigsten eine lokale Wedge-Resektion und gelegentlich eine partielle oder totale Gastrektomie in Frage. Jedoch sind auch endoskopische Resektionsverfahren zu berücksichtigen [16–18, 21, 28].

Bei Lokalisation des Tumors im Duodenum werden lokale, endoskopische Resektionsverfahren bis hin zur partiellen Pankreatikoduodenotomien durchgeführt [12, 28]. Bei Manifestationen im Dünndarm erfolgen in der Regel Segmentresektionen. Primäre GIST des Kolons und Rektums können abhängig von Größe und Erreichbarkeit endoskopisch reseziert werden. Ist das unmöglich,

Nachsorge

Die Nachsorge R0-resezierter GIST beinhaltet in den ersten fünf Jahren eine regelmäßige Schnittbildgebung alle 3–6 Monate (z. B. Abdomen/Becken-CT). Wurden Tumoren < 2 cm R0-reseziert, kann das Intervall verlängert werden. Zur Reduktion der Strahlenbelastung kann nach längerer rezidivfreier Zeit und bei niedrigem Rezidivrisiko alternierend ein MRT gemacht werden.

Endoskopische Kontrollen sind laut aktuellen Leitlinien nicht empfohlen. Abdomen-Sonografien werden nicht empfohlen, da die Sensitivität zur Darstellung peritonealer Metastasierungen zu gering ist [2, 8, 9, 25, 28, 29]. Bei Metastasierung sollte die Therapie alle 3–6 Monate per Abdomen/Becken-CT überprüft werden [8, 9, 11–13, 16, 21].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. GIST sind eine seltene Tumorentität, die in den meisten Fällen im Magen oder im Dünndarm auftritt.
2. Die unspezifischen Symptome wie abdominelle Beschwerden, gastrointestinale Blutungen oder Störungen der gastrointestinalen Passage resultieren aus dem intramuralen oder verdrängenden Wachstum sowie aus fortgeschrittenen Tumorstadien.
3. Therapie der Wahl ist primär die vollständige chirurgische Resektion. Bei großen oder metastasierten GIST ist die Rezidivwahrscheinlichkeit sehr groß bzw. von einer chronischen Erkrankung auszugehen.
4. Die Nachsorge beinhaltet enge Schnittbildgebungsintervalle, deren Dauer, Dichte und Umfang vom Tumorstadium und Therapieerfolg abhängen.

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: **Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – literature review**
Gastrointestinal stromal tumors, GIST, sarcoma, imatinib, DOG1, CD117, K9

→ Für die Verfasser:

Dr. med. Norman Schöffel

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Unfallkrankenhaus Berlin

Warener Str. 7, D-12683 Berlin

E-Mail: norman.schoeffel@ukb.de

Literatur

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 1983;7:507–19
2. Wente MN, Buchler MW, Weitz J. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Surgical therapy*. *Der Chirurg*. 2008;79:638–43
3. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100:162–8
4. Belics Z, Csapo Z, Szabo I et al. Large gastrointestinal stromal tumor presenting as an ovarian tumor. A case report. *Journal of Reproductive Medicine* 2003; 48(8): 655–658
5. Peitsidis P, Zarganis P, Trichia H et al. Extra-gastrointestinal stromal tumor mimicking a uterine tumor. A rare clinical entity. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1115–8
6. Showalter SL, Lloyd JM, Glassman DT et al. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and a review of the literature. *Arch Surg*. 2008;143:305–8
7. Yeung CK, Yuen CH, Chan IK et al. Malignant extra-gastrointestinal stromal tumour of diaphragm. *ANZ Journal of Surgery*. 2008;78:923–4
8. Reichardt P, Reichardt A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2011;138:2013–6
9. Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations. *Endocrine*. 2014;47:401–8
10. Lopes LF, West RB, Bacchi LM et al. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): Comparison between 2 different antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;18:333–7
11. Songdej N, von Mehren M. GIST treatment options after tyrosine kinase inhibitors. *Current Treatment Options in Oncology*. 2014;15:493–506
12. Dematteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112:608–15
13. Heger U, Weitz J, Lordick F. Indications for pre- and postoperative treatment with imatinib for gastrointestinal stromal tumors. *Der Chirurg*. 2008;79:630–7
14. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *American Journal of Pathology*. 1998;152:1259–69
15. Katenkamp D, Katenkamp K. Gastrointestinal stromal tumors. Diagnosis and estimating aggressiveness. *Der Chirurg*. 2008;79:625–9
16. Langer C, Gunawan B, Schuler P et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *British Journal of Surgery*. 2003;90:332–9
17. Reichardt P, Reichardt A. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): current standards in multimodal management. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2011;136:359–63
18. Nannini M, Biasco G, Pallotti MC et al. Late recurrences of gastrointestinal stromal tumours (GISTs) after 5 years of follow-up. *Medical Oncology*. 2012;29:144–50
19. Tsukuda K, Hirai R, Miyake T et al. The outcome of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after a surgical resection in our institute. *Surgery Today*. 2007;37:953–7
20. Wilmanns C, Eggstein S, Ruf G. Score prediction of metastatic risk in Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST). *Zentralblatt für Chirurgie*. 2007;132:509–14
21. Casali PG, Jost L, Reichardt P et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 2):ii35–8
22. Miettinen M, Paal E, Lasota J et al. Gastrointestinal glomus tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2002;26:301–11
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23:70–83
24. Schafer H, Schneider PM, Baldus SE et al. Combined laparoscopic/endoscopic treatment of gastric stroma tumors. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2006;131:206–9
25. Langer C, Schuler P, Becker H et al. Gastrointestinal stromal tumors from the surgical point of view. *Laparoscopic therapy*. *Der Chirurg*. 2008;79:644–9
26. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:561–8
27. Sprenger T, Liersch T, Rothe H et al. Extramural Gastral GIST Manifested by Spontaneous Perforation with Acute Intraabdominal Bleeding and Haemoperitoneum. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2010;135:75–8
28. Zhang FB, Shi HC, Shu YS et al. Diagnosis and surgical treatment of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5630–4
29. Gheorghe M, Predescu D, Iosif C et al. Clinical and therapeutic considerations of GIST. *Journal of Medicine and Life*. 2014;7:139–49