

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
2.4 Risikofaktoren	2
3 Vorbeugung und Früherkennung	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 Symptome	2
4.2 Inzidentelle Befunde	2
5 Diagnose	2
5.1 Diagnosekriterien	2
5.2 Diagnostik.....	2
5.3 Klassifikation.....	2
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung	2
5.4 Prognostische Faktoren	2
6 Therapie	2
6.1 Therapiestruktur	2
6.2 Therapiemodalitäten.....	2
6.2.1 Therapiefreie Verlaufsbeobachtung	2
6.2.2 Chirurgische Therapie.....	2
6.2.2.1 Primärtumoroperation.....	2
6.2.2.2 Metastasen Chirurgie	2
6.2.2.3 Sekundäre Tumor-/Metastasenresektionen nach Imatinib-Induktionschemotherapie	2
6.2.3 Strahlentherapie	2
6.2.4 Medikamentöse Therapie.....	2
6.2.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie (mit Imatinib).....	2
6.2.4.2 Adjuvante Therapie (mit Imatinib)	2
6.2.4.3 Additive Imatinib-Therapie nach Metastasektomie	2
6.2.4.4 Prä- oder intraoperativ rupturierte GIST	2
6.2.4.5 Metastasierte GIST.....	2
6.2.4.5.1 Erstlinientherapie mit Imatinib	2
6.2.4.5.2 Therapiedauer mit Imatinib	2
6.2.4.5.3 Imatinib-Resistenz	2
6.2.4.5.4 PDGFRA-D842V Mutation	2
6.2.4.5.5 Zweitlinientherapie mit Sunitinib	2

6.2.4.5.6	Drittlinientherapie mit Regorafenib	2
6.2.4.5.7	Viertlinientherapie mit Ripretinib.....	3
6.2.4.6	Therapie nach Versagen von Imatinib/Sunitinib/Regorafenib/Ripre- tinib	3
6.2.5	Lokoregionale Verfahren bei uni-/oligolokulärer Progression.....	3
6.2.6	Substanzen	3
6.2.6.1	Imatinib.....	3
6.2.6.2	Sunitinib.....	3
6.2.6.3	Regorafenib	3
6.2.6.4	Ripretinib	3
6.2.6.5	Avapritinib.....	3
8	Nachsorge/Verlaufskontrollen	3
9	Literatur	3
13	Zulassungsstatus.....	3
15	Anschriften der Verfasser	3
16	Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	3

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Stand: April 2024

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Peter Reichardt, Sebastian Bauer, Donat Dürr, Peter Hohenberger, Klaus Kraywinkel, Ron Pritzkeleit, Eva Wardelmann

Vorherige Autoren: Wolfgang Johannes Köstler, Jochen Schütte, Marianne Sinn

1 Zusammenfassung

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

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

Bei metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie Mittel der Wahl. Hierfür stehen bei Imatinib-sensitiven Tumoren in der Erstlinientherapie Imatinib, in der Zweitlinientherapie Sunitinib und in der Drittlinientherapie Regorafenib als zugelassene Substanzen zur Verfügung. Seit einem Jahr steht mit Ripretinib ein neuer Standard für die Viertlinientherapie zur Verfügung. Bei Nachweis einer *PDGFRA*-Mutation Exon 18 D842V ist Avapritinib die Therapie der Wahl.

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

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

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

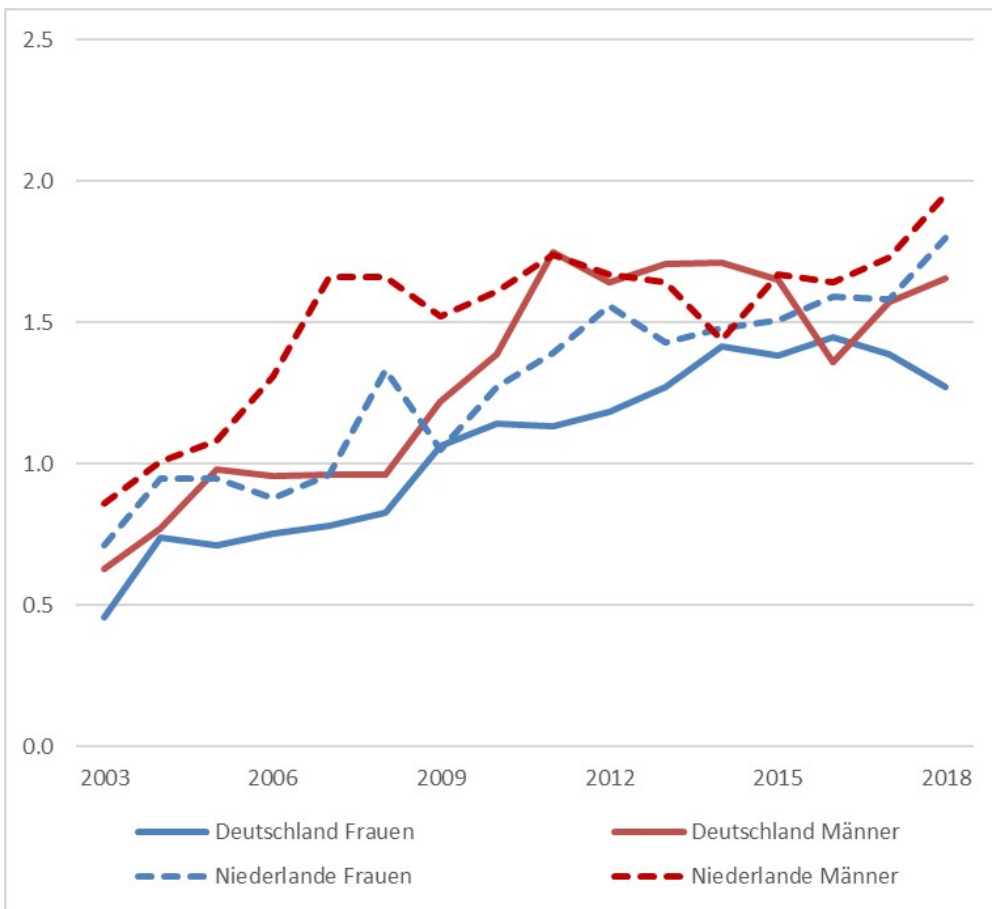
2.2 Epidemiologie

Die hier dargestellten Ergebnisse beruhen auf den Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland. GIST wurden über die Histologiecodes 8936/1 (Gastrointestinaler Stromatumor o.n.A.) und 8936/3 (Gastrointestinales Stromasarkom) erfasst. Ausgewählt wurden Register mit einer kontinuierlich hohen geschätzten Vollzähligkeit (>90%) für bösartige Tumoren der Verdauungsorgane im untersuchten Zeitraum der Jahre 2003 bis 2018. Diese Register decken etwa 36% der bundesdeutschen Bevölkerung ab. Die so ermittelten Erkrankungsdaten wurden auf die Bevölkerung Deutschland hochgerechnet, um aktuelle bundesweite Fallzahlen zu schätzen. Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsdaten sowie die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Lokalisationen des Verdauungstrakts wurden für den Zeitraum 2016-2018 ausgewertet. Relative Überlebensraten, die das Überleben in der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung berücksichtigen und als Maß für das krankheitsspezifische Überleben gelten können, wurden mit dem Periodenansatz für die Periode 2014-2018 berechnet. Die Epidemiologie von GIST gehört nicht zu den Standardauswertungen der Krebsregister, für Österreich und die Schweiz liegen daher keine flächendeckenden Zahlen vor. Als Vergleichswerte für Inzidenz wurden die Ergebnisse aus dem niederländischen Krebsregister herangezogen [54].

Bei der Beurteilung der Inzidenzverläufe und der zeitlichen Entwicklung der Erkrankungszahlen ist zu beachten, dass Gastrointestinale Stromatumoren erst mit Einführung des ICD-O3 (ab etwa 2003) über die Histologie mit eigenständiger Kodierung erfasst werden.

