

T. Gradištanac, Ch. Wittekind

# Gastrointestinale Stromatumoren

Universität Leipzig  
Medizinische Fakultät  
Institut für Pathologie

## Zusammenfassung

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Lange bestanden kontroverse Standpunkte hinsichtlich Klassifikation, Differenzierung und Prognose. In den letzten Jahren hat die Kenntnis der zentralen Rolle aktivierender KIT-Mutationen und damit verbundener Expression von KIT-Protein in diesen Läsionen nicht zuletzt die Entwicklung einer effizienten Therapie von GIST mittels Imatinib Mesylat (Gleevec, STI571)

ermöglicht. Auf dem Boden der KIT-Immunhistochemie konnte ein Schema zur Diagnose und Prognose von GIST erarbeitet werden. Die drei entscheidenden prognostischen Faktoren sind Mitoserate, Tumorgrosse und Lokalisation. Da sich Resistenzen gegen Imatinib Mesylat entwickeln können, wird in Zukunft verstärkt das Verständnis der molekularen und zytogenetischen Mechanismen im Vordergrund stehen. Die Anzahl, Art beziehungsweise Kombination chromosomaler Anomalien

wie Translokationen, Amplifikationen und Deletionen lässt bereits Aussagen bezüglich der Risikoklassifikation von GIST zu. Weitere therapeutische Möglichkeiten könnten sich nicht zuletzt durch die Aufklärung onkogener KIT Signaltransduktion ergeben.

**Schlüsselwörter:** gastrointestinale Stromatumoren, c-KIT, Imatinib Mesylat, Mutationen

## Epidemiologie

Mesenchymale Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurden ursprünglich entweder als Tumoren der glatten Muskulatur (Leiomyome, Leiomyoblastome oder Leiomyosarkome) oder als Schwannome klassifiziert. 1983 prägten Mazur und Clark den Begriff der gastrointestinalen Stromatumoren als histogenetisch neutralen Ausdruck für die grosse Gruppe der mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes, welche weder auf einen glattmuskulären noch auf einen neurogenen Ursprung zurückgeführt werden konnten.

Seit 1998 werden gastrointestinale Stromatumoren als eigenständige Entität definiert und anerkannt (Hohenberger P et al. 2003). GIST sind mit 1 bis 3 Prozent aller gastrointestinalen Neoplasien selten, sie sind jedoch die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Die Inzidenz kann im Moment nur als Schätzwert angegeben werden, da das wichtigste Diagnosewerkzeug – die Immunhistochemie – erst seit wenigen Jahren routinemässig eingesetzt wird. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Die Primärtumorlokalisation liegt im Magen mit 39 bis 70 Prozent, gefolgt vom Dünndarm (ausgenommen das Duodenum) mit 20 bis 35 Prozent, Kolon und Rektum mit 5 bis 15 Prozent und Ösophagus mit bis zu 5 Prozent. Keine Daten liegen für das Duodenum vor. Neben dem Gastrointestinaltrakt als Primärlokalisation ist zudem die extraintestinale Lokalisation in Omentum und Mesenterium in bis zu 9 Prozent der Fälle beschrieben. GIST variieren sehr stark hinsichtlich ihrer Grösse. So sind GIST mit einer Tumorgrosse von 1 bis über 20 cm im Durchmesser beschrieben. Mit zunehmender Tumorgrosse finden sich vermehrt Nekrosen, zystische

Degenerationen und Hämorrhagien. GIST sind meist umschriebene ungekapselte Tumoren, wenngleich gelegentlich eine Pseudokapsel besteht.

Die primären klinischen Symptome hängen von der Tumorgrosse und Lokalisation ab. Die Erstdiagnose erfolgt in bis zu 20 Prozent der GIST zufällig. Die häufigsten Symptome von GIST in Magen und Duodenum sind Schmerzen (50 bis 70 Prozent) und gastrointestinale Blutungen (20 bis 50 Prozent). Letztere jedoch selten akut, vielmehr als protrahierte gastrointestinale Blutung mit chronischer Anämie. Weitere Symptome finden ihre Ursache in Obstruktion und Perforation durch GIST. Im allgemeinen herrschen unpezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust vor.

## Histologie

Aufgrund der immunhistochemischen Untersuchungen vermuteten Hirota und Kindblom 1998, dass GIST ihren Ursprung von den interstitiellen Cajal-Zellen nehmen oder eine Differenzierung zu Cajal-Zellen vollziehen. Die Cajal-Zellen, nichtneuronale gastrointestinale Schrittmacherzellen, bilden ein komplexes Netzwerk, welches zwischen die autonomen Nerven und die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes geschaltet ist. Dieser Zellverband in der Wand des Gastrointestinaltraktes ist für die Regulation der intestinalen Motilität verantwortlich. Bei primären mesenchymalen Stromatumoren des Omentums sowie des Mesenteriums konnte gezeigt werden, dass diese das typische immunhistochemische Muster von GIST besitzen. Da jedoch Cajal-Zellen weder im Omentum noch im Mesenterium lokalisiert sind, wird davon ausgegangen, dass GIST von multipotenten intestinalen mesenchymalen Vorläuferzellen

stammen (Wang X et al. 2002). Die gastrointestinalen autonomen Nerventumoren (GANT) sind als ultrastrukturell neural differenzierte Variante den GIST zuzuordnen.

Histologisch weisen bis zu 70 Prozent der GIST ein spindelzelliges Zellmuster auf. In 20 Prozent der Fälle liegt ein epitheloider Typ vor. Weniger als 5 Prozent zeigen ein myxoides Stroma oder ein paragangliom- beziehungsweise karzinoid-ähnliches Wachstumsmuster.

Aufgrund der positiven Expression nicht nur von c-KIT und/oder CD34, sondern teils von myogenen und neurogenen Markern vermutete Newman 1991, dass GIST in verschiedene Untergruppen (myogen, neurogen, biphasisch, undifferenziert) eingeteilt werden könnten. Wang et al. hingegen forderten auf der Grundlage der Immunhistochemie eine Unterteilung der gastrointestinalen mesenchymalen Tumoren in die Gruppe der GIST (c-Kit und/oder CD34 Positivität, unabhängig von einer Coexpression von SMA und/oder S-100), der glattmuskulären Tumoren (nur SMA Positivität) und der Schwannome (nur S-100 Positivität). Sinnvoll erscheint dies im Hinblick auf das überwiegend benigne Verhalten glattmuskulärer Tumoren.

## c-KIT und weitere Immunhistochemie

Wichtigstes diagnostisches Kriterium, vor allem in Abgrenzung zu den Leiomyosarkomen, ist die Expression von CD 117 (c-KIT) (de Silva C, Reid R 2003). Mehr als 90 Prozent der Zellen in GIST zeigen eine starke zytoplasmatische Positivität. Bei manchen GIST jedoch sind nur 10 Prozent der Zellen KIT-positiv. C-KIT ist ein auf Chromosom 4q11-21 lokalisiertes Protoonkogen, welches für eine Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert.

Als Ligand der Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase wurde 1990 der sogenannte Stammzellfaktor (SCF) identifiziert. Neben Cajal-Zellen ist c-KIT auch auf zahlreichen anderen Zellen einschliesslich Knochenmarkstammzellen, Mastzellen, Melanozyten und Keimzellen nachweisbar. Die Interaktion zwischen dem Stammzellfaktor und dem c-KIT Protein ist entscheidend für die regelrechte Entwicklung der genannten Zellen. Entscheidend für die Pathogenese von GIST ist eine aktivierende Mutation („gain of function“) im Rezeptor, die in bis zu 90 Prozent der GIST nachweisbar ist. Am häufigsten betroffen ist das Exon 11 (bis 70 Prozent), welches für die juxtamembranöse Region kodiert. Mutationen in dieser Region führen zu einer Daueraktivierung der Tyrosinkinase durch ligandunabhängige Homodimerisation des Rezeptors. Damit erfolgt der normale Stammzellfaktorvermittelte Wachstumsstimulus unabhängig von einem extrazellulären Signal. Im Weiteren führt dies zu einer unkontrollierten Proliferation bei zudem bestehendem Schutz vor Apoptose. Seltener sind Mutationen im Exon 9, 13 und 17 oder das Fehlen einer Mutation (wild type). Patienten mit Mutationen in den genannten Exons haben häufiger Rezidive und eine höhere Mortalität als Patienten ohne Mutationen. Da c-KIT-Mutationen bereits in nahezu 85 Prozent der GIST mit einer Tumorgrosse unter 1 cm bestehen, wird angenommen, dass c-KIT-Mutationen sehr früh in der Entwicklung von GIST erworben werden. Mutationen des c-KIT-Gens werden ausser in GIST auch in Mastozytosen, Leukämien, kleinzelligen Lungenkarzinomen und Seminomen beobachtet.