Die altersstandardisierten Erkrankungsdaten (je 100.000 Personen, alter Europastandard) haben sich von 2003 bis 2011 in Deutschland mehr als verdoppelt, danach ist kein wesentlicher weiterer Anstieg zu beobachten. Verlauf und Höhe der Erkrankungsdaten stimmen weitgehend mit den Ergebnissen aus den Niederlanden überein ([Abbildung 1](#)). Der Verlauf spricht dafür, dass der initiale Inzidenzanstieg eher auf Verbesserungen im Bereich der Dokumentation und Kodierung zurückzuführen ist und weniger auf eine tatsächliche Erhöhung des Erkrankungsrisikos.

Abbildung 1: Geschätzte altersstandardisierte Inzidenzraten von GIST in Deutschland und den Niederlanden, 2003-2018 (je 100.000 Personen, alter Europastandard)



Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt in Deutschland für Frauen derzeit bei 71 Jahren, für Männer bei 70 Jahren, lediglich 8% der Betroffenen sind bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre. Die altersspezifischen Inzidenzraten steigen bei beiden Geschlechtern bis in das 8. Lebensjahrzehnt kontinuierlich mit dem Alter an und gehen dann wieder etwas zurück ([Abbildung 2](#)). Männer haben ein etwas höheres Erkrankungsrisiko als gleichaltrige Frauen, was durch den höheren Frauenanteil in den höheren Altersgruppen wettgemacht wird: hochgerechnet sind in Deutschland zuletzt pro Jahr 970 Frauen und 949 Männer an einem GIST erkrankt. Etwa zwei Drittel der Fälle betreffen den Magen, rund ein Viertel den Dünndarm, und knapp 4% den Dick- bzw. Enddarm ([Abbildung 3](#)). Unterschiede in der Verteilung der Lokalisation zwischen den Geschlechtern sind nicht zu beobachten.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die Periode 2014-2018 liegt bei 82,7% (95%-Konfidenzintervall: 79,5%-85,9%) für Frauen mit 83,9% geringfügig höher als für Männer (81,3%). Für GIST des Magens liegt die Rate mit 87% höher, als wenn Dünndarm (81%), Kolorektum (75%) oder sonstige Lokalisationen (57%) betroffen sind ([Abbildung 4](#)). Für das niederländische Krebsregister wird für GIST aktuell ein relatives 5-Jahres-Überleben von insgesamt 81% angegeben [[53](#), [54](#)].

Abbildung 2: Jährliche Erkrankungsraten von GIST nach Alter und Geschlecht (2016-2018, je 100.000 Personen)

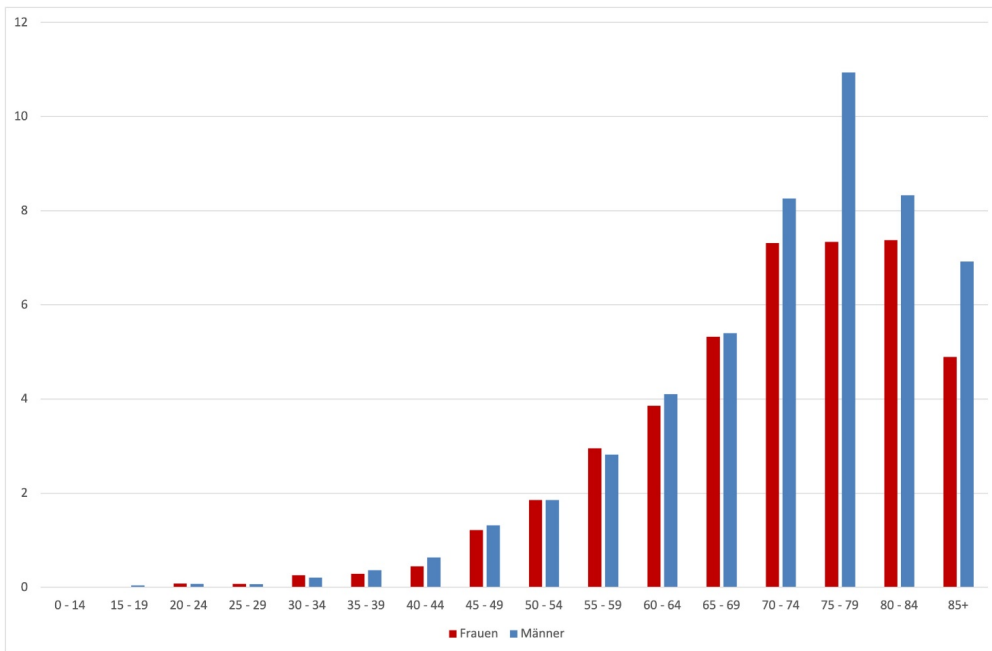


Abbildung 3: Relative Häufigkeit der Lokalisationen von GIST (2016-2018)

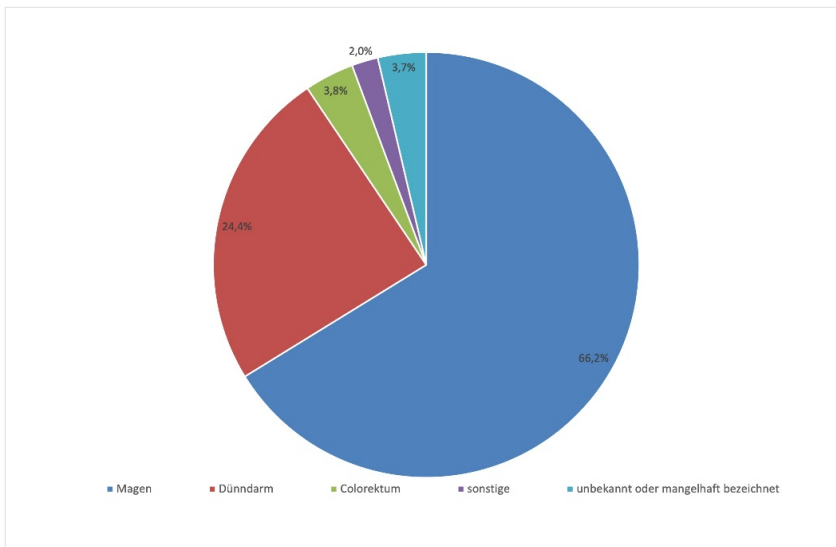
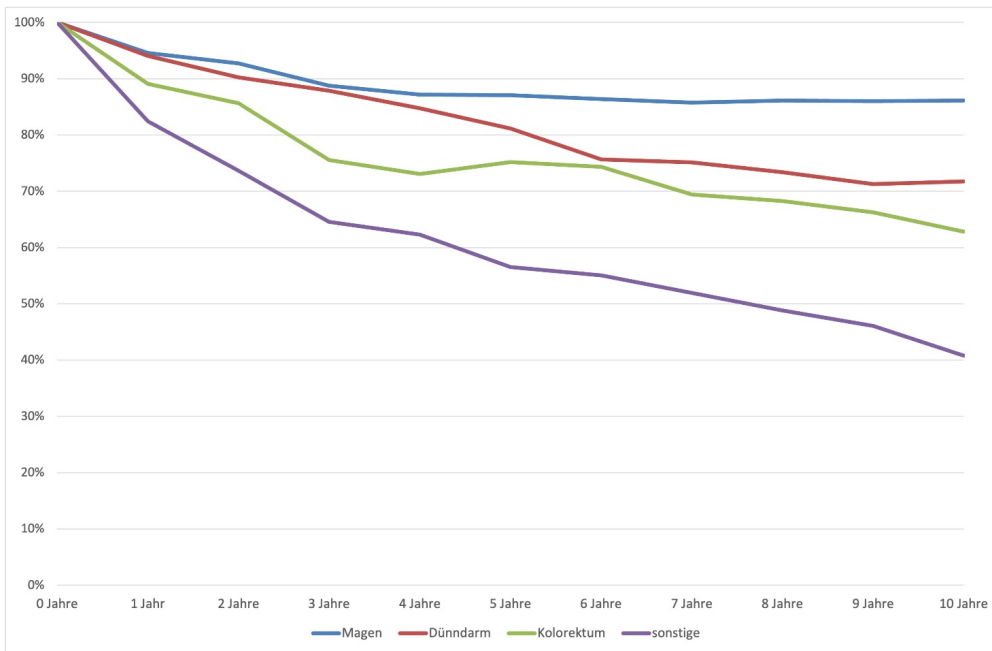


Abbildung 4: Relatives Überleben mit GIST bis 10 Jahre nach Diagnose, nach Lokalisationen (2014-2018)



2.3 Pathogenese

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

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

Bei etwa 10-15% aller GIST findet sich eine Mutation im *PDGF-Rezeptor alpha*-Gen (*PDGFRA*), entweder in die juxtamembranäre Domäne kodierenden Exon 12, dem die Tyrosinkinase 1-Domäne kodierenden Exon 14 oder in die Aktivierungsdomäne kodierenden Exon 18.

Bei den verbleibenden ca. 10% aller GIST lässt sich keine Mutation des *KIT*- oder *PDGFRA*-Gens nachweisen, weshalb diese Tumoren vereinfachend auch als sog. „Wildtyp-GIST“ bezeichnet wurden [10]. Der Begriff des „Wildtyp-GIST“ wird allerdings zunehmend kritisiert, da mittlerweile andere seltene Mutationen z. B. in *BRAF* [12], *NF1*, den Succinatdehydrogenase (*SDH*)-Genen und den *RAS*-Genen gefunden wurden, die alternative Pathomechanismen darstellen. Der Begriff „quadruple-negativer (q-wt) GIST“ (non-*KIT*, non-*PDGFRA*, non-*RAS*, non-*SDH*) beschreibt das Phänomen, dass keine der bekannten aktivierenden Mutationen nachgewiesen werden kann.

Eine hereditäre Prädisposition wird nur sehr selten beobachtet. Dabei handelt es sich entweder um familiäre GIST mit entsprechender Keimbahnmutation des *KIT*- oder *PDGFRA*-Gens, um GIST

im Kontext des Carney-Stratakis-Syndroms (mit *SDH*-Mutationen) oder um GIST im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Typ-1 (Morbus von Recklinghausen) (siehe [Tabelle 1](#)) [13].

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

2.4 Risikofaktoren

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

3 Vorbeugung und Früherkennung

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

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Häufigste Lokalisationen sporadischer GIST sind Magen (50-60%) und Dünndarm (20-30%); seltenere Lokalisationen sind Rektum (5-10%), Ösophagus ($\leq 1\%$) und Mesenterium/Omentum (2-5%). Das Vorkommen extra-gastrointestinaler GIST (E-GIST) wird ebenfalls beschrieben, wird heute jedoch zunehmend in Zweifel gezogen, als wahrscheinlicher gelten Metastasen eines nicht entdeckten Primarius im Bereich des Magendarmtraktes [8, 14].

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

Die zur Diagnose führende klinische Symptomatik ist meist unspezifisch (z.B. Völlegefühl, abdominelle Beschwerden, Bauchumfangszunahme). Bei bis zu 30% der Patienten werden GIST inzidentell im Rahmen endoskopischer Untersuchungen oder Operationen aus anderen Indikationen diagnostiziert. 10% der Patienten werden als Notfälle diagnostiziert (6,4% Dünndarm meist als Obstruktion, 3,2% Magen/Duodenum als gastrointestinale Blutung [55]).

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

4.2 Inzidentelle Befunde

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

Davon zu differenzieren sind die sogenannten Mikro-GIST (GIST mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm), die ebenfalls häufig inzidentell gefunden werden. Daten japanischer und deutscher Studien weisen darauf hin, dass diese überwiegend primär im Bereich des gastroöso-

phagealen Überganges und proximalen Magens auftreten, an anderen Stellen des Magendarmtraktes werden sie deutlich seltener gesehen. Diese Läsionen weisen typischerweise keine oder sehr wenige Mitosen auf und sind darum klinisch zumeist nicht von Relevanz [16, 17].

5 Diagnose

5.1 Diagnosekriterien

Tabelle 1: Merkmale sporadischer und hereditärer GIST*

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

Legende:

*nach [13]

5.2 Diagnostik

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

Eine biopsische Sicherung kann ggfs. endoskopisch bzw. endosonographisch gesteuert erfolgen, sofern dies technisch möglich erscheint, ohne eine intraabdominelle Tumorzell dissemination zu riskieren [19]. GIST sind meist fragile und sehr gefäßreiche Tumoren, die von der Muscularis propria ausgehen und daher oft schwer endoskopisch zugänglich sind. Die Auswertung der

SSG-AIO-XVIII Studie zeigte, dass eine transabdominale Biopsie nicht zu einer verschlechterten Prognose führte [20]. Eine perkutane Tumorpunktion sollte vor allem dann erwogen werden, wenn differentialdiagnostisch andere Tumoren, z.B. ein Lymphom, in Betracht kommen oder aufgrund der Tumorgöße oder -ausbreitung eine neoadjuvante Therapie indiziert ist [21].

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

Einen Überblick über die diagnostischen Verfahren gibt [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Diagnostik und Staging bei GIST

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

5.3 Klassifikation

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

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

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

Das Grading basiert auf der Mitosezahl:

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

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [23]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 3](#), die Stadieneinteilung in [Tabelle 4](#) und [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation -gastrointestinale Stromatumoren [21]

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

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

Tabelle 4: klinische Stadieneinteilung nach UICC: GIST des Magens [21]

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

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

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

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

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

5.4 Prognostische Faktoren

Als klinisch bedeutsame Prognosefaktoren gelten die Mitoserate, die Tumorgröße und die Primärtumorlokalisation. Zur Abschätzung einer eventuellen Metastasierungswahrscheinlichkeit werden verschiedene Risikokategorien unterschieden, die in [Tabelle 6](#) zusammengefasst sind. Hierbei ist es allerdings anhand der genannten Prognoseparameter nicht möglich, das Risiko einer Metastasierung völlig auszuschließen. Die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von Patienten mit operiertem Primärtumor in der Zeit vor Einführung von Imatinib beträgt ca. 50%, bei Patienten mit einer Tumorgröße > 10 cm ca. 20-35%. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt derzeit ca. 60 Monate, die 5-Jahresüberlebensrate ca. 45%.

Problematisch bleibt, dass in den bisherigen Risikoklassifikationen die Zahl der Mitosen dichotomisiert angewendet wird, (z.B. < oder \geq 5 Mitosen), was die biologische Realität nicht komplett abbildet. Die Klassifikation von Joensuu verwendet sogenannte Konturmaps, bei der Tumorgröße und Mitosezahl als kontinuierliche Variablen angewendet werden [24]. Diese Einteilung gilt heutzutage als die den klinischen Bedürfnissen am nächsten kommende, häufiger verwendet wird allerdings nach wie vor die Klassifikation von Miettinen und Lasota aus 2006 [25]. Es besteht generell Einigkeit darüber, dass Mitosen statt in 50 HPF nur noch in 5 mm² ausgezählt werden (was derzeit bei modernen Mikroskopen etwa 18 bis 20 HPF entspricht) [22].