Eine kleine Gruppe an GIST zeigen keine KIT Immunreaktion. Die Abwesenheit der CD117 Expression erschwert die sichere Diagnose eines GIST. In verschiedenen Publikationen konnte gezeigt werden, dass in KIT negativen GIST wahrscheinlich eine Mutation von PDGFRA (Exon 12 und 18), einer verwandten Rezeptor Tyrosinkinase, die zugrundeliegende genetische Veränderung ist (Debiec-Rychter M et al. 2004).

Immunhistochemisch kann zudem bei GIST in 70 Prozent der Fälle eine CD 34-Positivität nachgewiesen werden. Die Expression von Smooth muscle actin (SMA, 30 bis 40 Prozent) und S-100-Protein (10 Prozent) besitzt heute keine differentialdiagnostische Bedeutung mehr.

Die Expression von Desmin spricht eher

gegen das Vorliegen eines GIST, obwohl 1 Prozent aller GIST auch Desmin exprimieren. Die Bestimmung von p53, Bcl-2 und Cyclin D dient nicht zur zusätzlichen Prognoseabschätzung. Zur Prognose nach chirurgischer Resektion bleibt die Anzahl der Mitosen der aussagekräftigste Wert.

Zur Beurteilung der Proliferationsaktivität kann Ki67 verwendet werden (Nagasako Y et al. 2003). Neben Tumorgrosse und Mitoseindex wurde ein Ki67-Index von über 10 Prozent in GIST als unabhängiger prognostischer Indikator einer schlechten Prognose beschrieben. Als prognostischer Index scheint das Antigen Ki67, welches proliferierende Zellen in der G1-, S- und G2-Phase des Zellzyklus erkennt, zudem objektiver als der Mitoseindex zu sein. Darüberhinaus zeigen Rezidive einen zunehmend höheren Ki67-Index.

Als weiterer prognostischer Marker in GIST wurde CD44 postuliert (Montgomery E et al. 2004). Montgomery et al. konnten zeigen, dass eine CD44 Expression mit morphologischen Charakteristika von GIST mit niedrigem Risiko und einem günstigen klinischen Verlauf korreliert.

In den vergangenen Jahren war eine Aussage zur Prognose von GIST Patienten nur schwer möglich. Grund hierfür war eine fehlende klare Definition von GIST. Mittels KIT Expression konnte nicht nur eine eindeutigere Klassifikation erfolgen, sondern durch Ermittlung der KIT-Mutationen ist letztendes in der Zusammenschau auch eine prognostische Aussage möglich.

**Klassifikation**

Da auch als benigne eingestufte GIST grundsätzlich c-KIT-Mutationen aufweisen, stellt sich die Frage, ob nicht alle GIST ein Metastasierungspotential besitzen. Diese Unsicherheit der Bewertung des biologischen Verhaltens der GIST zeigt sich in der aktuellen

Klassifikation. Die Bezeichnungen benigne/maligne werden durch die Einschätzung des Risikos in Bezug auf einen malignen Verlauf ersetzt. Dies erfolgt in Abhängigkeit von den histologischen Typen, der Mitosenzahl/HPF, dem c-KIT-Mutationstyps, der Tumorgrosse und dem Geschlecht (Singer S et al. 2002; Tabelle 1). Bei fortgeschrittenen GIST hängt die Prognose vom Vorhandensein eines Lokalrezidives oder von Metastasen ab. Hinsichtlich der Tumorlokalisation wird beobachtet, dass GIST des Magens (3-5:1) im Gegensatz zu denen des Ösophagus und des Kolons meist benigne in ihrem Verhalten sind.