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

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

Tabelle 6: Risikoklassifikation primärer GIST aufgrund der Mitosezahl, der Tumorgöße sowie der anatomischen Lokalisation (Armed Forces Institute of Pathology (AFIP))[25]

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

Legende:

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

*die derzeit gängige Auszählung der Mitosen erfolgt in 5 mm² (entspricht je nach Mikroskop etwa 18-20 HPF), in der Originalpublikation waren es 50 HPF bei allerdings wesentlich älteren Mikroskopen mit kleineren Gesichtsfeldern, weshalb heute das Flächenmaß gilt;

**sehr kleine Fallzahlen

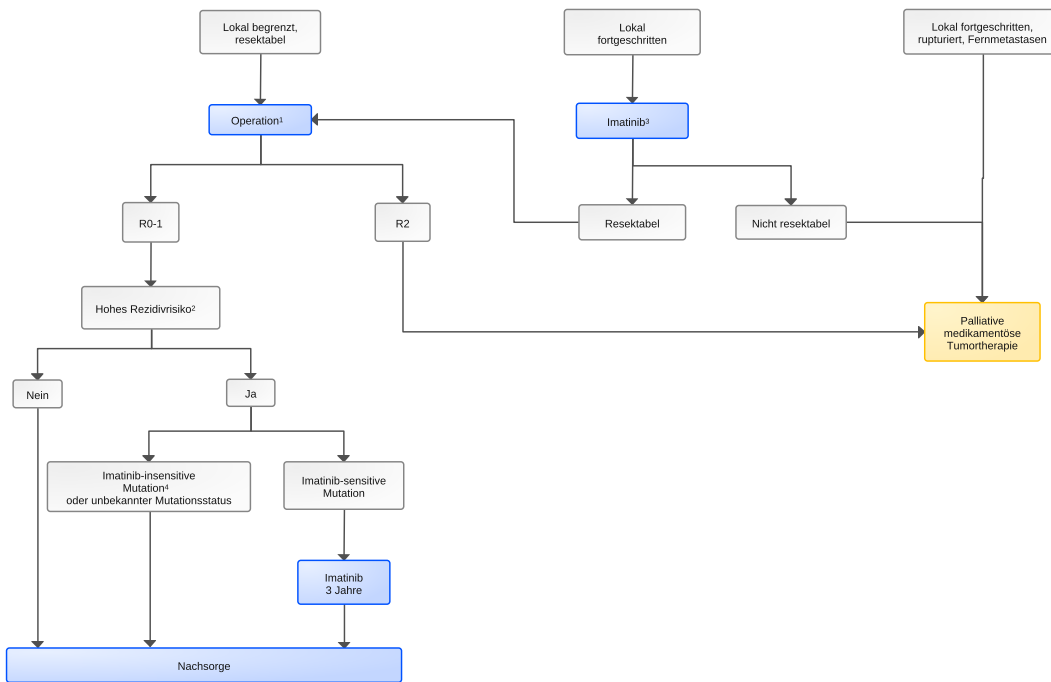
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

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

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

Abbildung 5: Therapie-Algorithmus bei GIST



Legende:

■ kurative Intention, ■ palliative Intention

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

² siehe Tabelle 6;

³ bei Imatinib-sensitiven Mutationen; bei PDGFRA D842V-Mutation evtl neoadjuvante Therapie mit Avapritinib (siehe Kapitel 6.2.4.1)

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

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Therapiefreie Verlaufsbeobachtung

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

6.2.2 Chirurgische Therapie

6.2.2.1 Primärtumoroperation

Sofern der Primärtumor initial resektabel erscheint, ist eine primäre Resektion indiziert. Üblicherweise erfolgt diese bei gastralen GIST in Form einer Keilresektion (wedge resection), sofern technisch möglich unter Mitnahme eines Sicherheitssaums von 1-2 cm. Im Bedarfsfall erfolgt eine Segmentresektion (Dünn-/Dickdarm) oder eine ‚en bloc‘-Resektion. Für GIST des Ösophagus, die kleiner 3cm sind, kann auch eine Enukleation ausreichend sein, um eine morbiditätsarme Tumorentfernung vorzunehmen [56]. Eine Lymphadenektomie ist aufgrund der Seltenheit von Lymphknotenmetastasen nicht regelhaft erforderlich. Wenn eine primäre R0-Resektion

nicht möglich erscheint oder eine mutilierende Operation erfordert, ist zunächst eine präoperative (neoadjuvante) Therapie mit Imatinib indiziert (siehe Kapitel 6.2.4.1) [19, 21, 56].

6.2.2.2 Metastasen Chirurgie

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

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

6.2.2.3 Sekundäre Tumor-/Metastasenresektionen nach Imatinib-Induktionstherapie

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

6.2.3 Strahlentherapie

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

6.2.4 Medikamentöse Therapie

6.2.4.1 Neoadjuvante Chemotherapie (mit Imatinib)

Sofern aufgrund der Primärtumorgröße oder -lokalisierung eine komplette Tumorsektion nicht oder nur fraglich möglich ist, oder eine mutilierende Operation erforderlich erscheint, sollte zunächst eine präoperative/neoadjuvante Therapie mit Imatinib zur Tumorverkleinerung evaluiert werden. Bei GIST des Magens kann mit einer PR-Rate von 75%, einer Reduktion des medianen Tumordurchmessers um fast 50%, und einer R0 Resektionsrate von 94% gerechnet werden. In einem Viertel der Patienten lässt sich der Residualtumor ggf. auch laparoskopisch resektieren und bei 96% der Patienten die Magenkontinuität erhalten [57]. Die Kenntnis des *KIT*/*PDGFRA*-Genotyps als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen auf Imatinib ist in diesen Fällen therapiebestimmend, weshalb eine Mutationsanalyse unbedingt durchgeführt werden

soll. Im Falle einer *PDGFRA*-D842V-Mutation, die mit einer Imatinibresistenz einhergeht, kann gemäß den aktuellen ESMO-Guidelines [22] eine neoadjuvante Therapie mit Avapritinib erwogen werden. Liegt hingegen ein *KIT*-Wildtyp-Tumor vor, ist eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib keine Option, da hier keine Tumorverkleinerung zu erwarten ist.

Eine Evaluation der Resektabilität erfolgt bei laufender Imatinib-Therapie in ca. 3-4 monatlichen Intervallen. Bei Erreichen des maximalen Ansprechens wird die Tumorresektion (s.o.) abgeschlossen (meist innerhalb von 6-12 Monaten).

6.2.4.2 Adjuvante Therapie (mit Imatinib)

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

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

In der skandinavisch-deutschen Studie SSGXVIII wurden insgesamt 400 Patienten mit hohem Rückfallrisiko untersucht. Es wurde eine Behandlungsdauer von 1 Jahr mit einer Dauer von 3 Jahren verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit einer Behandlung über 36 Monate im Vergleich zu 12 Monaten. 2020 wurden die Daten zum 10-Jahres Follow-up der Studie publiziert. Das Gesamtüberleben in der „intention-to-treat“ Population lag nach 10 Jahren für die Gruppe mit einjähriger Therapie bei 65% und nach 3 Jahren Therapie bei 79% [34]. Aufgrund dieser Ergebnisse gilt eine Therapie über 3 Jahre international als Goldstandard für die adjuvante Therapie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

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

Die Frage der optimalen Behandlungsdauer ist nicht abschließend geklärt. Die aktuell laufende SSG XXII-Studie untersucht bei Hochrisikopatienten, ob nach 3-jähriger Therapie zwei weitere

Jahre einen Vorteil gegenüber keiner weiteren Therapie ergeben. Die Rekrutierung wurde soeben abgeschlossen.

Die Mutationsanalyse in Bezug auf eine *KIT*- oder *PDGFRA*- Mutation ist elementarer Bestandteil der Therapieentscheidung in der adjuvanten Situation. Zum einen stellt der Mutationsstatus einen prognostischen Faktor dar, zum anderen sprechen nicht alle Mutationen auf Imatinib an. Vor Beginn einer adjuvanten Therapie muss daher in jedem Fall die Bestimmung des Mutationsstatus in einem erfahrenen Labor erfolgen.

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

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

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

6.2.4.3 Additive Imatinib-Therapie nach Metastasektomie

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

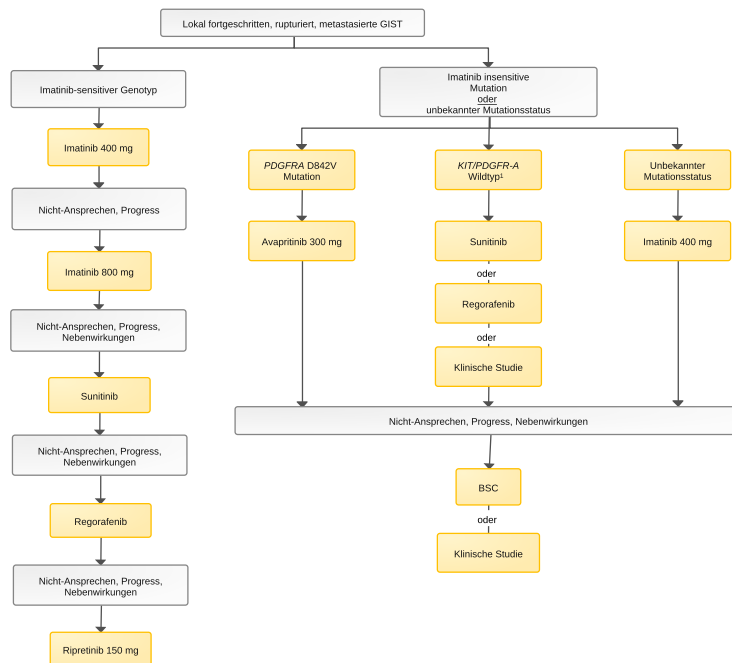
6.2.4.4 Prä- oder intraoperativ rupturierte GIST

Eine besondere Situation liegt vor, wenn es prä- oder intraoperativ zu einer Ruptur des GIST gekommen ist. Hierbei sollte die „universal definition“ von 2019 [70] angewendet werden. Bei Vorliegen einer (echten) Ruptur ist von einer sehr hohen Rezidivrate auszugehen [27]. Dies gilt auch trotz einer adjuvanten Therapie mit Imatinib über 3 Jahre [71, 72, 73], so dass international die Empfehlung gilt, die Behandlung analog eines metastasierten GIST zeitlich unbegrenzt fortzuführen [22, 74].

6.2.4.5 Metastasierte GIST

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

Abbildung 6: medikamentöse Therapie bei GIST



Legende:

 palliative Intention

¹ Suche nach sonstigen molekularen Aberrationen: BRAF, KRAS, NRAS, SDH, NF1 (s. Text); bei SDH-Defizienz evtl. Regorafenib

6.2.4.5.1 Erstlinientherapie mit Imatinib

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

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

Das Therapieansprechen von Patienten mit *KIT/PDGFR*A-Wildtyp wird in älteren Studien sehr divergent beurteilt. In der B222 Phase II-Studie betrug die PR-Rate 0% und die SD-Rate 33% [40]. In der ‚North American Intergroup‘ Studie zu Imatinib wird eine PR-Rate von 33% und eine SD-Rate von 28% berichtet [41]. Mehrheitlich dürfte es sich bei der Gruppe der Patienten mit *KIT/PDGFR*A-Wildtyp-GIST um solche mit SDH-defizienten GIST, seltener um *NF1*- oder *BRAF*-mutierte Tumoren handeln. Ein objektives Ansprechen auf Imatinib ist bei SDH-defizienten GIST nur bei 2-8% zu erwarten [39], dürfte aber für Sunitinib und Regorafenib etwas häufiger sein.

Die empfohlenen Dosierungen sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Imatinib-Dosierung bei Erstlinientherapie metastasierter GIST in Abhängigkeit vom primären *KIT/PDGFR*A-Genotyp

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

Legende:

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

6.2.4.5.2 Therapiedauer mit Imatinib

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

6.2.4.5.3 Imatinib-Resistenz

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

Eine primäre Resistenz gegenüber Imatinib findet sich bei *PDGFR*A-Mutationen (D842V, D1842-843IM, R841-842KI), bei den meisten primären Exon-17-Mutationen und bei seltenen Genotypen mit *KIT/PDGFR*A-unabhängigen onkogenen Mechanismen (*BRAF*-Mutationen, *NF1*, SDH-Defizienz) [58]. Frühe Progressionen sind insbesondere auch bei Patienten mit primärer Exon 9 Mutation unter einer Standarddosierung von 400 mg zu beobachten [59]. Patienten, die eine primäre *KIT*-Exon 11 Mutation aufweisen, gelten grundsätzlich immer als Imatinib-empfindlich und frühe Progressionen haben fast immer pharmakokinetische Ursachen (Interaktionen, Resorption, Compliance).

Bei ca. 40-50% der Patienten ist im Mittel nach 2 Jahren eine Tumorprogression, d. h. eine sekundäre Imatinib-Resistenz, zu beobachten. In etwa der Hälfte der Fälle manifestiert sich diese zunächst in Form von neu auftretenden, hyperdensen „Knoten“ innerhalb bestehender, meist hypodensere Metastasen („nodule in a mass“). Eine weitere Progression nach konventionellen Kriterien wird dann in der Folge meist nach ca. 5 Monaten beobachtet. Bei etwa 50-80% der Fälle sind sekundäre Mutationen nachweisbar, die meist die ATP-Bindungsdomäne (Exon 13/14) oder die Kinasedomäne (Exon 17/18) betreffen. Sekundäre *KIT*-Mutationen finden sich meist bei Tumoren mit primärer Exon-11-Mutation, weniger häufig bei primärer Exon-9-Mutation. Mehrheitlich finden sich verschiedene sekundäre Mutationen in unterschiedlichen Metastasen, und bei etwa einem Drittel finden sich 2 verschiedene sekundäre Mutationen innerhalb einer Metastase. Andere Mechanismen der Imatinib-Resistenz beinhalten *KIT*-Amplifikationen, Verlust des Wildtyp-Allels oder Mutationen, die zu einer KIT-unabhängigen, konstitutiven Aktivierung nachgeschalteter Signaltransduktionswege führen (z.B. Aberrationen von *PI3K*, *PTEN*, *NF1*, *TSC1* oder *2*, *NRAS*, *KRAS*)[60].

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

Bei Nachweis einer Tumorprogression unter laufender Therapie mit Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/Tag kann eine Dosiserhöhung von Imatinib auf 600-800 mg/Tag erwogen werden [44]. Da bei Patienten mit Exon-11-Mutation die Ansprech-/„clinical benefit“-Rate nach Dosiserhöhung aber nur ca. 7% beträgt, wird im klinischen Alltag häufig darauf verzichtet. Eine Dosisescalation kann aber nach ausgedehnter Magenresektion oder Gastrektomie sinnvoll sein, da hier häufig nur subtherapeutische Blutspiegel von Imatinib erreicht werden. Sofern eine Dosiserhöhung nicht zu einer erneuten Tumorstabilisierung führt oder wegen Intoleranz nicht längerfristig durchführbar ist, ist ein Therapiewechsel auf Sunitinib indiziert.

Basierend auf in-vitro wie auch auf in-vivo Daten ist heutzutage die unterschiedliche Empfindlichkeit der sekundären *KIT*-Mutationen gegenüber den verschiedenen bei GIST verwendeten Tyrosinkinase-Inhibitoren gut charakterisiert [61]. In Anbetracht der Tumorheterogenität wird gleichwohl aber außerhalb von Studien eine erneute molekulare *KIT*-Analyse des unter Imatinib progredienten Tumorgewebes und eine darauf basierende Therapiewahl nicht empfohlen. Um das Problem der Tumorheterogenität in Zukunft überwinden zu können, wird zurzeit intensiv an der Etablierung einer Liquid-biopsy-Diagnostik bei GIST geforscht [62]. GIST sondern im Gegensatz zu Lungen- und Dickdarmkarzinomen leider nur sehr geringe Mengen an ctDNA ab, zumeist erst in einem sehr fortgeschrittenen Tumorstadium. Das optimale präanalytische Handling der Proben wie auch die Interpretation der Resultate muss darum anhand von Studien weiter erforscht werden [63], bevor diese Technik im klinischen Alltag genutzt werden kann.

6.2.4.5.4 PDGFRA-D842V Mutation

Patienten, deren Tumor eine Valin-Substitution im Codon 842 (p.D842V) von *PDGFRA* aufweisen, sollten im Falle einer nicht-operablen oder metastasierten Erkrankung mit Avapritinib behandelt werden.