Weitverbreitet und viel zitiert ist die Risikoklassifikation nach Fletcher. Berücksichtigt werden die zwei wichtigsten Prognosefaktoren – die Tumorgrosse und die Zahl der Mitosen (Fletcher C et al. 2002; Tabelle 2). Diese ist bezüglich des Risikos eines Rezidives innerhalb der 5-Jahresüberlebensrate aussagekräftig. Singer et al. (2002) ermittelten die wichtigsten unabhängigen Parameter rezidivfreien Überlebens bei GIST. Prognostisch ungünstig sind eine gemischte spindelzellig/epitheloide Zytomorphologie, >15 Mitosen/30 HPF, Punktmutation Exon 17, Deletion/Insertion Exon 11 und männliches Geschlecht. Gerade Patienten mit einer Deletion/Insertion des Exon 11 haben im Vergleich zu Patienten mit anderen Mutationen eine signifikant verminderte rezidivfreie Überlebenszeit. Prinzipiell jedoch gilt, dass jeder GIST als Läsion mit malignem Potential behandelt werden sollte. Denn auch morphologisch benigne erscheinende Tumoren mit niedrigen Proliferationsparameter besitzen die Fähigkeit zur Metastasierung und Rezidivbildung. Zudem weist etwa die Hälfte der Patienten mit GIST bei Diagnose bereits Fernmetastasen auf. Diese sind vorzugsweise in Leber (40 bis 56 Prozent) und Peritoneum

Prognose	Günstig	Intermediär	Ungünstig
Histologischer Typ	spindelzellig	epitheloidzellig	gemischter Typ
Mitosenzahl/HPF	< 3	> 3 - < 15	> 15
C-Kit-Mutationstyp	Missense Mutation Exon 11	Deletion, Insertion Exon 11	Mutationen Exon 9 oder 13
Tumorgrosse	< 5 cm	5 – 10 cm	> 10 cm
Geschlecht	weiblich		männlich

Tabelle 1: Primärtumorcharakteristika mit unterschiedlicher Diagnose

(11 bis 40 Prozent) lokalisiert. Lokalisationen wie Lunge und Knochen sind weitaus seltener. Sehr selten sind Metastasen in den regionären Lymphknoten. Insgesamt liegt in verschiedenen Studien das rezidivfreie Überleben bei ungefähr 50 Prozent der Patienten.

### Molekulargenetik und Imatinib Mesylat

In den gegenwärtigen Modellen kristallisieren sich folgende Hypothesen:

- Signalwege, welche durch KIT Onkoproteine aktiviert wurden, modifizieren entscheidende Aspekte des Phänotyps von GIST Zellen hinsichtlich Differenzierung, Adhäsion, apoptotischer und mitogener Aktivität,
- die durch onkogene KIT aktivierten Signalwege unterschieden sich von denen nicht neoplastischer Zellen,
- die jeweiligen durch KIT Onkoproteine aktivierten Signalwege variieren in Abhängigkeit von Ort und Art der KIT Mutationen von GIST zu GIST,
- entscheidende klinisch-pathologische und biologische Parameter wie die apoptotische und mitogene Aktivität, das Metastasierungspotential und die Reaktion auf STI-571 werden durch die Sequenz und Struktur von KIT beeinflusst (Heinrich M et al. 2002).

KIT Onkoproteine werden früh in der Tumorigenese nachgewiesen. Bei metastasierten GIST war dies nach fehlendem therapeutischen Erfolg mit Chemo- und Radiotherapie der erfolgversprechende Therapieansatz. Die Therapie mit KIT Kinase Inhibitor Imatinib Mesylat (STI571, Gleevec®) ist sowohl in GIST mit KIT, als auch mit PDGFRA Mutationen effizient (Duffaud F, Blay J 2003). Imatinib Mesylat ist zur Behandlung der CML entwickelt worden. Die Wirkung ist durch eine selektive Blockade der Aktivität der PDGFR, ABL und KIT Rezeptor Tyrosinkinase bedingt. Dabei kommt es zu einer kompetitiven Bindung der Adenosin-triphosphat-Bindungsstelle der katalytischen Domäne.

GIST können jedoch Resistenzen gegen Imatinib entwickeln. Solche Resistenzen entwickeln sich vermutlich aufgrund neu erworbener Mutationen des KIT-Onkoproteins. Ebenso denkbar wären zugrundeliegende erworbene Mutationen anderer Proteine in der noch wenig bekannten onkogenen KIT Signaltransduktion (Sattler M et al. 2004). Hier bieten sich möglicherweise zusätzliche therapeutische Angriffspunkte.

Neben onkogenen KIT Mutationen in Exon 9 und 11, welche für extra- oder intrazelluläre juxtamembranöse Regionen kodieren, sind Mutationen in Exon 13 oder 17, welche für Teile der Kinasedomäne kodieren sehr viel seltener. Der phosphorylierte KIT Rezeptor stimuliert intrazelluläre Signalwege, wie zum Beispiel RAS/RAF/MAPK und PI3-K/AKT, welche Zellproliferation, Adhäsion, Apoptose und Differenzierung kontrollieren (Duensing A et al. 2004).

Ungeachtet des genomischen Mechanismus der Aktivierung zeigt sich in den meisten GIST eine Tyrosinphosphorylierung.

### Zytogenetik

Das zytogenetische Profil von GIST unterscheidet sich deutlich von dem der Leiomyome und Leiomyosarkome. GIST zeichnen sich durch Monosomien der Chromosomen 14 und 22 oder durch eine Deletion von 1p (Chen Y et al. 2004). Da jedoch nur eine kleine Zahl der neoplastischen Zellen eines GIST diese zytogenetischen Aberrationen zeigen, könnte dies ebenso als eine nach onkogener KIT-Mutation sekundär erworbene Veränderung gesehen werden. Darüberhinaus besitzen manche GIST aktivierende KIT-Mutationen, ohne dass eine zytogenetische Aberration vorliegt. Möglich wäre demnach, dass KIT-Punktmutationen den neoplastischen Prozess in vielen GIST initiieren. Zytogenetische

Aberrationen hingegen könnten für die biologische und klinische Progression eine entscheidende Rolle spielen. So ist es nicht verwunderlich, dass „benigne“ GIST oft einen normalen Karyotyp oder einen isolierten Verlust des Chromosoms 14 aufweisen. In „Borderline“ GIST hingegen finden sich neben dem Verlust des Chromosoms 14 oft begleitend der Verlust von 1p, 9p, 11p oder 22q. „Maligne“ GIST besitzen mindestens 3 der genannten chromosomalen Deletionen. Daraus folgerten Heinrich et al. in Anlehnung an die zusätzlichen zytogenetischen Veränderungen in CML, dass pathogenetische Mechanismen einer klinischen Progression zugrunde liegen. Insgesamt zeigen GIST jedoch bei weitem nicht ein solch komplexes Muster chromosomaler Veränderungen wie sie in den differentialdiagnostischen Tumoren vorliegen.

### Peptidrezeptoren – ein neuer therapeutischer Ansatz

Wegweisend bezüglich neuer therapeutischer Ansätze ist der Nachweis einer Expression von Peptidrezeptoren in GIST (Reubig J et al. 2004). Bombesin-Rezeptoren (BB2-Subtyp, Gastrin-releasing peptid), Cholecystokinin-2-Rezeptoren, vasoaktive intestinale Peptid-Subtyp-2-Rezeptoren zeigen eine sehr hohe Inzidenz in GIST. Die Rezeptorexpression korreliert nicht mit einem der anderen Tumorcharakteristika. Dies ermöglicht nicht nur die Verwendung radiomarkierter Analoga von Bombesin, vasoaktivem intestinale Peptid oder Cholecystokinin zur Lokalisation der GIST mittels Szintigrafie, sondern eröffnet alternativ eine mögliche gezielte Radiotherapie. Gerade für Imatinib Mesylat resistente GIST muss sich in den nächsten Jahren zeigen, ob dies diagnostisch und therapeutisch eine Alternative zur Therapie mit Imatinib Mesylat werden kann.

Risikogruppe	Tumorgröße	Anzahl Mitosen
Sehr niedriges Risiko	< 2 cm	< 5/50 HPF
Niedriges Risiko	2 - 5 cm	< 5/50 HPF
Intermediäres Risiko	< 5 cm 5 - 10 cm	6 - 10/50 HPF < 5/50 HPF
Hohes Risiko	> 5 cm > 10 cm jede Größe	> 5/50 HPF jede Zahl > 10/50 HPF

Tabelle 2: Risikoklassifikation nach Fletcher 2002

Korrespondenzführende Anschrift:  
Tanja Gradištanac  
Institut für Pathologie  
der Universität Leipzig  
Liebigstraße 26  
04103 Leipzig  
Tel: 0341 97 -15034  
Fax: 0341 97 - 15009  
E-Mail: tanja.gradistanac@medizin.uni-leipzig.de