Avapritinib ist ein hochpotenter *PDGFRA*-Inhibitor, der im Rahmen der NAVIGATOR-Studie bei 56 Patienten mit D842V-Mutation eine Remissionsrate von 91% sowie einen klinischen Nutzen bei 98% der Patienten erzielte. Das mediane Progressions-freie Überleben lag bei 34 Monaten und das mediane Gesamtüberleben wurde bislang nicht erreicht [64, 65]. Avapritinib ist insgesamt

gut verträglich mit überwiegend milden Nebenwirkungen. Von besonderer Bedeutung sind allerdings neurokognitive Nebenwirkungen, die insbesondere bei älteren Patienten in über 50% der Fälle auftreten können. Bei der Aufklärung zu diesen Nebenwirkungen sollten immer auch Personen aus dem direkten sozialen Umfeld einbezogen werden, um diese für die vielschichtigen Symptome (Störung der Merkfähigkeit und der Bewegung, psychiatrische Symptome, Verhaltensänderungen u.a.) zu sensibilisieren. Eine sofortige Unterbrechung der Therapie für mindestens zwei Wochen, auch bei leichtgradigen Störungen, ist obligat und eine wichtige Voraussetzung, eine langfristige Behandlung mit Avapritinib sicherzustellen [66]. Bislang ist die Behandlung für Patienten mit diesem Genotyp alternativlos und der nebenwirkungsbedingte Abbruch prognostisch sehr ungünstig.

Patienten mit dieser Mutation sprechen auf Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und Ripretinib nicht an, weshalb diese auch nicht eingesetzt werden sollten. Insbesondere bei fokaler Progression unter Avapritinib können lokale Behandlungsmethoden erwogen werden, die ggf. eine längere Krankheitskontrolle durch Avapritinib ermöglichen können. Die Lebenserwartung nach Absetzen der Therapie aufgrund von Progression beträgt im Median nur wenige Wochen [67].

Eine Avapritinib-Resistenz entwickelt sich in Analogie zu den Mechanismen bei *KIT*-mutierten GIST durch Selektion von Klonen mit sekundären Mutationen in Exon 13, 14 und 15. Insbesondere Mutationen im Bereich der Solvent Front (p.G680R) führen zu absoluter Avapritinib-Resistenz, für die bislang auch keine alternativen Inhibitoren zur Verfügung stehen [67].

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

6.2.4.5.5 Zweitlinientherapie mit Sunitinib

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

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

6.2.4.5.6 Drittlinientherapie mit Regorafenib

Regorafenib ist als Drittlinientherapie nach Versagen von Imatinib und Sunitinib zugelassen. In der ‚GRID‘-Phase III Studie wurde Regorafenib mit Placebo/‘best supportive care‘ verglichen, wobei ein ‚cross-over‘ auf Regorafenib bei Progression unter Placebo vorgesehen war. Ähnlich

wie für Sunitinib findet sich auch für Regorafenib eine geringe Rate objektiver Remissionen in Höhe von nur 4,5%. Das mediane PFS war 4 Monate länger als bei Placebo (4,8 vs. 0,9 Monate); Überlebensvorteile waren vermutlich infolge des cross-over nicht erkennbar. Regorafenib zeigte Wirksamkeit bei Patienten mit primärer *KIT*-Exon 11 oder Exon 9-Mutation sowie bei *KIT/PDGFR*A-Wildtyp (SDH defizienten) GIST und bei bestimmten sekundären *KIT* Exon 17-Mutationen [49].

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

6.2.4.5.7 Viertlinientherapie mit Ripretinib

Ripretinib ist nach Vorbehandlung mit drei Therapien, einschließlich Imatinib, zugelassen. In der INVICTUS-Studie wurde Ripretinib 150 mg mit Placebo verglichen bei Patienten, die mindestens drei Vortherapien einschließlich Imatinib erhalten hatten. Ein Drittel der Patienten hatte 4-7 Vortherapien erhalten. Patienten im Kontrollarm hatten die Möglichkeit, mittels Crossover bei Nachweis einer Progression eine Therapie mit Ripretinib zu erhalten. Ripretinib wies dabei mit 6,1 Monaten ein signifikant besseres medianes Progression-freies Überleben als Placebo (1,0 Monate) auf. Zudem wiesen Patienten im Ripretinib-Arm ein deutlich besseres medianes Gesamtüberleben auf (Hazard ratio: 0,36). Bei einem Drittel der Patienten im Kontrollarm konnte ein Crossover aufgrund der Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Tod nicht mehr erfolgen [68].

Die Standarddosierung beträgt 150 mg täglich ohne Unterbrechung. Eine Dosisreduktion erfolgt in 50mg-Schritten.

6.2.4.6 Therapie nach Versagen von Imatinib/Sunitinib/Regorafenib/Ripretinib

Sofern spätestens zu diesem Zeitpunkt keine Studienoptionen mehr verfügbar sind, sollte eine Therapie mit einem Kinaseinhibitor fortgesetzt werden, um ein Tumor-„Flare“ nach Absetzen der Kinaseinhibition zu vermeiden.

Die rasche Verschlechterung der Patienten im Placebo-Arm der INVICTUS-Studie hat das Risiko eines lebensbedrohlichen Flares dramatisch unterstrichen. Für die Behandlung nach Ripretinib-versagen gibt es keine belastbare Evidenz für wirksame therapeutische Alternativen.

Konzeptionell entwickelt sich eine Imatinib-Resistenz klonal – so dass in der Regel bei Eintreten einer erstmaligen Resistenz meist noch Imatinib-empfindliche Metastasen neben resistenten Klonen vorhanden sind. Dies erklärt auch, dass insbesondere in früheren Therapielinien eine Fortführung bzw. ein Rechallenge mit Imatinib einen Teil der Erkrankung kontrollieren kann [50, 51]. Imatinib ist wirkungslos bei Zellen, die Sekundärmutationen von *KIT* aufweisen. In einer 5.-Liniensituation muss man von einer in der Regel globalen Imatinib-Resistenz ausgehen, und eine erneute Imatinib-Therapie hat keine relevante Aussicht auf Wirkung. Präklinische Untersuchungen zeigen, dass Sunitinib aktiv bei Mutationen in der ATP-Bindungsdomäne sowie gegenüber der Gatekeeper-Mutation (T670I) ist, während Regorafenib, insbesondere aber Ripretinib eine sehr breite Wirksamkeit gegenüber Exon 17 und Exon 18 Mutationen aufweisen. Für Patienten, bei denen keine globale Progression unter Ripretinib auftritt, kommt hier in erster Linie eine Fortführung („beyond progression“) von Ripretinib oder auch ein Rechallenge mit Sunitinib in Betracht. Dadurch bleibt die Chance erhalten, noch respondierende Metastasen zu kontrollieren. Hier sollten ggf. auch lokale Therapieverfahren geprüft werden, um fokale Progressionen zu behandeln. Die Daten zur Wirksamkeit von anderen TKI, wie z.B. Pazopanib, müssen im zeitlichen Kontext ihrer Publikation bewertet werden [52], da die Untersuchungen in

deutlich früheren Therapielinien durchgeführt wurden. Präklinisch gibt es keine Hinweise, dass Pazopanib ein gegenüber Sunitinib und Ripretinib zusätzliches Spektrum von Mutationen abdeckt. Basierend auf dem Nachweis von KIT-unabhängigen Resistenzmechanismen, wie z.B. Mutationen, die den PI3K-Signalweg aktivieren, setzen manche Zentren Kombinationen mit mTOR-Inhibitoren ein. Imatinib-Kombinationen sind dabei aufgrund der vorhandenen Imatinib-Resistenz nicht sinnvoll, allerdings gibt es Sicherheitsdaten für Kombinationen von Sunitinib und Sorafenib mit z.B. Sirolimus [69].

6.2.5 Lokoregionale Verfahren bei uni-/oligolokulärer Progression

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

6.2.6 Substanzen

6.2.6.1 Imatinib

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

6.2.6.2 Sunitinib

Sunitinib ist ein Inhibitor der Tyrosinkinase *KIT*, *PDGFR-A* und *-B*, *VEGFR-1,-2,-3*, *FLT3* und *RET* und zugelassen für die Behandlung nicht resezierbarer und/ oder metastasierter GIST nach einer Behandlung mit Imatinib. Details zur Zulassung sind im Anhang [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) - Zulassungstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Hypertonie, Erschöpfung, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis) sowie das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms. Bei längerfristig mit Multikinase - Inhibitoren behandelten Patienten können endokrine (Hypothyreose), hämatologische oder kardiale Nebenwirkungen auftreten. Details zur Zulassung sind im Anhang [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) - Zulassungstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.6.3 Regorafenib

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

6.2.6.4 Ripretinib

Ripretinib ist ein potenter Inhibitor der Tyrosinkinase *KIT*, *PDGFRA*, *TIE2* sowie *VEGFR2* sowie der Serin/Threonin-Kinase B-raf. Ripretinib bindet im hinteren Teil der ATP-Bindungstasche (Back pocket) und weist insbesondere gegenüber sekundären *KIT*-Mutationen in der Aktivierungsschleife (Exon 17 und 18) eine hohe Potenz auf. Ripretinib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinasehemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben. Zu den häufigsten (>2%) höhergradigen (Grad 3-4 nach CTCAE) Nebenwirkungen zählen Anämie (7%), Fatigue (2%), Diarrhoe (2%), Appetitverlust (2%), Dehydrierung (2%), Hyperkaliämie (2%), akutes Nierenversagen (2%) und Lungenödem (2%). Häufigere milde Nebenwirkungen sind Alopezie (49%), Myalgien (27%), Übelkeit (25%), Fatigue (24%) und Hand-Fuß-Syndrom (21%). Im Gegensatz zu Sunitinib und Regorafenib wird eine arterielle Hypertonie nur selten beobachtet (5%). Details zur Zulassung sind im Anhang [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) - Zulassungstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.6.5 Avapritinib

Avapritinib ist ein hochpotenter Typ I - *PDGFRA*-Inhibitor. Avapritinib ist insgesamt gut verträglich mit überwiegend milden Nebenwirkungen (leichte Übelkeit, Fatigue und periorbitalen Ödemen). Mit besonderer Wachsamkeit müssen allerdings Patienten hinsichtlich neurokognitiver Nebenwirkungen beobachtet werden, die insbesondere bei älteren Patienten in über 50% der Fälle auftreten können. Bei der Aufklärung zu diesen Nebenwirkungen sollten immer auch Personen aus dem direkten sozialen Umfeld einbezogen werden, um diese für die vielschichtigen Symptome (Merkfähigkeitsstörungen, Bewegungsstörungen, psychiatrische Symptome, Verhaltensänderungen u.a.) zu sensibilisieren. Details zur Zulassung sind im Anhang [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) - Zulassungstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

8 Nachsorge/Verlaufskontrollen

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

Zur Verlaufskontrolle bei bestehender Metastasierung werden üblicherweise Intervalle von ca. 3-4 Monaten gewählt. Auch hier sind CT-Abdomen/Becken-Untersuchungen die Methode der

Wahl, vor allem zur Detektion peritonealer Metastasen und zur Verlaufskontrolle hepatischer Metastasen auch mittels Dichtemessung [22].

9 Literatur

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL: Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 14. September 2013;382(9896):973-983. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60106-3
2. Sonderauswertung der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Methodik siehe GEKID-Atlas: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Lübeck, 2017. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>. Falldefinition: ICD-O3: Morphologiecodes 8936/1 und 8936/9. Länder im Pool: SH, NI, HB, RegBez Münster, BY, BB, MV, SN, TH.
3. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, et al.: Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health*. 12. Februar 2018;18(1):235. DOI:10.1186/s12889-018-5131-4
4. Mazzola P, Spitale A, Banfi S et al.: Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histol Histopathol*. November 2008;23(11):1379-1386. DOI:10.14670/HH-23.1379
5. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D et al.: Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e20294. DOI:10.1371/journal.pone.0020294
6. Tumorregister München. Überleben GIST: Gastroint. Stromatumor [Internet]. 2018 [aktualisiert 22.08.2018]. Abrufbar von: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/shgistg-gist-gastroint.-stromatumor-survival>.
7. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al.: Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. Februar 2016;40:39-46. DOI:10.1016/j.canep.2015.10.031
8. Tran T, Davila JA, El-Serag HB: The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. Januar 2005;100(1):162-168. PMID:15654796
9. Quek R, George S: Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. Februar 2009;23(1):69-78, viii. DOI:10.1016/j.hoc.2008.11.006
10. Schildhaus H-U, Merkelbach-Bruse S, Büttner R et al.: Pathology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Der Radiologe*. Dezember 2009;49(12):1104-1108. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00117-009-1850-y>
11. Huss S, Künstlinger H, Wardelmann E et al.: A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Mod Pathol*. Juli 2013;26(7):1004-1012. <https://www.nature.com/articles/modpathol201347>
12. Huss S, Pasternack H, Ihle MA et al.: Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol*. April 2017;62:206-214. DOI:10.1016/j.humpath.2017.01.005
13. Agarwal R, Robson M: Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*. Februar 2009;23(1):1-13, vii. DOI:10.1016/j.hoc.2008.12.003
14. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F et al.: Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 20. Dezember 2007;7:230. DOI:10.1186/1471-2407-7-230

15. Agaimy A, Dirnhofner S, Wünsch PH et al.: Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the proximal stomach are caused by different somatic KIT mutations suggesting a field effect. *Am J Surg Pathol.* Oktober 2008;32(10):1553-1559. DOI:10.1097/PAS.0b013e31817587ea
16. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F et al.: Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* Januar 2007;31(1):113-120. DOI:10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0
17. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al.: High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* Dezember 2006;37(12):1527-1535. DOI:10.1016/j.humpath.2006.07.002
18. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al.: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 1. Mai 2007;25(13):1753-1759. DOI:10.1200/JCO.2006.07.3049
19. Chaudhry UI, DeMatteo RP: Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.* Februar 2009;23(1):79-96, viii. DOI:10.1016/j.hoc.2009.01.001
20. Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K et al.: Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer.* Mai 2016;59:128-133. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.021
21. Langer C, Schüller P, Becker H, Liersch T: [Gastrointestinal stromal tumors from the surgical point of view. Laparoscopic therapy]. *Chirurg.* Juli 2008;79(7):644-649. DOI:10.1007/s00104-008-1528-4
22. Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al.: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Januar 2022;33(1):20-33. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.005
23. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8-Auflage Aufl. Wiley VCH Verlag GmbH; 2017. <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klas-sifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>
24. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al.: Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* März 2012;13(3):265-274. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70299-6:
25. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* Mai 2006;23(2):70-83. DOI:10.1053/j.semdp.2006.09.001
26. Lasota J, Miettinen M: KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol.* Mai 2006;23(2):91-102. DOI:10.1053/j.semdp.2006.08.006
27. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al.: Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* Dezember 2010;97(12):1854-1859. DOI:10.1002/bjs.7222
28. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al.: Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol.* 1. Januar 2009;99(1):42-47. DOI:10.1002/jso.21160
29. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al.: Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol.* April 2014;40(4):412-419. DOI:10.1016/j.ejso.2013.12.020

30. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M et al.: Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer*. 1. November 2005;117(2):316-325. DOI:10.1002/ijc.21164|
31. Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al.: Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg*. März 2007;245(3):341-346. DOI:10.1097/01.sla.0000242710.36384.1b
32. Raut CP, Posner M, Desai J et al.: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 20. Mai 2006;24(15):2325-2331. DOI:10.1200/JCO.2005.05.3439
33. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 28. März 2009;373(9669):1097-1104. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60500-6
34. Joensuu H, Eriksson M, Sundby-Hall K, et al.: Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors. An analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA Oncol*. 1. August 2020; 6:1241-1246. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.2091
35. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A et al.: Time to definitive failure to the first tyrosine kinase inhibitor in localized GI stromal tumors treated with imatinib as an adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup randomized trial in collaboration with the Australasian Gastrointestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 20. Dezember 2015;33(36):4276-4283. DOI:10.1200/JCO.2015.62.4304
36. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 25. Oktober 2004;364(9440):1127-1134. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17098-0
37. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al.: Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 1. Februar 2008;26(4):626-632. DOI:10.1200/JCO.2007.13.4452
38. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST): Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 1. März 2010;28(7):1247-1253. DOI:10.1200/JCO.2009.24.2099
39. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD et al.: Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: analysis of phase 3 SWOG Intergroup trial S0033. *JAMA Oncol*. 1. Juli 2017;3(7):944-952. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6728
40. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 1. Dezember 2003;21(23):4342-4349. DOI:10.1200/JCO.2003.04.190
41. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al.: Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 20. November 2008;26(33):5360-5367. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4284
42. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al.: Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label mul-

- ticentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Oktober 2010;11(10):942-949. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70222-9
43. Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC: Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 15. Dezember 2009;15(24):7510-7518. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0190
 44. Gronchi A, Blay J-Y, Trent JC: The role of high-dose imatinib in the management of patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer.* 15. April 2010;116(8):1847-1858. DOI:10.1002/cncr.24944
 45. Davio K: Avapritinib could deliver precision medicine to patients with GIST, says Heinrich. 2018 CTOS Annual Meeting. <https://www.targetedonc.com/conference/ctos-2018/avapritinib-could-deliver-precision-medicine-to-patients-with-gist-says-heinrich>.
 46. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 14. Oktober 2006;368(9544):1329-1938. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69446-4
 47. George S, Blay JY, Casali PG et al.: Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer.* Juli 2009;45(11):1959-1968. DOI:10.1016/j.ejca.2009.02.011
 48. Reichardt P, Kang Y-K, Rutkowski P et al.: Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer.* 1. Mai 2015;121(9):1405-1413. DOI:10.1002/cncr.29220
 49. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K et al.: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 26. Januar 2013;381(9863):295-302. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61857-1
 50. Italiano A, Cioffi A, Coco P et al.: Patterns of care, prognosis, and survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib. *Ann Surg Oncol.* Mai 2012;19(5):1551-1559. DOI:10.1245/s10434-011-2120-6
 51. Kang Y-K, Ryu M-H, Yoo C et al.: Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* November 2013;14(12):1175-1182. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70453-4
 52. Mir O, Cropet C, Toulmonde M et al.: Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Mai 2016;17(5):632-641. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00075-9
 53. Verschoor AJ, Bovée JVMG, Overbeek LIH; PALGA group, Hogendoorn PCW, Gelderblom H. The incidence, mutational status, risk classification and referral pattern of gastro-intestinal stromal tumours in the Netherlands: a nationwide pathology registry (PALGA) study. *Virchows Arch.* Februar 2018;472(2):221-229. DOI:10.1007/s00428-017-2285-x
 54. Netherlands Cancer Registry (NCR), Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), derived via www.iknl.nl/en/ncr/ncr-data-figures [01/06/2022].
 55. Menge F, Jakob J, Kasper B, Smakic A, Gaiser T, Hohenberger P. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors. *Visc Med.* Oktober 2018;34(5):335-340. DOI:10.1159/000494303
 56. Mohammadi M, Ijzerman NS, Hohenberger P et al.: Clinicopathological features and treatment outcome of oesophageal gastrointestinal stromal tumour (GIST): A large, retrospec-

- tive multicenter European study. *Eur J Surg Oncol*. August 2021;47(8):2173-2181. DOI:10.1016/j.ejso.2021.03.234
57. Vassos N, Jakob J, Kähler G et al.: Preservation of organ function in locally advanced non-metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) of the stomach by neoadjuvant imatinib therapy. *Cancers (Basel)*. 3. Februar 2021;13(4):586. DOI:10.3390/cancers13040586
 58. Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al: PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 10. August 2005;23(23):5357-5364. DOI:10.1200/JCO.2005.14.068
 59. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 1. März 2010;28(7):1247-1253. DOI:10.1200/JCO.2009.24.2099
 60. Mühlenberg T, Ketzler J, Heinrich MC et al.: KIT-dependent and KIT-independent genomic heterogeneity of resistance in gastrointestinal stromal tumors - TORC1/2 inhibition as salvage strategy. *Mol Cancer Ther*. November 2019;18(11):1985-1996. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-1224
 61. Serrano C, Fletcher JA: Overcoming heterogeneity in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Oncotarget*. 29. Oktober 2019;10(59):6286-6287. DOI:10.18632/oncotarget.27277
 62. Jilg S, Rassner M, Maier J et al.: Circulating cKIT and PDGFRA DNA indicates disease activity in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Int J Cancer*. 15. Oktober 2019;145(8):2292-2303. DOI:10.1002/ijc.32282
 63. Gómez-Peregrina D, García-Valverde A, Pilco-Janeta D, Serrano C: Liquid biopsy in gastrointestinal stromal tumors: ready for prime time? *Curr Treat Options Oncol*. 27. Februar 2021;22(4):32. DOI:10.1007/s11864-021-00832-5
 64. Jones RL, Serrano C, von Mehren M et al.: Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. März 2021;145:132-142. DOI:10.1016/j.ejca.2020.12.008
 65. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al.: Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. Juli 2020;21(7):935-946. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30269-2
 66. Joseph CP, Abaricia SN, Angelis MA et al.: Optimal avapritinib treatment strategies for patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. April 2021;26(4):e622-e631. DOI:10.1002/onco.13632
 67. Grunewald S, Klug LR, Mühlenberg T et al.: Resistance to avapritinib in PDGFRA-driven GIST is caused by secondary mutations in the PDGFRA kinase domain. *Cancer Discov*. Januar 2021;11(1):108-125. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0487
 68. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al.: Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Juli 2020;21(7):923-934. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30168-6
 69. Gangadhar TC, Cohen EE, Wu K et al.: Two drug interaction studies of sirolimus in combination with sorafenib or sunitinib in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*. 1. April 2011;17(7):1956-1963. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2061
 70. Nishida T, Holmebakk T, Raut CP, Rutkowski P. Defining tumor rupture in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(6):1669-1675.

71. Lu J, Dai Y, Zheng HL et al. What is the appropriate duration of adjuvant imatinib mesylate treatment for primary gastrointestinal stromal tumors classified according to the strict definition of tumor rupture? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14177.
72. Nishida T, Sato S, Ozaka M, Nakahara Y, Komatsu Y, Kondo M, et al. Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. *Gastric Cancer*. 2022;25(5):956–965.
73. Bang YH, Ryu MH, Kim HD, Lee HE, Kang YK. Clinical outcomes and prognostic factors for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors treated with 3-year adjuvant imatinib. *Int J Cancer*. 2022;151(10):1770–1777.
74. Gotohda N, Nishida T, Sato S et al. Re-appraisal of the universal definition of tumor rupture among patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023 Apr 26;7(6):1021-1031.

13 Zulassungstatus

- [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\) - Zulassungstatus in Deutschland](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Sebastian Bauer

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

Dr. med. Donat Dürr

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

Univ.-Prof. Dr. Peter Hohenberger

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

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Dr. Ron Pritzkeleit

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

Prof. Dr. med. Peter Reichardt

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

Prof. Dr. Eva Wardelmann

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

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Bauer, Sebastian	Universitätsklinikum Essen	Ja Blueprint Medicines, Deciphera, IDRX, Cogent, Adcendo, Boehringer Ingelheim	Nein	Ja Co-Inventor (KIT-Inhibitor); Patent submitted by University, patent not granted yet.	Ja Pfizer, Deciphera, Blueprint Medicines	Ja IDRX (institutional) von Pfeffel (institutional)	Nein	Nein
Dürr, Donat	Zuger Kantonsspital Landhausstrasse 11 6340 Baar	Nein	Ja Aktien von Roche und Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hohenberger, Peter	Universitätsklinikum Mannheim	Ja Boehringer Ingelheim Lighthouse PTC Deciphera Blueprint Medicines	Nein	Nein	Ja PharmaMar Deciphera Blueprint Medicines Asklepios	Nein	Nein	Nein
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut, Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pritzkeleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität Lübeck Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reichardt, Peter	Helios Klinikum Berlin-Buch GmbH	Ja Bayer, Novartis, Deciphera, PharmaMar, GSK, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Ja Deciphera, PharmaMar, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein
Wardelmann, Eva	Universitätsklinikum Münster Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie	Ja	Nein	Nein	Ja Asklepios Bristol Myers Squibb	Ja Institut für Klinische Krebsforschung am Krankenhaus Nordwest - NI-TRASARC Studie PharmaMar - E-TRAB-Studie	Ja Honorare von QuiP für die Durchführung von immunohistochemischen Ringversuchen	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		Bayer Advisory Board Roche Advisory Board Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Advisory Board Novartis Precision Oncology Advisory Board Bristol Myers Squipp PharmaMar Advisory Board Sanoft Advisory Board						

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft