

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Langzeitüberleben von Patienten mit
gastrointestinalen Stromatumoren**

—

**Risikofaktoren und Prognose des
Göttinger Kollektivs**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Onno Krüsmann

aus

Aurich

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in PD Dr. Silke Cameron

Ko-Referent/in: PD Dr. Thilo Sprenger

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 10.10.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Langzeitüberleben von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren – Risikofaktoren und Prognose des Göttinger Kollektivs" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Gastrointestinale Stromatumoren.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.2.1 Inzidenz	1
1.2.2 Organverteilung.....	2
1.3 Pathologie.....	2
1.4 Klassifikation.....	4
1.4.1 Die Fletcher-Klassifikation.....	4
1.4.2 Die Miettinen-Klassifikation.....	4
1.4.3 Die TNM/UICC-Klassifikation	5
1.5 Klinik.....	5
1.6 Diagnostik.....	6
1.7 Therapie und Prognose	6
1.7.1 Zielgerichtete Therapie mit Imatinib (Glivec®).....	6
1.7.2 Therapieempfehlung.....	7
1.7.3 Prognose.....	8
1.8 Fragestellung	8
2 Material und Methoden.....	9
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	9
2.2 Datenbankparameter	9
2.3 Darstellung der Parameter	11
2.4 Ethikvotum	12
2.5 Statistische Methoden.....	12
3 Ergebnisse	13
3.1 Patientenkollektiv.....	13
3.2 Histopathologie und Klassifikationssysteme	15
3.2.1 Verteilung der GIST-Lokalisation.....	15
3.2.2 Verteilung der Histologie.....	15
3.2.3 Pathologie - Klassifikationen, Metastasierung und Mutationsanalyse	17
3.2.3.1 Einordnung in die Klassifikationssysteme	17

3.2.3.2	Zusammenhang Klassifikation und Metastase	19
3.2.3.3	Mutationsanalyse	20
3.3	Datenanalyse	21
3.3.1	Zusammenhang Histologie/Mutation	21
3.3.2	Zusammenhang Lokalisation/Mutation.....	21
3.3.3	Zusammenhang Lokalisation/Primarius-Größe.....	22
3.3.4	Zusammenhang Lokalisation gepaart mit der Histologie und Primarius-Größe.....	22
3.3.5	Zusammenhang Mitosezahl/Primarius-Größe	23
3.3.6	Zusammenhang M-Status/Primarius-Größe.....	23
3.3.7	Zusammenhang Ausdehnung/ <i>Ki67</i> -Proliferationsindex.....	23
3.3.8	Zusammenhang Ausdehnung/Mitosen pro 50HPF	24
3.3.9	Zweitmalignome.....	25
3.4	Überlebenszeitanalysen.....	26
3.4.1	Gesamt- und progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs.....	26
3.4.2	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Geschlecht.....	28
3.4.3	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Lokalisation des GIST.....	29
3.4.4	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Mitosezahl.....	30
3.4.5	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach der Fletcher-Klassifikation.....	31
3.4.6	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach der Miettinen-Klassifikation	32
3.4.7	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach der TNM/UICC-Klassifikation	33
3.4.8	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach T-Stadium (TNM/UICC)	34
3.4.9	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Ausdehnung.....	35
3.4.10	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach <i>KIT</i> -Exon 11-Mutation.....	36
3.4.11	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach <i>KIT</i> -Exon 11-/ <i>PDGFRα</i> -Exon 18-Mutation.....	38
3.4.12	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Organ der Metastasen-Erstmanifestation	39
3.4.13	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Resektionsstatus des GIST.....	40
3.4.14	Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Zweitmalignom.....	41
3.5	Korrelation und Cox-Regression.....	42
3.5.1	Korrelation von Stress (psychisch/physisch) mit dem Alter der ED.....	42
3.5.2	Korrelation der Tumorgöße mit der Mitose- und Proliferationsaktivität.....	42
3.5.3	Metastasierungsrisiko nach Mutationsgen.....	43
3.5.4	Auftreten einer Metastase entsprechend der GIST-Ausdehnung.....	43
3.5.5	Metastasierungsrisiko bei Serosaperforation und lokal fortgeschrittenem GIST	43
3.5.6	Peritoneales Metastasierungsrisiko entsprechend der GIST-Ausdehnung.....	44
3.5.7	Gemeinsame Kennzeichnung einer Tumorruptur und GIST-Ausdehnung	44
3.6	Imatinib.....	46
3.6.1	Einnahme von Imatinib aller 96 Patienten.....	46

3.6.2	Progressionsfreies Überleben ohne M1	46
3.6.3	Gesamtüberleben nach adjuvanter und primär palliativer Therapie	47
3.6.4	Betrachtung der adjuvanten Gruppe	48
3.6.5	Adjuvante Gruppe mit Metastasen im Verlauf	49
4	Diskussion	50
4.1	Methodendiskussion und Limitation der Studie	50
4.2	Diskussion allgemeiner Ergebnisse	51
4.2.1	Epidemiologie und Verteilungsstatistik	51
4.2.2	Lokalisation und Metastasierungsrisiko	51
4.3	Klassifikationen	52
4.3.1	Die Mietinen- und TNM/UICC-Klassifikation	52
4.4	Prognostische Faktoren	54
4.5	Therapie	56
4.5.1	Gesamt- und progressionsfreies Überleben adjuvant nachbehandelter Patienten	56
4.5.2	Einfluss einer Therapieunterbrechung auf das progressionsfreie Überleben	57
4.6	Zweitmalignome	57
4.7	Ausblick	58
5	Zusammenfassung	60
6	Anhang	62
6.1	Fragebogen	62
7	Literaturverzeichnis	63
7.1	Internetquellen	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>KIT</i> und <i>PDGFR4</i> -Rezeptor	3
Abbildung 2: GIST im Magen - Endoskopie.....	6
Abbildung 3: GIST im Magen - Endosonographie	6
Abbildung 4: GIST im Duodenum - Endoskopie	6
Abbildung 5: GIST im Duodenum - Endosonographie.....	6
Abbildung 6: Verteilung der GIST, n=177	15
Abbildung 7: GIST-Lokalisation gruppiert nach Histologie, n=153	16
Abbildung 8: Magen-GIST (Originalvergrößerung 100x), spindelzellige Zellformation.....	16
Abbildung 9: Dünndarm-GIST (Originalvergrößerung 100x), spindelzellige Zellformation	17
Abbildung 10: Häufigkeit Metastasen in der Fletcher-Klassifikation, n=167	19
Abbildung 11: Häufigkeit Metastasen in der Miettinen-Klassifikation, n=167	19
Abbildung 12: Häufigkeit Metastasen in der TNM/UICC-Klassifikation, n=170.....	19
Abbildung 13: Verteilung der Histologie nach Mutationsgen <i>c-KIT</i> , n=134	21
Abbildung 14: Verteilung der Histologie nach Mutationsgen <i>PDGFR4</i> , n=116.....	21
Abbildung 15: Lokalisation/ <i>KIT</i> -Exon 11, n=154	21
Abbildung 16: Lokalisation/ <i>PDGFR4</i> -Exon 18, n=132	21
Abbildung 17: Zusammenhang Lokalisation und Primarius-Größe, n=176.....	22
Abbildung 18: Größe des GIST nach Lokalisation gruppiert mit der Histologie, n=132.....	22
Abbildung 19: Größe des GIST nach Mitosen/50HPF, n=164	23
Abbildung 20: Größe des GIST nach M-Status, n=176	23
Abbildung 21: Tumorausdehnung und Proliferationsindex <i>Ki67</i> , n=144.....	24
Abbildung 22: Tumorausdehnung und Mitosen/50HPF, n=137	24
Abbildung 23: Darstellung der Zweitmalignome, n=35	25
Abbildung 24: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs, n=177.....	26
Abbildung 25: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ohne M1, n=153.....	26
Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben des Patientenkollektivs, n=177	27
Abbildung 27: Progressionsfreies Überleben des Patientenkollektivs ohne M1, n=153.....	27
Abbildung 28: Gesamtüberleben aller Patienten nach Geschlecht, n=177	28
Abbildung 29: Progressionsfreies Überleben nach Geschlecht ohne M1, n=153.....	28
Abbildung 30: Gesamtüberleben nach Lokalisation des GIST, n=177.....	29
Abbildung 31: Progressionsfreies Überleben nach Lokalisation ohne M1, n=153	29
Abbildung 32: Gesamtüberleben nach Anzahl der Mitosen, n=164.....	30
Abbildung 33: Progressionsfreies Überleben nach Anzahl der Mitosen ohne M1, n=145.....	30
Abbildung 34: Gesamtüberleben nach der Fletcher-Klassifikation (2002), n=167	31
Abbildung 35: Progressionsfreies Überleben nach der Fletcher-Klassifikation (2002) ohne M1, n=147.....	31
Abbildung 36: Gesamtüberleben nach der Miettinen-Klassifikation (2006), n=167.....	32
Abbildung 37: Progressionsfreies Überleben nach der Miettinen-Klassifikation (2006) ohne M1, n=147	32
Abbildung 38: Gesamtüberleben nach der TNM/UICC-Klassifikation (2010), n=170	33
Abbildung 39: Progressionsfreies Überleben nach der TNM/UICC-Klassifikation (2010) ohne M1, n=146	33
Abbildung 40: Gesamtüberleben nach Größe des GIST, n=176.....	34

Abbildung 41: Progressionsfreies Überleben nach Größe des GIST ohne M1, n=153.....	35
Abbildung 42: Gesamtüberleben nach Ausdehnung des GIST, n=160.....	35
Abbildung 43: Progressionsfreies Überleben nach Ausdehnung des GIST ohne M1, n=142.....	36
Abbildung 44: Gesamtüberleben nach <i>KIT</i> -Exon 11-Mutation, n=154.....	37
Abbildung 45: Progressionsfreies Überleben nach <i>KIT</i> -Exon 11-Mutation ohne M1, n=131.....	37
Abbildung 46: Gesamtüberleben nach <i>KIT</i> -Exon 11- und <i>PDGFRA</i> -Exon 18-Mutation, n=126.....	38
Abbildung 47: Progressionsfreies Überleben nach <i>KIT</i> -Exon 11- und <i>PDGFRA</i> -Exon 18- Mutation ohne M1, n=106.....	38
Abbildung 48: Gesamtüberleben abhängig vom Organ der Erstmetastasierung, n=54.....	39
Abbildung 49: Progressionsfreies Überleben abhängig vom Organ der Erstmetastasierung ohne M1, n=30.....	39
Abbildung 50: Gesamtüberleben nach Resektionsrand R0/R1, n=165.....	40
Abbildung 51: Progressionsfreies Überleben nach Resektionsrand ohne M1 und R2, n=147.....	40
Abbildung 52: Gesamtüberleben bei Vorhandensein eines Zweitmalignoms, n=173.....	41
Abbildung 53: Progressionsfreies Überleben bei Vorhandensein eines Zweitmalignoms ohne M1, n=150.....	41
Abbildung 54: Korrelation des subjektiven Alltagsstresses mit dem Alter der ED (psychisch), n=65.....	42
Abbildung 55: Korrelation des subjektiven Alltagsstresses mit dem Alter der ED (physisch), n=65.....	42
Abbildung 56: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST ohne Tumorroptur, n=142.....	45
Abbildung 57: Progressionsfreies Überleben aller mit Imatinib behandelten Patienten ohne M1, n=151.....	47
Abbildung 58: Gesamtüberleben der Patienten mit adjuvant und primär palliativer Imatinib- Einnahme, n=77.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Organverteilung der GIST.....	2
Tabelle 2: Die Fletcher-Klassifikation.....	4
Tabelle 3: Die Miittinen-Klassifikation	4
Tabelle 4: Die TNM/UICC-Klassifikation	5
Tabelle 5: Patientencharakteristika.....	14
Tabelle 6: Metastasierungsverhalten der GIST.....	14
Tabelle 7: Verteilung des Kollektivs nach der Fletcher- und Miittinen-Klassifikation	17
Tabelle 8: Verteilung des Kollektivs nach der TNM/UICC-Klassifikation.....	18
Tabelle 9: Tumorcharakteristika.....	18
Tabelle 10: Mutationsanalyse.....	20
Tabelle 11: Korrelationstabelle Tumorgröße und mitotische Aktivität.....	42
Tabelle 12: Cox-Regression - Risiko bei vorhandener <i>KIT</i> -Exon 11- oder <i>PDGFR4</i> -Exon 18- Mutation auf verfrühte Metastasierung.....	43
Tabelle 13: Kreuztabelle zur Darstellung des Auftretens einer Metastase, abhängig vom Vorhandensein einer Serosaperforation oder eines lokal fortgeschrittenen Tumors	43
Tabelle 14: Cox-Regression - Risiko allgemein bei Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST eine Metastase zu entwickeln	43
Tabelle 15: Cox-Regression - Risiko bei bekannter Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST, speziell eine Peritoneumsmetastase zu entwickeln.....	44
Tabelle 16: Kreuztabelle Vorliegen einer Serosaperforation, eines lokal fortgeschrittenen Tumors oder einer Tumorrupur	44
Tabelle 17: Cox-Regression - Risiko allgemein, bei bekannter Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST ohne Tumorrupur eine Metastase zu entwickeln	45
Tabelle 18: Cox-Regression - Risiko allgemein, bei vorliegender Tumorrupur eine Metastase zu entwickeln.....	45
Tabelle 19: Einnahme Imatinib aller Patienten.....	46
Tabelle 20: Jahresverteilung Imatinib-Einnahme	46
Tabelle 21: Nachbeobachtung der adjuvant behandelten Gruppe.....	48
Tabelle 22: Patientensubgruppe mit Metastasen bei vorausgegangener adjuvanter Therapie	49
Tabelle 23: Übersicht der Überlebensraten der Klassifikationen im Vergleich.....	52

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>analysis of variance</i>
ED	Erstdiagnose
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HPF	<i>high power fields</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Proliferationsmarker
KIT	KIT-Tyrosinkinase
M1	Fernmetastasierter GIST bei Erstdiagnose
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
PDGFRA	<i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i>
PFS	<i>progression free survival</i> , Progressionsfreies Überleben
R-Status	Resektionsstatus des OP-Präparates
R0	Resektionsrand ohne mikroskopischen Tumornachweis
R1	Resektionsrand mit mikroskopischem Tumornachweis
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TNM	TNM-Klassifikation maligner Tumoren
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VOP	Vor OP

1 Einleitung

1.1 Gastrointestinale Stromatumoren

Bereits 1983 wurde die Bezeichnung des *gastric stromal tumor* von Mazur und Clark erstmals und mit dem Ausblick verwendet, dass der Begriff für den gesamten gastrointestinalen Trakt in Zukunft von Bedeutung sein könnte (Mazur und Clark 1983). Es fehlte an sensitiven Markern, welche den GIST als eigenständigen Tumor identifizieren konnten. So wurde bspw. mittels Färbung von CD34, einem Oberflächenprotein, versucht, den neuartigen mesenchymalen Tumor zu diagnostizieren (Miettinen et al. 1995), jedoch war dessen Aussagekraft durch seine Expression auch in anderen Tumoren begrenzt. Bis zu 85% der Magen-GIST und 50% der intestinalen GIST exprimieren dieses Protein (Miettinen und Lasota 2006a). Ende der 90er Jahre wurde gezeigt, dass der GIST Ähnlichkeiten zu den Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltraktes von Cajal zeigt (Kindblom et al. 1998). Diese Zellen sind mesenchymalen Ursprungs (Young et al. 1996) und um den Auerbach-Plexus der Muscularis propria organisiert (Agaimy und Wunsch 2006). Zuvor konnte dargestellt werden, dass die Cajal-Zellen die Rezeptortyrosinkinase *KIT* exprimieren (Huizinga et al. 1995) und dass die Expression von *KIT* eine Rolle in der Ausdifferenzierung der Cajal-Zellen spielt (Klüppel et al. 1998). Mit der Identifizierung von aktivierenden Mutationen in kodierenden Bereichen des Protoonkogens *KIT* fand der GIST als eigenständige Entität allgemeine Verwendung (Hirota et al. 1998). *KIT*-negative GIST exprimieren einen Subtyp dieses Rezeptors, den *PDGFR α* -Rezeptor (Medeiros et al. 2004). Dieser ist mit 3-5% jedoch selten mutiert (DeMatteo et al. 2009). Nach wie vor ist der immunhistochemische Nachweis von *KIT* diagnostisches Hauptkriterium zur Diagnosestellung eines gastrointestinalen Stromatumors (Miettinen und Lasota 2006a).

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Inzidenz

Gastrointestinale Stromatumoren sind mit 0,1-3% aller malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes selten (Raut et al. 2007), jedoch sind sie die häufigsten mesenchymalen Tumoren (Rubin et al. 2007). Die Inzidenz variiert zwischen 10-15/1.000.000 (Søreide et al. 2016), bzw. 10-20/1.000.000 (Stamatakis et al. 2009). Diese Angabe stimmt beispielsweise

mit 14,5/1.000.000 (Nilsson et al. 2005) überein. Die Inzidenz scheint jedoch unterschätzt zu werden (Goettsch et al. 2005). Der Altersmedian liegt zwischen 55-65 Jahren (Miettinen und Lasota 2003; Miettinen und Lasota 2006a). Männer sind mit 55% etwas häufiger betroffen (Tan et al. 2012). Sogenannte mikroskopische oder auch GIST-Tumorlets werden in 10-33% des oberen Magenanteils bzw. des ösophagogastralen Übergangs ab dem 50. Lebensjahr gefunden, ohne dass sie klinisch apparent sind. Sie zeigen in etwa 50% der Fälle Mutationen, hauptsächlich im Exon 11 von *KIT*, welche auch bei den klinisch relevanten sporadischen GIST auftritt (Kawanowa et al. 2006; Abraham et al. 2007; Agaimy et al. 2007).

1.2.2 Organverteilung

Prinzipiell kann der GIST im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten, wobei das mehrheitliche Auftreten zwischen 60-70% im Magen dominiert, gefolgt von Dünndarm und Kolon/Rektum. Am seltensten sind hier die Ösophagus-GIST mit 2-3% bzw. <1% zu nennen (Lott et al. 2015).

Tabelle 1. Organverteilung der GIST (nach Miettinen und Lasota 2003)

Organ	Verteilung, [%]
Ösophagus	2-3
Magen	60-70
Dünndarm	25-35
Kolon/Rektum	5

1.3 Pathologie

Im histologischen Schnittpräparat stellen sich die GIST überwiegend spindelzellig (60-70%), epitheloid (20-30%) oder gemischt konfiguriert dar (Miettinen und Lasota 2003; Fletcher et al. 2002). Bei der histologischen Begutachtung zeigt sich, dass GIST mit primärer Mutation im *PDGFRA*-Gen vermehrt epitheloidzellig und jene mit Mutationen im *KIT*-Gen eher spindelzellig konfiguriert sind (Haller 2010). In der Immunhistochemie exprimieren bis zu 95% der GIST an ihrer Oberfläche die *KIT*-Rezeptortyrosinkinase (Corless und Heinrich 2008). Die meisten *PDGFRA*-Mutationen finden sich in Magen-GIST und sind eher epitheloidzellig bei weniger aggressivem Gesamtverlauf (Laurini und Carter 2010). Beiden Rezeptorvarianten sind ihre ligandenunabhängigen *gain-of-function*-Mutationen gemein (Corless et al. 2005). Bei Mutationen, welche zu eben dieser Autonomie des Rezeptors führen, kommt es zu einer vermehrten Proliferation der Zelle (Heinrich et al. 2002). Mutationen in einem der beiden Gene werden allgemein als „Treibermutation“ für die Entwicklung eines GIST angesehen

(Joensuu et al. 2012b). Allerdings ist *PDGFRA* als Marker bei fehlender Mutation in *KIT* fraglich, da auch *PDGFRA*-positive GIST vereinzelt *KIT* exprimieren (Lasota et al. 2004). 10-15% der GIST weisen keine Mutation in den genannten Rezeptortyrosinkinasen auf und werden als Wildtyp-GIST bezeichnet (Demetri et al. 2010). Interessanterweise lassen sich schon in mikroskopischen GIST (<1 cm) Mutationen in den genannten Onkogenen nachweisen (Agaimy et al. 2007).

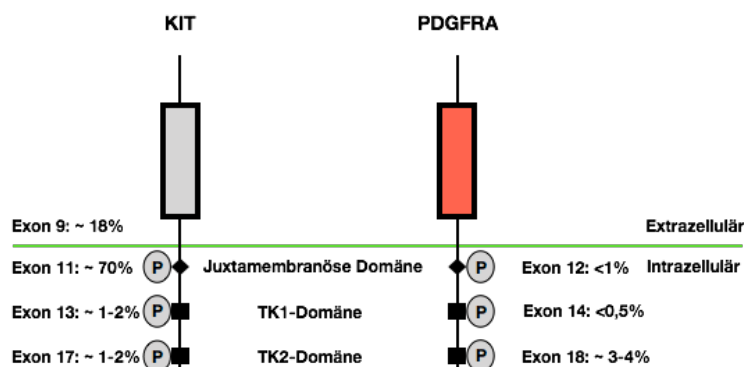


Abbildung 1. *KIT* und *PDGFRA*-Rezeptor (schematisch). Der *KIT*-Tyrosinkinase-Rezeptor zeigt eine extrazelluläre Domäne (Exon 9), an welche Liganden binden können. Die juxtamembranöse (regulatorische) Domäne (Exon 11). TK1-Domäne (enzymatisch, Exon 13) mit ATP-Bindungsstelle, TK2-Domäne (enzymatisch, Exon 17) mit Aktivierungsloop (modifiziert nach Heinrich et al. 2002; Heinrich et al. 2003; Tan et al. 2012).

Ein zusätzlicher, modernerer Marker, welcher unabhängig von der Expression von *KIT* oder *PDGFRA* untersucht wird, ist „discovered on GIST 1“ (DOG-1). Es konnte gezeigt werden, dass dieser Marker positiv bei *PDGFRA*-mutierten GIST bei fehlendem Nachweis von *KIT* war (West et al. 2004). Er wird bei ca. 95% der GIST exprimiert (Miettinen et al. 2009). Weiteres Interesse gilt dem nukleären Protein und etabliertem Proliferationsmarker *Ki67* (Schluter et al. 1993), dessen Bedeutung für das Patientenkollektiv in dieser Arbeit geprüft wurde. Ebenfalls wurde die Angabe des Pathologen untersucht, ob der GIST bereits die ihn überziehende Serosa infiltrierte bzw. die Serosa eine Perforation aufwies. Es wird allgemein empfohlen, dass diese Angabe beim GIST gemacht wird (Agaimy et al. 2015), obschon es noch nicht gängig ist, diesen Befund seitens des Pathologen zu erheben und er noch nicht Einzug in die Klassifikationen erhalten hat.

1.4 Klassifikation

1.4.1 Die Fletcher-Klassifikation

Nachdem der GIST als eigene Entität beschrieben worden war, bedurfte es einheitlicher Klassifikationen zur Bestimmung des Progressionsrisikos. Hierfür wurden Tumorgröße und Anzahl an Mitosefiguren definiert (Fletcher et al. 2002).

Tabelle 2. Empfohlene Risikoeinteilung zur Einschätzung aggressiven Wachstumsverhaltens gastrointestinaler Stromatumoren (modifiziert nach Fletcher et al. 2002)

	Tumorgröße	Mitosen/50HPF
Sehr niedriges Risiko	<2 cm	<5/50 HPF
Niedriges Risiko	2-5 cm	<5/50 HPF
Intermediäres Risiko	<5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	<5/50 HPF
Hohes Risiko	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Jede Mitoserate
	Jede Größe	>10/50 HPF

1.4.2 Die Miettinen-Klassifikation

Im weiteren Verlauf setzte sich zunehmend jene Risikoklassifikation durch, welche neben den nach Fletcher et al. genannten Kriterien zusätzlich die Lokalisation des GIST berücksichtigte und zusätzlich ein prozentuales Risiko in den einzelnen Subgruppen definierte (Miettinen und Lasota 2006a).

Tabelle 3. Prognose zum Tumorprogress bei gastrointestinalen Stromatumoren anhand von Langzeitverläufen von 1684 Patienten des Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) vor der Gabe von Imatinib**

a. jeweils zwei kombinierte Gruppen aufgrund geringer Fallzahl

b. zu wenig Fälle. *HPF*: hochauflösendes Gesichtsfeld

** Signifikant schlechtere Prognose in intestinalen GIST (modifiziert nach Agaimy und Schneider-Stock 2010; Miettinen und Lasota 2006; Miettinen et al. 2005)

Tumorparameter		Risiko des malignen Progressionspotentials, %			
Tumorgröße	Mitosen/50 HPF	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
≤2 cm	≤5	Kein Risiko (0)	Kein Risiko (0)	Kein Risiko (0)	Kein Risiko (0)
>2 bis ≤5 cm	≤5	Sehr niedrig (1,9)	Niedrig (8,3)	Niedrig (4,3)	Niedrig (8,5)
>5 bis ≤10 cm	≤5	Niedrig (3,6)	Hoch (34) ^a	Intermediär (24)	Hoch (57) ^a
>10 cm	≤5	Intermediär (12)	Hoch (34) ^a	Hoch (54)	Hoch (57) ^a
≤2 cm	>5	0 ^b	Keine Fälle	Hoch ^b (50)	Hoch (54)
>2 bis ≤5 cm	>5	Intermediär (16)	Hoch (50)	Hoch (73)	Hoch (52)
>5 bis ≤10 cm	>5	Hoch (55)	Hoch (86) ^a	Hoch (85)	Hoch (71) ^a
>10 cm	>5	Hoch (86)	Hoch (86) ^a	Hoch (90)	Hoch (71) ^a

1.4.3 Die TNM/UICC-Klassifikation

Während innerhalb der Miettinen-Klassifikation zwischen mehreren verschiedenen Organ-systemen unterschieden und ein prozentuales Progressionsrisiko angegeben wird, bezieht sich die TNM/UICC-Klassifikation lediglich auf die Unterscheidung der Lokalisation von gastral und nicht gastral. Besonderes Merkmal sporadischer GIST in der TNM/UICC-Klassifikation ist weiter, dass zwar der Lymphknotenstatus angeführt wird, jedoch Lymphknotenmetastasen zu vernachlässigen sind (Hohenberger und Wardelmann 2006). Die TNM/UICC-Klassifikation ist für die Entscheidung zur adjuvanten Therapie, wie sie z. B. beim Hochrisiko-GIST der Miettinen-Klassifikation gegeben ist, noch nicht ausreichend validiert.

Tabelle 4. Die TNM/UICC-Klassifikation

T1 ≤2 cm; T2 >2–5 cm; T3 >5–10 cm; T4 >10 cm; Mitoserate: niedrig ≤5 Mitosen, hoch >5 Mitosen in 5 mm² (modifiziert nach Sobin et al. 2010, Agaimy et al. 2015)

Magen/gastral		Mitoserate	N	M	Dünndarm/(nicht gastral)	
Stadium IA	T1, T2	Niedrig	N0	M0	T1, T2	Stadium I
Stadium IB	T3	Niedrig	N0	M0	T3	Stadium II
Stadium II	T1, T2	Hoch	N0	M0	T1	Stadium IIIA
	T4	Niedrig	N0	M0	T4	Stadium IIIB
Stadium IIIA	T3	Hoch	N0			
Stadium IIIB	T4	Hoch	N0			
Stadium IV	Jedes T	Jede	N1	M0	Jedes T	Stadium IV
	Jedes T	Jede	Jedes N	M1	Jedes T	

Allen Klassifikationen gemein ist das Fehlen weiterer prognostisch relevanter Risikofaktoren, wie einer Tumorrupur oder einer Serosaperforation (Agaimy 2010; Agaimy 2013).

1.5 Klinik

Während kleine GIST (<2 cm) eher Zufallsbefunde darstellen, wird der GIST durch gastro-intestinale Blutungen und abdominelle Schmerzen oder durch eine chronische Anämie apparent. Lediglich 70% der Patienten präsentieren sich mit einer klinischen Symptomatik, 20% verbleiben asymptomatisch, und bei den verbleibenden 10% erfolgt die Diagnose im Rahmen der Autopsie (Stamatakos et al. 2009). Ferner kann sich der GIST auch sehr unspezifisch durch Blähungen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit oder Schmerzen im Becken präsentieren, wobei eine klinische Symptomatik bei größeren GIST erst ab 6 cm zu erwarten ist (Tan et al. 2012; Laperouse et al. 2008).

1.6 Diagnostik

Bei Verdacht auf einen GIST wird zunächst eine reguläre Abdomensonographie durchgeführt und dann endoskopisch und endosonographisch erweiternd dargestellt. Der GIST präsentiert sich als submuköse Raumforderung, deren Tiefenausdehnung mittels Endosonographie objektiviert werden kann. Anschließend wird bspw. durch eine Knopflochbiopsie mit Nadelmesser-Inzision, oder durch endosonographische Punktion Gewebe zur weiterführenden histopathologischen Diagnostik gewonnen (Cameron 2015; Häfner 2009).

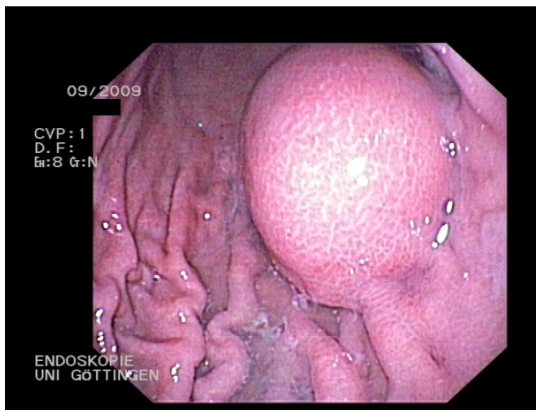


Abbildung 2. GIST im Magen – Endoskopie



Abbildung 3. GIST im Magen – Endosonographie

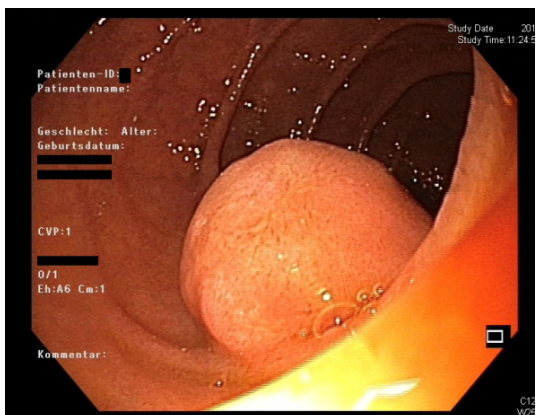


Abbildung 4. GIST im Duodenum – Endoskopie

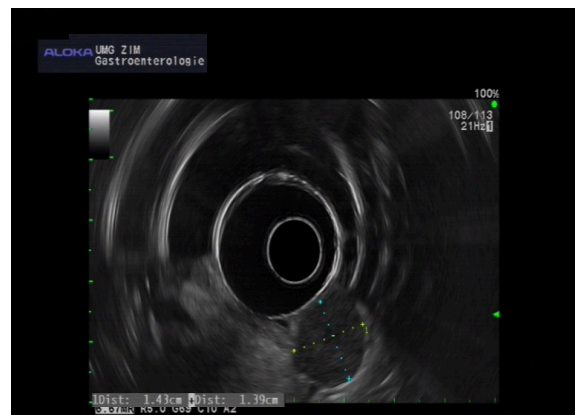


Abbildung 5. GIST im Duodenum – Endosonographie

1.7 Therapie und Prognose

1.7.1 Zielgerichtete Therapie mit Imatinib (Glivec®)

2001 wurde gezeigt, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Therapie wirksam sind. Damit begann die Ära der Therapie mit sog. kleinen Molekülen bei soliden Tumoren. Der Wirkstoff Imatinib (Glivec®, Novartis) ist imstande, die ligandenunabhängige Phosphorylierung des Tyrosinkinaserzeptors zu blockieren, damit die Zellproliferation herabzusetzen und schließlich die Apoptose einzuleiten (Demetri 2001). Ein im selben Jahr publizierter *case report* zeigte

bei einer 50-jährigen Patientin mit nicht resezierbarem und bereits metastasiertem GIST ein enormes Ansprechen auf Imatinib nach erfolgloser konventioneller Chemotherapie. Binnen eines Monats nach Beginn der Einnahme reduzierte sich das Tumolvolumen um mehr als 50% und diverse Metastasen bildeten sich entweder vollständig zurück oder ließen sich in der Computertomographie zunehmend hypodens darstellen (Joensuu et al. 2001).

1.7.2 Therapieempfehlung

Die chirurgische Resektion eines GIST und die anschließende adjuvante Behandlung mit Imatinib sind nach wie vor die tragenden Säulen in der Therapie (DeMatteo et al. 2009; Rutkowski et al. 2007; Blackstein et al. 2006; Hohenberger und Wardelmann 2006). Eine R0-Resektion sollte stets angestrebt werden (Cameron 2015; Demetri et al. 2010). Die Chirurgie alleine reicht jedoch nicht aus, da sich in bis zu 50% der Fälle ein Wiederauftreten der Erkrankung zeigte (DeMatteo et al. 2009). GIST sprechen auf eine konventionelle Chemotherapie schlecht an (Patil und Rubin 2011), sodass die gängige Standardtherapie eines Hochrisiko-GIST die primäre Operation und anschließend eine dreijährige adjuvante Gabe von Imatinib mit einer Tagesdosis von 400 mg/d darstellt (Joensuu et al. 2016; Joensuu et al. 2012a; von Mehren und Joensuu 2017). Somit bestätigte sich die Überlegenheit der dreijährigen- gegenüber der einjährigen Gabe von Imatinib, wie sie vorher beschrieben war (Casali et al. 2013; DeMatteo et al. 2013). Die neoadjuvante Gabe von Imatinib sollte zur Verbesserung der Operabilität durch Verkleinerung des GIST in Betracht gezogen werden, um dem Patienten eine weniger ausgedehnte Operation zu ermöglichen (von Mehren und Joensuu 2017). Es bestätigte sich, dass Patienten mit *KIT*-Mutation im Exon 11 von der dreijährigen Gabe mit Imatinib im Gesamtüberleben profitierten (Joensuu et al. 2017). 80% der Mutationen in GIST befinden sich im Protoonkogen *KIT*, wobei hiervon rund 90% im Exon 11 und 8-10% im Exon 9 zu finden sind. Primäre Mutationen in Exon 13 und Exon 17 sind wesentlich seltener (Lasota und Miettinen 2006). Patienten mit Mutation im Exon 9, welche vermehrt im Dünndarm zu finden ist, sprechen besser auf eine erhöhte Tagesdosis von 800 mg/d Imatinib an (Verweij et al. 2004). Exon 13- und Exon 17-Mutationen zeigen eine gesteigerte primäre Resistenz gegen Imatinib (Sciot und Debiec-Rychter 2006). GIST mit Mutationen im *PDGFRA*-Gen weisen, verglichen mit Mutationen im *KIT*-Gen, einen vermehrt indolenten Verlauf auf. Mutationen im *PDGFRA*-Gen befinden sich zu 80% im Exon 18 und sind in der Regel resistent gegen eine Behandlung mit Imatinib (Miettinen und Lasota 2006b). In den letzten Jahren ist eine zunehmende Resistenz bereits metastasierter GIST gegenüber Imatinib zu verzeichnen, welche sich hauptsächlich durch sekundäre Mutation, beispielsweise in Exon 13, 14, 17 und 18 des *KIT*-Gens darstellt und eine erweiterte Therapie mit bspw. Sunitinib oder Sorafenib bei Versagen der primären Therapie mit Imatinib

erforderlich macht (Lasota und Miettinen 2006; Sciort and Debiec-Rychter 2006; Gramza et al. 2009).

1.7.3 Prognose

GIST des Magens weisen unabhängig von ihrer Größe und ihres Metastasierungsverhaltens eine bessere Prognose als intestinale GIST auf. Patienten mit intestinalen GIST entwickeln allgemein vermehrt Metastasen (Rutkowski et al. 2007). Neben den in den verschiedenen Klassifikationen dargestellten Variablen sind in Bezug auf das Progressionsrisiko eine unzureichende Resektion (R1) und die Tumorruptur relevante Einflussgrößen (Agaimy 2010; Rutkowski et al. 2007). Patienten mit einer Tumorruptur haben ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben und ein annähernd 100-prozentiges Metastasierungsrisiko. Diese wird als „Mikrometastasierung“ angesehen und bedarf einer dauerhaften Therapie mit Imatinib (Joensuu et al. 2012b; McCarter et al. 2012; Joensuu et al. 2014).

Es fehlt jedoch bislang an Parametern, welche bspw. der Patientengruppe mit intermediärem Progressionsrisiko eine verbesserte Prognoseeinschätzung gibt. Weitere Risikofaktoren, wie eine Penetration bzw. Infiltration der Serosa, werden diskutiert (Agaimy et al. 2015).

1.8 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die Zusammenstellung des Göttinger Patientenkollektivs mit Langzeitverläufen, im Hinblick auf

- Epidemiologie und Verteilung der Tumoren
- Analysen zu Zusammenhängen zwischen:
 - Histologie, Lokalisation, Größe, Mutationsanalyse und Mitoserate
- Klassifikationssysteme
- progressionsfreies- und Gesamtüberleben
- Therapieart und -dauer und die Entstehung von Zweittumoren

Die Daten sollen mit der gängigen Literatur verglichen werden, insbesondere auch auf prognostische Marker.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Das Patientenkollektiv von insgesamt 177 Patienten entstammte der GIST- Spezialsprechstunde der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Frau PD Dr. Silke Cameron. Die jeweiligen Patientenakten und spezifischen molekularpathologischen Daten wurden zum einen aus dem Archiv der Abteilung für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie und zum anderen vom Institut für Pathologie (mit freundlicher Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Schildhaus) zur Verfügung gestellt. Die Patientendaten wurden anonymisiert in eine Microsoft Access Datenbank (Version 2010) eingefügt. In die Studie eingeschlossen wurden alle in Göttingen diagnostizierten und behandelten Patienten. Dabei wurden ebenfalls Patienten mit älteren histopathologischen Befunden in die Studie aufgenommen, welche zunächst den Befund eines anderen Sarkoms, wie beispielsweise eines Leiomyosarkoms aufwiesen, welches sich dann im späteren Verlauf mit erweiterten diagnostischen Möglichkeiten als GIST diagnostizieren ließ. Die Langzeitverläufe konnten von 1995 bis 2016 verfolgt werden. Für das Ende des Beobachtungszeitraumes und damit der Studie wurde der November 2016 festgelegt. Bei 65 Patienten wurde zusätzlich im Rahmen der Sprechstunde durch Frau PD Dr. Cameron ein von ihr erstellter Fragebogen zur Erleichterung der Anamnese zusammen mit den Patienten nach GIST-Operation ausgefüllt, welche zu Beginn dieser Studie zur Auswertung vorlagen. Es handelt sich bei der hier durchgeführten Studie um eine Beobachtungsstudie mit retrospektiv erhobenen Daten. Ein Ethik-Antrag unter der Nummer DOK_118_2016 liegt vor (2.4).

2.2 Datenbankparameter

Die für die Studie erhobenen Daten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Allgemeine Patientenangaben

- Alter
- Geschlecht
- Datum der Erstdiagnose (ED) eines GIST

Klassifikationen

- Miettinen et al. 2006
- Fletcher et al. 2002
- TNM/UICC nach Sobin et al. 2010

Pathologische Kriterien

- Lokalisation des Primärtumors
- Histologie
- Mitoseindex pro 50 HPF
- *Ki67* Proliferationsindex
- Mutationsanalyse (*KIT*, *PDGFRA*, Wildtyp)
- Ausdehnung des Primarius
 - o Perforation der Serosa oder lokal fortgeschrittener GIST

Weitere Erkrankungen

- Zweitmalignom
- Diabetes
- Arterieller Hypertonus

Fragebogen

- Erhebung eines Fragebogens bei 65 Patienten zum Zustand vor Operation des GIST

Metastasierung

- ED einer Fernmetastasierung
 - o Lokalisation der Erstmanifestation
 - Leber, Peritoneum, bifokales Auftreten
 - o Zeitraum (Monate) bis zum ersten bildmorphologischen Nachweis

Therapie

- OP nach Erstdiagnose
- Therapie mit Imatinib
 - o Adjuvante oder primär palliative Intention bei M1-Status
 - o Gesamtmonate der Imatinib-Gabe während der Nachbeobachtung
- Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib

2.3 Darstellung der Parameter

Nach der Erhebung von zunächst allgemeinen Daten wie des Alters, des Datums der ED und des Geschlechts folgte die Angabe der Lokalisation und Größe des GIST. Bei der Festlegung der Größe wurde der höchste Wert aus dem pathologischen Befund herangezogen, je nachdem, ob es sich bei der größten Ausprägung um die Breite, Höhe oder Tiefe des Tumors handelte. Damit die Primärtumoren den einzelnen zu vergleichenden Risikoklassifikationen zugewiesen werden konnten, wurde zusätzlich die Anzahl der Mitosen pro 50 Haupt Gesichtsfelder (HPF) angegeben. Entscheidend hierbei war vor allem die Unterscheidung in Tumoren mit ≤ 5 Mitosen/50HPF und ≥ 5 Mitosen/50HPF. Bei den Mutationen der GIST-Tumoren wird insgesamt zwischen drei Gruppen unterschieden: jene mit Mutation des *KIT*-Gens, des *PDGFR4*-Gens oder Wildtyp-GIST ohne Vorliegen einer entsprechenden aktivierenden Mutation in einem der beiden Gene. Polymorphismen in den untersuchten Exonbereichen wurden in diese letztere Gruppe eingeordnet. Dabei fassten wir alle Mutationen innerhalb der kodierenden Exone zusammen, beispielsweise Deletionen oder Insertionen. Bei der Ausdehnung des Primarius wurde zusätzlich ein Augenmerk auf die Angabe des Pathologen gelegt, ob der GIST bei gesicherter R0-Resektion eine perforierte Serosa aufwies oder lokal fortgeschritten war, also das Nachbargewebe infiltrierte. Ferner war die Unterscheidung zwischen primär metastasierten GIST bei ED (M1) bzw. metastasenfremem GIST wichtig, da sich daran die jeweilige Therapie im Anschluss an die Operation orientierte, welche entweder adjuvant oder in primär palliativer Intention durchgeführt wurde. Jene Patienten, welche der adjuvanten Gruppe zugeordnet wurden, wiesen bei ED des GIST keine nachweisbaren Fernmetastasen auf und wurden vor Einleitung einer Therapie mit Imatinib operiert und entweder innerhalb oder außerhalb von Studien regelmäßig nachuntersucht. Zur Verbesserung der Operabilität einzelner Tumoren wurde bei einigen Patienten eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib eingeleitet. Patienten, bei denen während oder nach abgeschlossener Gabe von Imatinib ein Progress der Erkrankung eintrat, wurden in der Zweit- bzw. Drittlinien-Therapie mit Sunitinib (Sutent®) und Sorafenib (Nexavar®) behandelt. Bei den Zeiträumen für das Follow-up der Patienten war für das Gesamtüberleben (OS) der Monat der Erstdiagnose und des Versterbens bzw. das Datum der zuletzt dokumentierten Nachbeobachtung ausschlaggebend. Patienten bei denen der Todesfall noch nicht eingetreten war, wurden entsprechend zensiert. Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) zählte der Monat, in welchem der erste bildmorphologische Nachweis einer Metastase nachgewiesen werden konnte. Dabei war es unabhängig davon, ob diese zuerst in der Leber, dem Peritoneum oder bifokal auftrat.

2.4 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigte die Durchführung dieser Arbeit unter der Antragsnummer: „DOK_118_2016“.

2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung erfolgte mittels der Software IBM SPSS Version 24. Zwecks Darstellung allgemeiner soziodemographischer Daten wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Median mittels explorativer Datenanalyse ermittelt. Zur Bestimmung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens wurde die Methode nach Kaplan-Meier und zur Untersuchung von Risikofaktoren, welche Einfluss auf das progressionsfreie- oder Gesamtüberleben nehmen, die Cox-Regression verwendet. Zur Identifizierung signifikanter Gruppenunterschiede wurde hierbei der Log-rank-Test angewendet. Für Analysen zum PFS wurden die Patienten mit primär metastasiertem GIST (M1) ausgeschlossen. Bei der Suche nach Einflüssen verschiedener Faktoren auf einen metrischen, normalverteilten Messwert wurde abhängig von der Anzahl der Faktorstufen eine einfaktorielle ANOVA (*analysis of variance*), oder ein t-Test durchgeführt, bei gepaarten Variablen eine mehrfaktorielle ANOVA. Bei kleinen Gruppen ($n < 15$) wurde zusätzlich der Post-Hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt. Zur Prüfung der Messwerte auf Normalverteilung wurden in SPSS der Shapiro-Wilk Test angewendet. In den Fällen, in denen keine Normalverteilung vorlag, wurde auf nicht-parametrische Tests, wie den Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zurückgegriffen und im Anschluss die Effektstärke $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$ (nach Cohen 1992) berechnet und mit angegeben. Dabei wurde jene Effektstärke als schwach ($r < 0,1$), mittel ($r: 0,1-0,3$) oder stark ($r > 0,3$) angegeben. Bei mehreren unabhängigen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, um bei nicht normalverteilter abhängiger Variable signifikante Unterschiede zu analysieren. Beim Berechnen von Korrelationen wurde bei metrisch skalierten Variablen der Pearson-Test und bei ordinalskalierten Variablen der Spearman-Rho-Test verwendet. Das allgemeine Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt und mittels * gekennzeichnet.

3 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, das Göttinger Patientenkollektiv mit GIST zusammenzustellen und auf die definierten Ziele hin zu untersuchen. Nach Erhebung allgemeiner Parameter lag der Fokus auf der Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren, welche das Gesamt- und progressionsfreie Überleben der Patienten beeinflussen könnten.

3.1 Patientenkollektiv

177 Patienten wurden eingeschlossen. Davon waren 105 (59,3%) männlich und 72 (40,7%) weiblich. Das mediane Alter betrug 61 Jahre (min.-max. 22-88) und das mittlere Alter 60,3 Jahre ($\pm 11,65$ SD, 95%-KI: 58,6-62,03).

Das Follow-up der gesamten Kohorte betrug im Mittel 86,7 Monate ($\pm 56,9$, 95%-KI: 78,25-95,15) und im Median 76 Monate (min.-max. 0-250).

Von den 177 Patienten wurden 171 (96,6%) operiert. Bei 166/177 Patienten lag die Angabe zum Resektionsstatus des operierten GIST im pathologischen Befund vor. Bei 156 Patienten von den genannten 166 konnte eine R0-Resektion ohne Nachweis von Tumorgewebe im Randgebiet des histologischen Präparates nachgewiesen werden. Bei 10 Patienten lag entweder eine R1- oder eine R2-Situation postoperativ vor. Im Verlauf der Gesamtbeobachtung entwickelten 35 Patienten (19,8%) einen malignen Zweittumor. Aus dem Patientenstamm konnten 54 Patienten (30,5%) einer adjuvanten Therapie mit Imatinib (Glivec®) zugeführt werden. 6 Patienten erhielten eine neoadjuvante Behandlung mit Imatinib vor einer Operation, bei einem von diesen wurde anschließend eine adjuvante Therapie angeschlossen. Bei 24 Patienten (13,6%) lag zum Zeitpunkt der ED und vor Einleitung einer Therapie mit Imatinib bereits eine Fernmetastasierung in Leber, Peritoneum, oder bifokal in beide Organsysteme vor. 27 Patienten (15,3%) erhielten eine erweiternde medikamentöse Therapie mit Sunitinib und 13 (7,3%) mit Sorafenib. Insgesamt 54 Patienten (30,5%) entwickelten eine Metastase oder stellten sich erstmals mit einer bereits stattgehabten Fernmetastasierung in eines oder mehrere der genannten Organe vor. In 25 von jenen 54 Fällen (46,3%) war die Leber als Erstmanifestationsort am häufigsten, gefolgt von 19 (35,2%) im Peritoneum und mit 10 (18,5%) war das Erstauftreten bifokal. Insgesamt waren die Lebermetastasen mit 43 (79,6%) am häufigsten, gefolgt von den peritonealen Metastasen mit insgesamt 36 (66,7%) an der Zahl der Patienten mit Metastase.

Tabelle 5. Patientencharakteristika

Variablen	Gesamtkollektiv n=177, [%]
Gesamtbeobachtung	
Mittelwert (\pmSD)	86,7 Monate (\pm 56.9)
95%-KI	78-95 Monate
Median	76 Monate
min.-max.	0-250
5-Jahres Überleben	83%
7-Jahres Überleben	75,6%
Alter	
Median	61 Jahre
Min.-Max.	22-88 Jahre
Geschlecht	
Männlich	105 (59.3)
Weiblich	72 (40.7)
OP des Primarius	171 (96.6)
Angaben zum R-Status	166 (93.8)
- R0	156 (94.0)
- R1	9 (5.4)
- R2	1 (0.6)
Zweitmalignom	35 (19.8)
Imatinib, davon	96 (54.2)
Neoadjuvant	6 (6,25)
Adjuvant	54 (30.5)
Palliativ (M1)	24 (13.6)
Sunitinib erhalten	27 (15.3)
Sorafenib erhalten	13 (7.3)

Tabelle 6. Metastasierungsverhalten der GIST

Variable	Metastase n=54, [%]
Ort des Erstauftritts	
- Leber	25 (46.3)
- Peritoneum	19 (35.2)
- Bifokal	10 (18.5)
Metastasen Leber insg.	43 (79.6)
Metastasen Peritoneum insg.	36 (66.7)

3.2 Histopathologie und Klassifikationssysteme

Insgesamt 104 der GIST (59%) waren im Magen lokalisiert, gefolgt von 51 Dünndarm-GIST (29%) und bei jeweils 11 Patienten (6%) auf Duodenum und Rektum verteilt.

3.2.1 Verteilung der GIST-Lokalisation

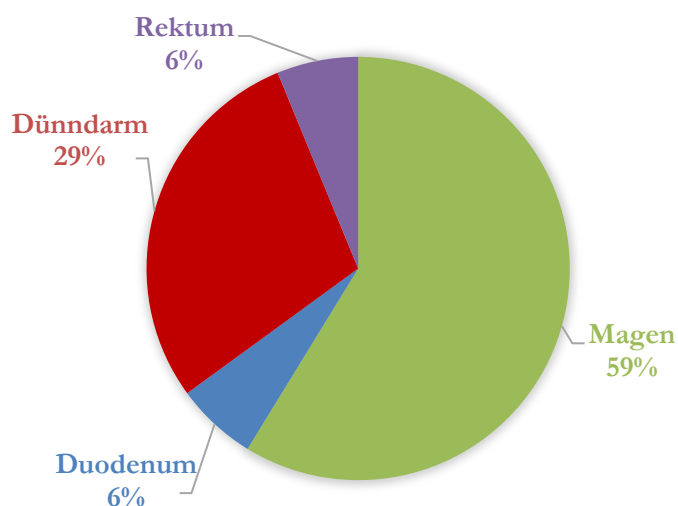


Abbildung 6. Verteilung der GIST, n=177

3.2.2 Verteilung der Histologie

In der Betrachtung der 153 dokumentierten Histologien der GIST dominierten in allen Organsystem des Primärtumors die spindelzelligen Tumore das mikroskopische Bild (Abbildung 7). Bei den 89 Patienten mit Magen-GIST fanden sich 62 (70%), bei den 10 duodenalen und 11 rektalen GIST jeweils 9 (81%) und bei den 28 Dünndarm-GIST (65%) spindelzellige Tumore. Die epitheloidenzelligen Tumore machten 19,1% der Magen-GIST, 21% der Dünndarm-GIST und 9,1% der Rektum-GIST aus. Bei den duodenalen GIST war kein epitheloides Zellmuster dokumentiert. Histologisch am seltensten stellten sich die gemischtzelligen Tumoren mit 10 (11,2%) im Magen, 1 (10%) im Duodenum, 6 (14%) im verbleibenden Dünndarm und 1 (9,1%) im Rektum dar.

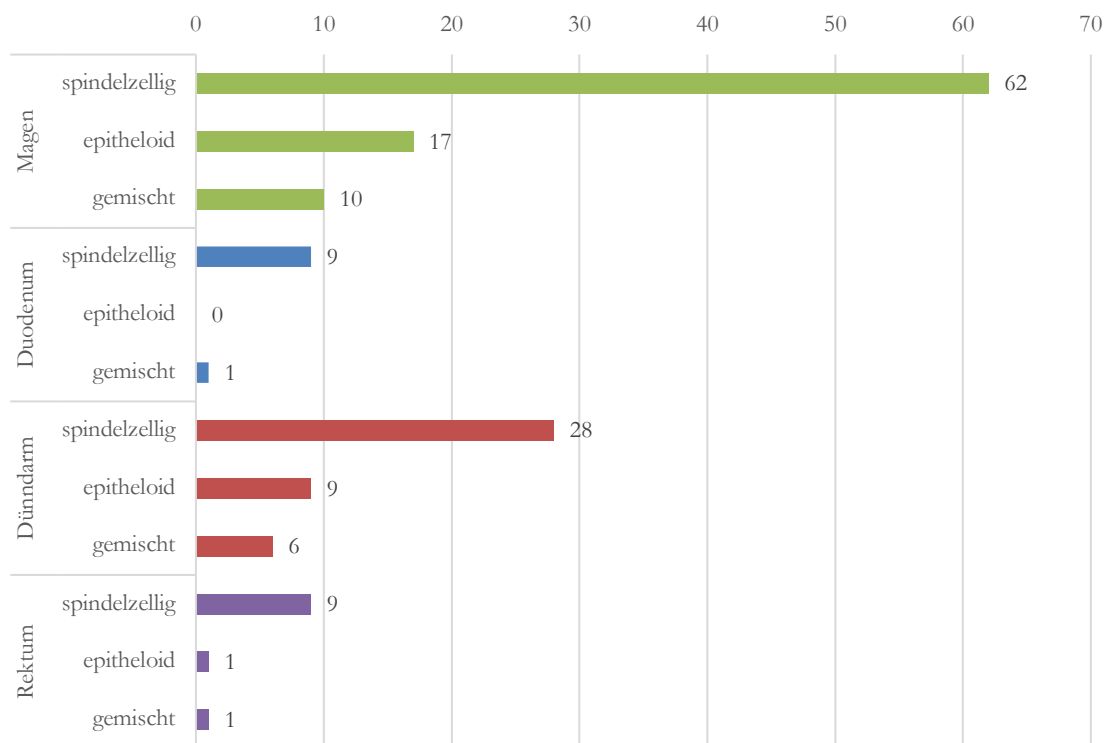


Abbildung 7. GIST-Lokalisation gruppiert nach Histologie, n=153

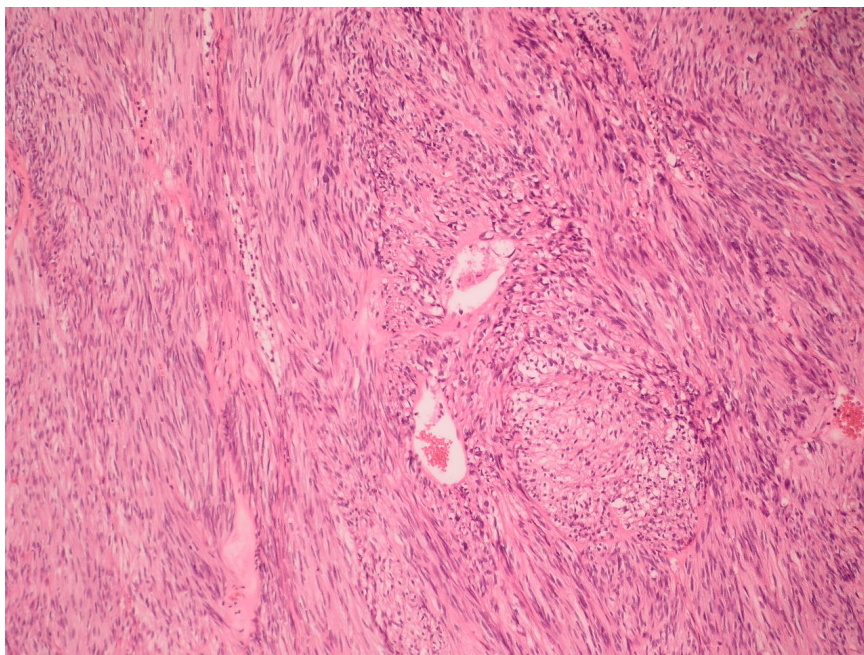


Abbildung 8. Magen-GIST (Originalvergrößerung 100x), spindelzellige Zellformation

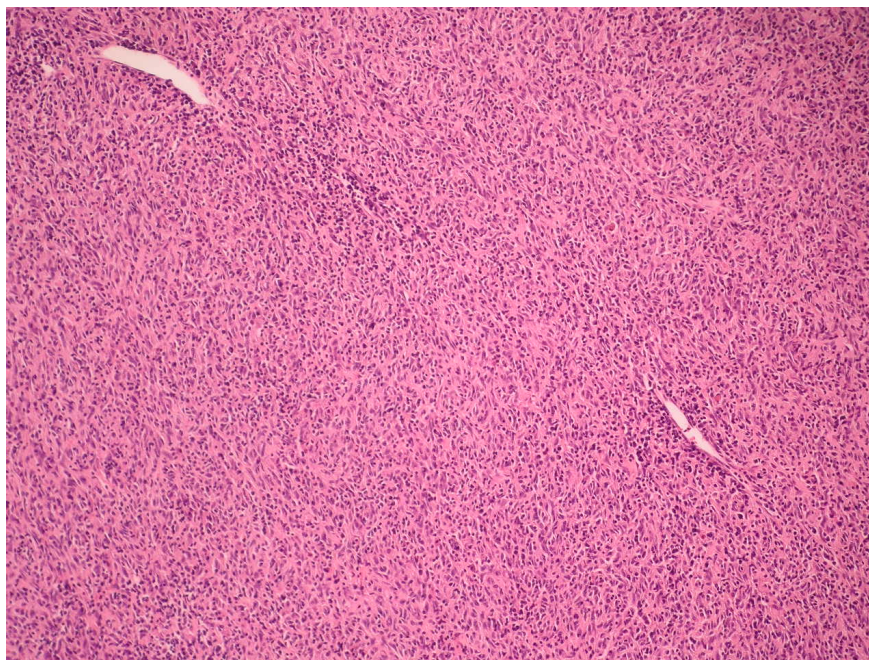


Abbildung 9. Dünndarm-GIST (Originalvergrößerung 100x), spindelzellige Zellformation

3.2.3 Pathologie – Klassifikationen, Metastasierung und Mutationsanalyse

3.2.3.1 Einordnung in die Klassifikationssysteme

In den Risikoklassifikationen nach Fletcher und Miettinen war der Großteil der Tumore des Patientenkollektivs mit jeweils 78 Patienten (44,1%) und 65 Patienten (36,7%) in der Hochrisiko-Gruppe mit dem höchsten Progressionsrisiko einzustufen.

Innerhalb der Miettinen-Klassifikation verteilte sich das Kollektiv weiter auf 17 Patienten (9,6%) ohne Risiko, 25 (14,1%) mit sehr niedrigem, 29 (16,4%) mit niedrigem und 31 Patienten (17,5%) mit intermediärem Progressionsrisiko.

Tabelle 7. Verteilung des Kollektivs nach der Fletcher- und Miettinen-Klassifikation

Fletcher et al. 2002	n=177, [%]	Miettinen et al. 2006	n=177, [%]
Sehr Niedrig	15 (8.5)	Kein Risiko	17 (9.6)
Niedrig	34 (19.2)	Sehr Niedrig	25 (14.1)
Intermediär	40 (22.6)	Niedrig	29 (16.4)
Hoch	78 (44.1)	Intermediär	31 (17.5)
		Hoch	65 (36.7)
Fehlend	10 (5.6)	Fehlend	11 (6.2)

Analog zu der o.g. Verteilung konnten die meisten Patienten nach der TNM/UICC-Klassifikation in das Stadium III eingeordnet werden. Davon 15 Patienten (8,5%) im Stadium IIIA und 28 Patienten im Stadium IIIB.

Ferner waren 14 Patienten (7,9%) dem Stadium I, 35 (19,8%) dem Stadium IA, 19 (10,7%) dem Stadium IB, 35 (19,8) dem Stadium II und letztlich 24 Patienten (13,5%) dem Stadium IV mit primär metastasiertem GIST zuzuordnen. Die der Klassifikation zugrunde liegende Einteilung der Tumorgröße in T1-T4 ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8. Verteilung des Kollektivs nach der TNM/UICC-Klassifikation

Sobin et al. 2010	n=177, [%]
I	14 (7.9)
IA	35 (19.8)
IB	19 (10.7)
II	35 (19.8)
IIIA	15 (8.5)
IIIB	28 (15.8)
IV	24 (13.5)
Fehlend	7 (3.9)

Bei insgesamt 78 Patienten (44,1%) war die Einordnung der GIST-Größe als T3-Tumor am häufigsten. Die weiteren Tumore ließen sich bei 16 Patienten (9%) als T1-, 51 (28,8%) als T2- und bei 31 Patienten (17,5%) als T4-Tumor einordnen. Die Mitosefiguren waren mit 57,6% mehrheitlich unter fünf pro 50 HPF. Ferner lag eine Serosaperforation bei 15 Patienten (8,5%) und ein primär lokal fortgeschrittener Tumor bei 10 (5,6%) vor.

Tabelle 9. Tumorcharakteristika

Variable	n=177, [%]
Tumorgröße/T-Stadium	
Median	6 cm
min.-max.	0.5-30 cm
T1 ≤2 cm	16 (9.0)
T2 >2≤5 cm	51 (28.8)
T3 >5≤10 cm	78 (44.1)
T4 >10 cm	31 (17.5)
Mitosen/50HPF	
Mittelwert (± SD)	8.52 (± 14.6)
≤5 Mitosen	102 (57.6)
>5 Mitosen	63 (35.6)
Fehlend	12 (6.8)
Ausdehnung	
Serosaperforation	15 (8.5)
Lokal fortgeschritten	10 (5.6)

3.2.3.2 Zusammenhang Klassifikation und Metastase

In der Langzeitbeobachtung zeigte sich, dass 38 Patienten (58,5%) aus der Gruppe mit Hochrisiko-GIST am häufigsten Metastasen entwickelten, gefolgt von 5 (16,1%) aus der Intermediären-, 4 (13,8%) aus der Niedrig-, 1 (4%) aus der Sehr-Niedrig- und kein Patient aus der Kein-Risiko-Gruppe. Aus jener Gruppe wiesen 3 Patienten eine R1-Resektion auf. Nach der Fletcher-Klassifikation entwickelten 40 Patienten (51,3%) der Hochrisiko-Gruppe eine Metastase. 7 Patienten (17,5%) aus der intermediären Gruppe, 1 (2,9%) aus der Gruppe mit niedrigem Risiko und keiner aus der Niedrig-Risiko-Gruppe. Aus der TNM/UICC-Klassifikation entwickelten 17 Patienten (60,7%) mit dem Stadium IIIB Metastasen, 4 (26,7%) aus Stadium IIIA, 4 (11,4%) aus Stadium II, 2 (10,5%) aus Stadium IB und 1 (2,9%) aus dem Stadium IA. Die 14 Patienten, welche im Stadium I eingestuft wurden entwickelten keine Metastase. Die übrigen 24 Patienten im Stadium IV entsprachen einem bereits zum Zeitpunkt der ED metastasierten GIST.

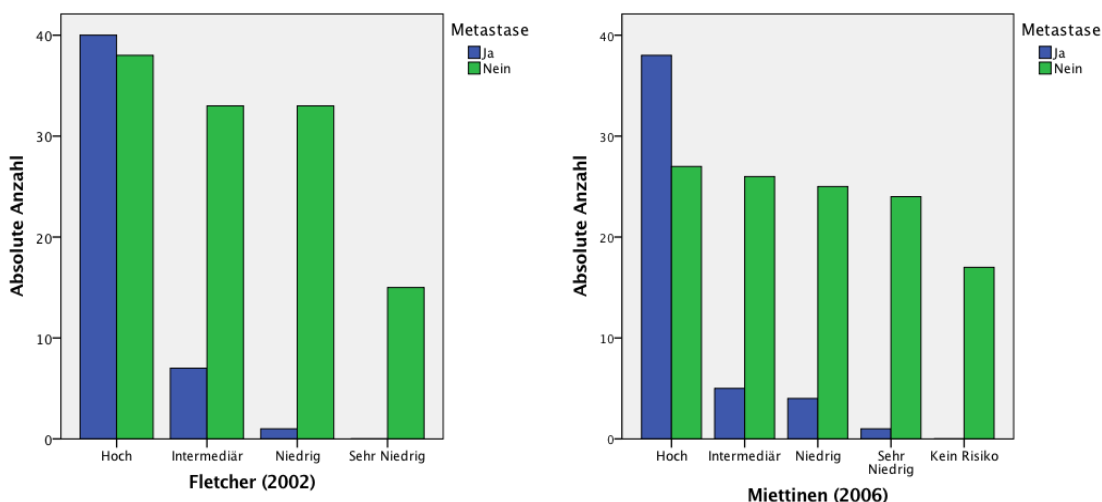


Abbildung 10 und 11. Häufigkeit Metastasen in der Fletcher- und Miettinen-Klassifikation, n=167

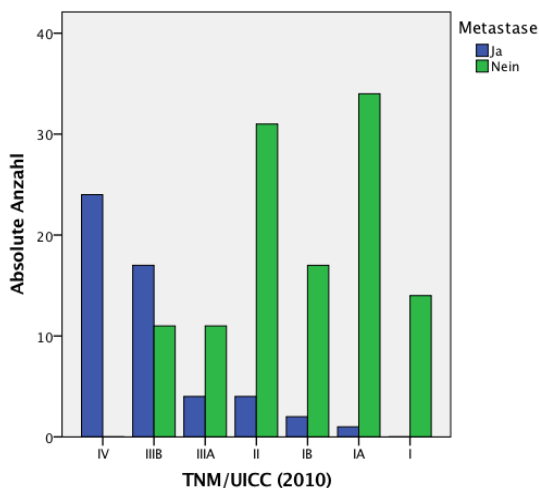


Abbildung 12. Häufigkeit Metastasen in der TNM/UICC-Klassifikation, n=170

3.2.3.3 Mutationsanalyse

Von den 177 Patienten wiesen 166 (93,8%) eine primäre Mutation in einem für den GIST spezifischen Gene auf. Davon waren 119 (71,7%) im *KIT*- und 27 (16,3%) im *PDGFRA*-Gen lokalisiert. 11 Patienten (6,2%) wiesen in den genannten Genen keine aktivierenden Mutationen auf und werden als Wildtyp-GIST bezeichnet. In 102 Fällen (61,4%) war die mit Abstand häufigste Mutation im *KIT*-Gen im Exon 11 lokalisiert. Es folgten bei 11 Patienten Mutationen des Exon 9 (6,6%) und des Exon 13 und 17 bei jeweils 2 (1,2%) Patienten. Im Hinblick auf das *PDGFRA*-Gen dominierte mit insgesamt 23 (85,2%) Mutationen jene im Exon 18. Dabei handelte es sich bei 19 Patienten um die Punktmutation D842V. Weitere Primärmutationen lagen bei 2 Patienten im Exon 12 (7,4%) und bei einem Patienten im Exon 14 (3,7%) vor.

Tabelle 10. Mutationsanalyse

Variable	n=177, [%]
Mutationen	
Primärmutation, davon	166 (93.8)
- <i>KIT</i>	119 (71.7)
- <i>PDGFRA</i>	27 (16.3)
Wildtyp-GIST	11 (6.2)
<i>KIT</i>-Mutation	
Exon 11	102 (85.7)
Exon 9	11 (9.2)
Exon 13/17	2 (1.7)/2 (1.7)
Fehlend	2 (1.7)
<i>PDGFRA</i>-Mutation	
Exon 18	23 (85.2)
Exon 12	2 (7.4)
Exon 14	1 (3.7)
Fehlend	1 (3.7)

3.3 Datenanalyse

3.3.1 Zusammenhang Histologie/Mutation

Patienten mit Mutation des *KIT*-Exon 11 wiesen vermehrt spindelzellige Tumore auf, wohingegen die epitheloidzelligen Tumore bei Patienten mit Mutation im *PDGFRA*-Gen dominierten.

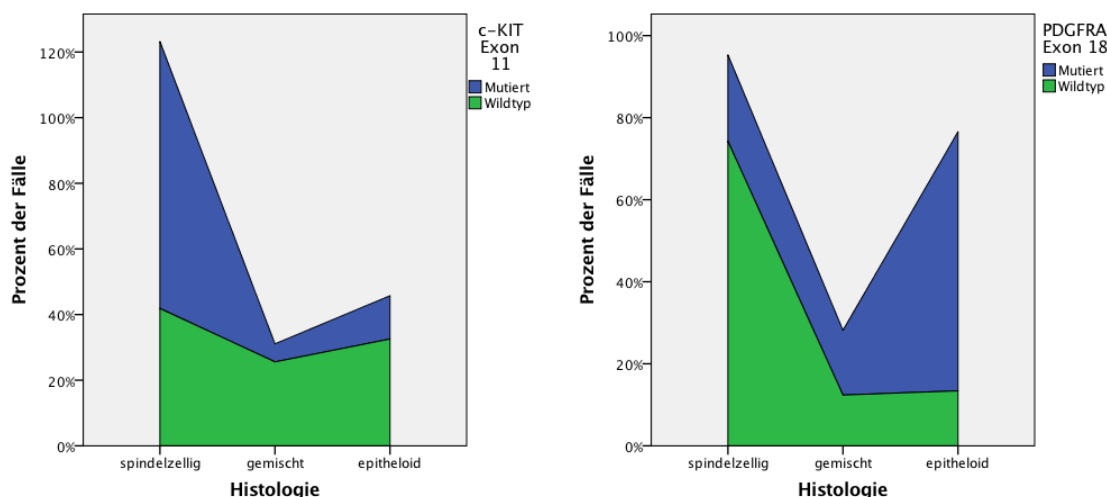


Abbildung 13 und 14. Verteilung der Histologie nach Mutationsgen *c-KIT*, n=134 und *PDGFRA*, n=116

3.3.2 Zusammenhang Lokalisation/Mutation

Die Patienten mit primärer Mutation in *KIT* verteilten sich bei 54 im Magen (35,1%), 7 im Duodenum (4,5%), 32 im Dünndarm (20,8%) und 9 (5,8%) im Rektum. Insgesamt gab es 24 Patienten mit primärer Mutation im *PDGFRA*-Gen, welche sich ausnahmslos im Magen befanden.

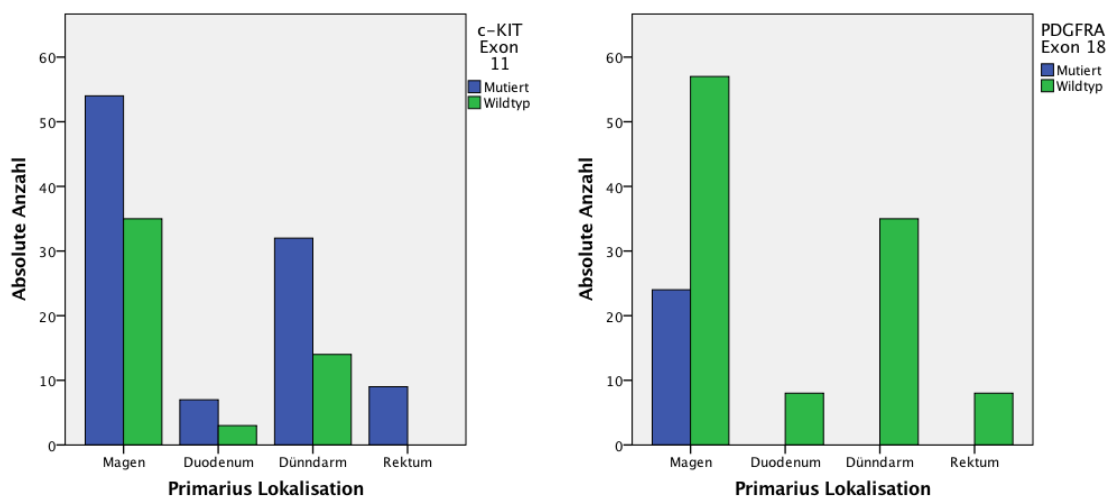


Abbildung 15 und 16. Lokalisation/*KIT*-Exon 11, n=154 und Lokalisation/*PDGFRA*-Exon 18, n=132

3.3.3 Zusammenhang Lokalisation/Primarius-Größe

Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen ($p=0,025$). Lediglich zwischen Magen und Dünndarm ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,025$, $r=0,21$).

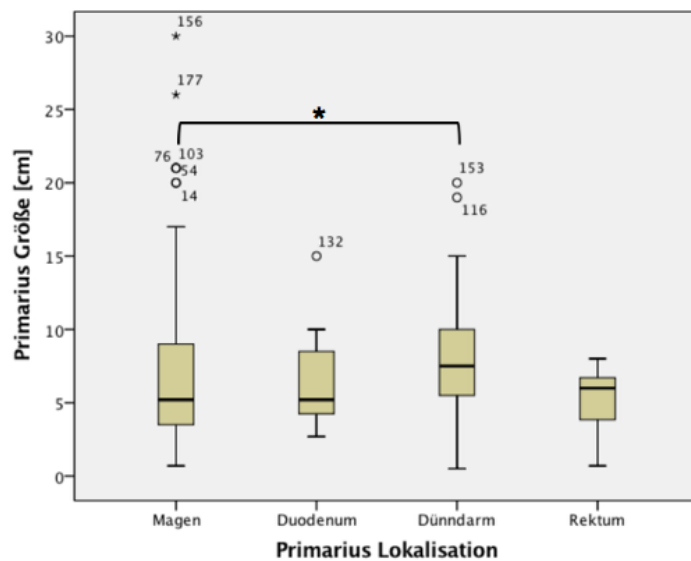


Abbildung 17. Zusammenhang Lokalisation und Primarius-Größe, $n=176$

3.3.4 Zusammenhang Lokalisation gepaart mit der Histologie und Primarius-Größe

Durch den Kruskal-Wallis-Test als nicht-parametrischer Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den gruppierten Boxplots (Lokalisation des Primarius nach Histologie) festgestellt werden ($p=0,081$).

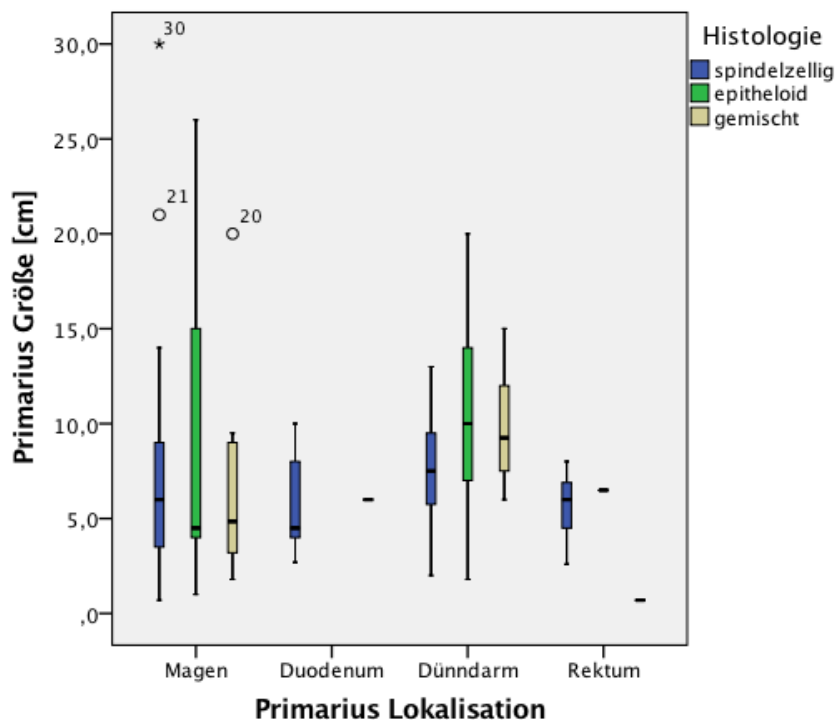


Abbildung 18. Größe des GIST nach Lokalisation gruppiert mit der Histologie, $n=132$

3.3.5 Zusammenhang Mitosezahl/Primarius-Größe

Primärtumore mit höherer Mitosezahl waren signifikant größer bei Erstdiagnose (Mann-Whitney-U: $p=0,001$, $r=0,26$).

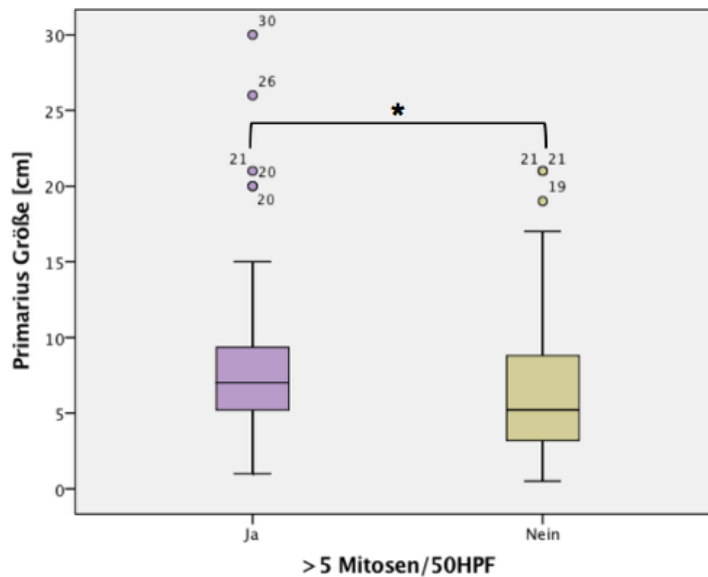


Abbildung 19. Größe des GIST nach Mitosen/50HPF, $n=164$

3.3.6 Zusammenhang M-Status/Primarius-Größe

Die Patienten, welche bei Erstdiagnose eines GIST bereits Fernmetastasen aufwiesen, zeigten signifikant häufiger einen größeren Primärtumor (Mann-Whitney-U: $p<0,001$, $r=0,29$).

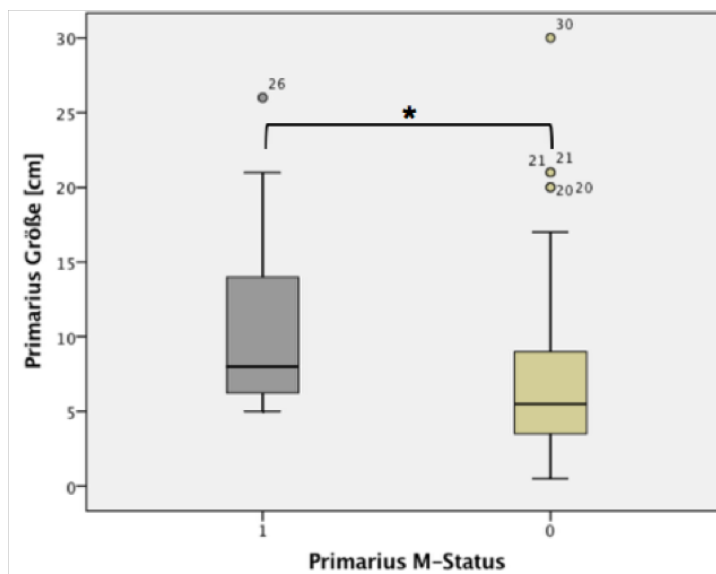


Abbildung 20. Größe des GIST nach M-Status, $n=176$

3.3.7 Zusammenhang Ausdehnung/*Ki67*-Proliferationsindex

Bei der Durchführung eines Kruskal-Wallis-Test (zum Vergleich der Mittelwerte der Patienten mit und ohne Serosaperforation des GIST in Bezug zum Proliferationsindex) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,038$, 2-seitig). Bei der

Durchführung paarweiser Vergleiche ist die angepasste Signifikanz (nach Bonferroni) zwischen den Gruppen „Nein“ und „Serosaperforation“ nicht gegeben ($p=0,01$). Bei Betrachtung der beiden Variablen ohne die Gruppe „Lokal fortgeschritten“ zeigt sich jedoch im Mann-Whitney-U-Test ein mittelstarker signifikanter Unterschied ($p=0,035$, $r=0,18$).

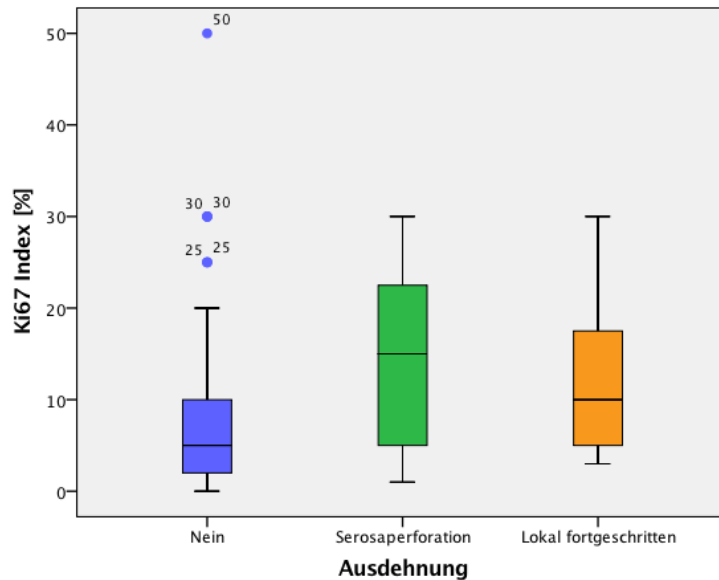


Abbildung 21. Tumorausdehnung und Proliferationsindex *Ki67*, $n=144$

3.3.8 Zusammenhang Ausdehnung/Mitosen pro 50HPF

Im Unterschied zum Proliferationsindex *Ki67* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Ausdehnungs-Gruppen „Nein“ und „Lokal fortgeschritten“ in Bezug zu der Anzahl an Mitosen/50HPF (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,034$, $r=0,22$).

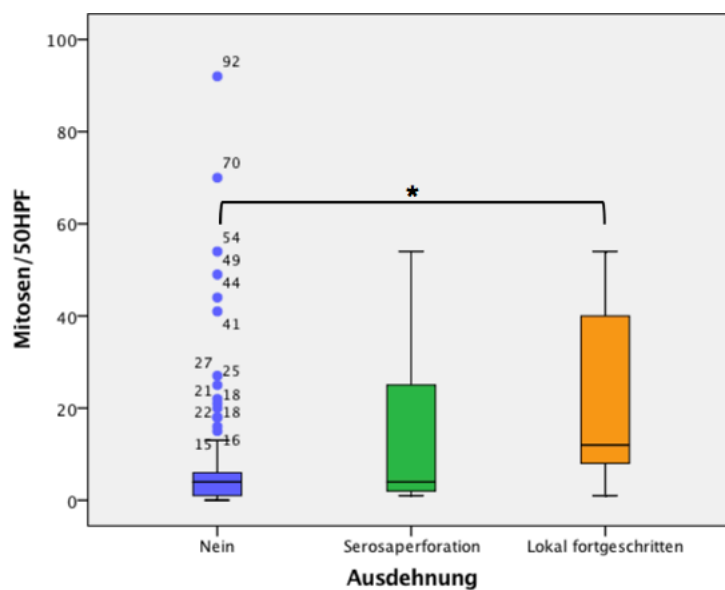


Abbildung 22. Tumorausdehnung und Mitosen/50HPF, $n=137$

3.3.9 Zweitmalignome

Bei 35 Patienten (19,8%) wurde im Beobachtungszeitraum ein Zweitmalignom diagnostiziert, dieses trat entweder vor oder nach der Diagnose eines GIST auf. Dabei war das Prostatakarzinom bei 6 Patienten (17,1%) am häufigsten vertreten.

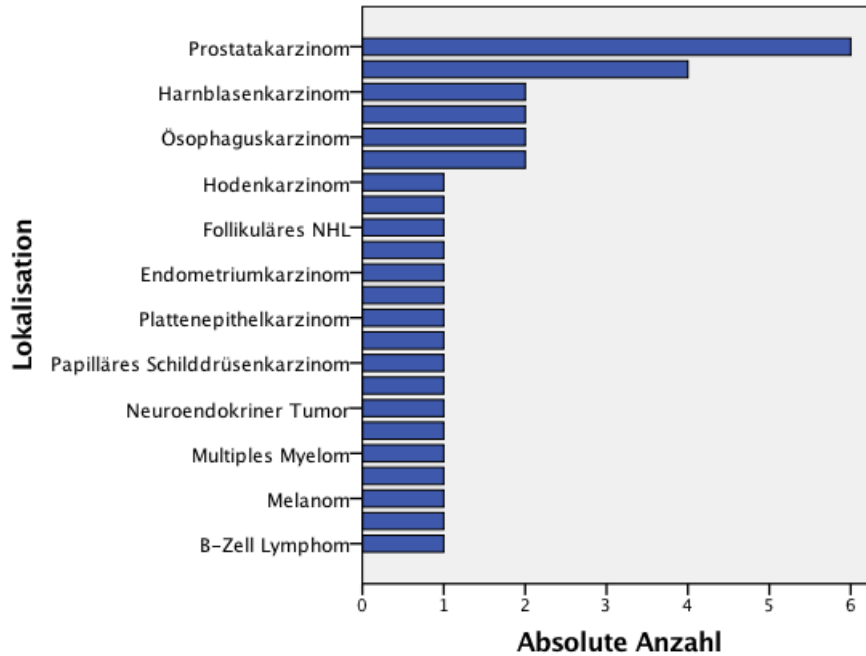


Abbildung 23. Darstellung der Zweitmalignome, n=35

3.4 Überlebenszeitanalysen

3.4.1 Gesamt- und progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

Die Gesamtbeobachtung der 177 Patienten betrug im Mittel 86,7 Monate ($\pm 56,9$ SD, 95%-KI: 78,3-95,2) und im Median 76 Monate (min.-max. 0-250). Während der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten wurde ein 5-Jahres-Überleben von 82,9%, ein 7-Jahres-Überleben von 75,6% und ein 10-Jahres-Überleben von 69,5% ermittelt. Bei der Analyse ohne die Patienten mit primär metastasiertem GIST (M1, n=153) ergab sich entsprechend ein Gesamtüberleben von 89,5%, 83,6% und 76,3%. Insgesamt 58 Patienten (32,8%) verstarben im nachbeobachteten Zeitraum.

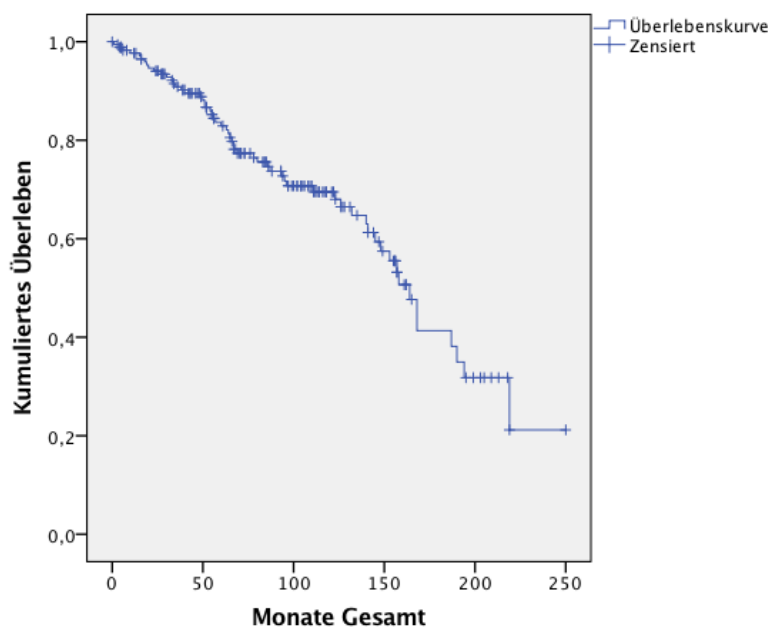


Abbildung 24. Gesamtüberleben des Patientenkollektivs, n=177

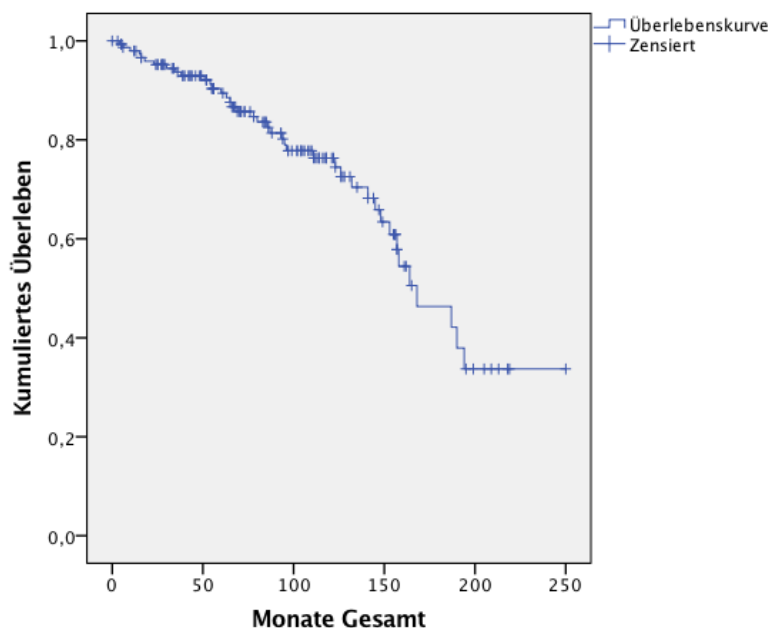


Abbildung 25. Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ohne M1, n=153

Von den 177 Patienten entwickelten 54 Patienten (31%) eine Metastase bzw. waren bei ED des GIST bereits fernmetastasiert. Abzüglich dieser 24 Patienten mit M1-Status wurde bei den verbliebenen 153 Patienten ein 1-, 3- und 5-Jahres-PFS (progressionsfreies Überleben) von 98,7% 86,9%, 81,5% verzeichnet. Bei allen 177 Patienten entsprechend 85,3%, 75,1% und 70,5%. 30 Patienten (19,6%) entwickelten im Verlauf eine oder mehrere Metastasen. Im Mittel trat diese nach 47,1 ($\pm 42,4$ SD, 95%-KI: 31,2-62,9) und im Median nach 27,5 Monaten (min.-max. 3-166) auf.

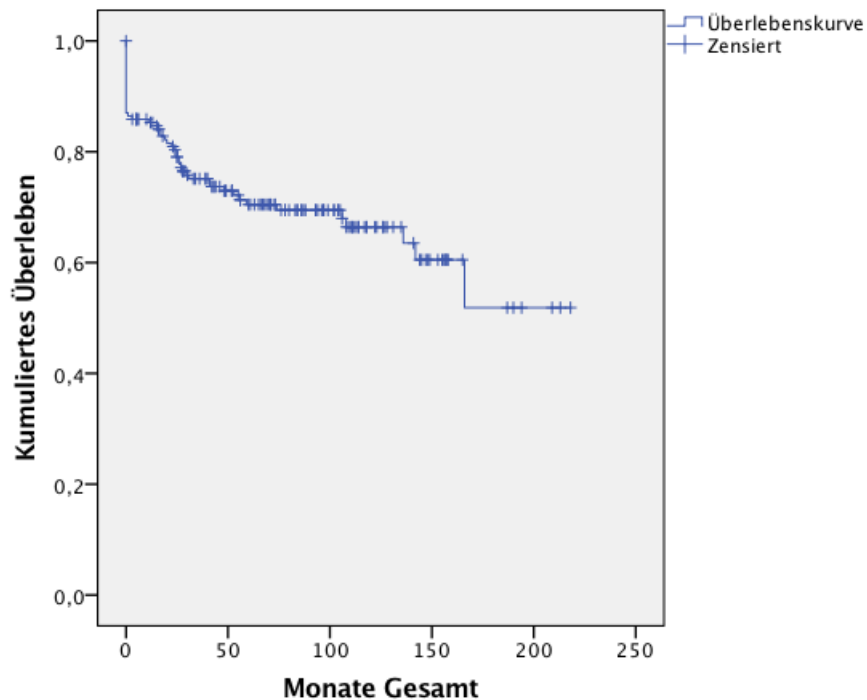


Abbildung 26. Progressionsfreies Überleben des Patientenkollektivs, n=177

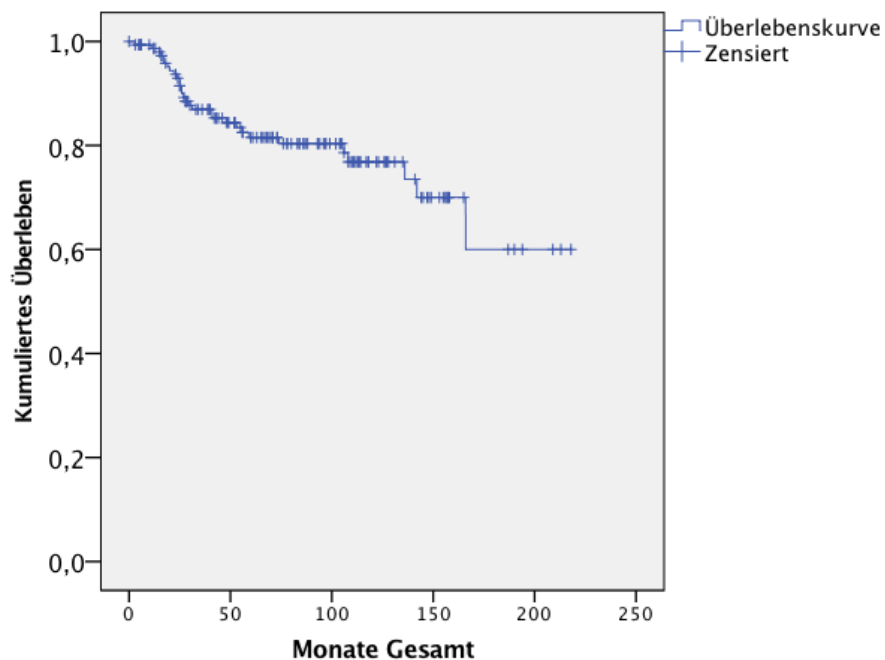


Abbildung 27. Progressionsfreies Überleben des Patientenkollektivs ohne M1, n=153

3.4.2 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Geschlecht

Die Überlebenszeit nach Geschlecht unterschied sich innerhalb der Kohorte nicht signifikant voneinander ($p=0,283$). Bei den 105 Männern betrug das 5-, 7-, und 10-Jahres OS 78,8%, 74,8% und 66,1%. Die 72 Frauen verzeichneten ein OS von 89,1%, 77% und 74,6%. Ebenfalls war der Unterschied bei allen 177 Patienten zwischen den Geschlechtern in Bezug auf das PFS nicht signifikant ($p=0,347$). Rechnet man die Patienten mit M1-Status heraus, ergeben sich bei den verbliebenen Männern PFS-Raten von 97,8%, 83,2% und 76%. Bei den Frauen entsprechend 100%, 92,6% und 90,2%. Auch ohne Patienten mit M1-Status war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,09$).

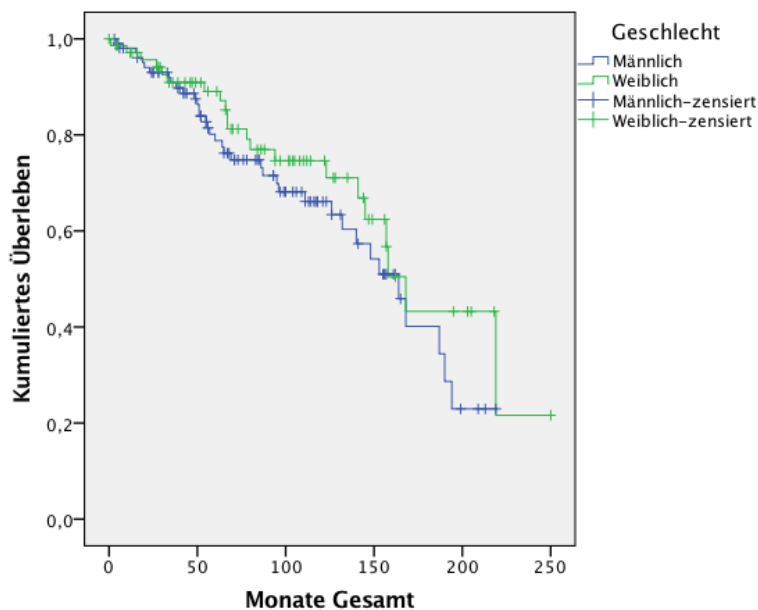


Abbildung 28. Gesamtüberleben aller Patienten nach Geschlecht, n=177

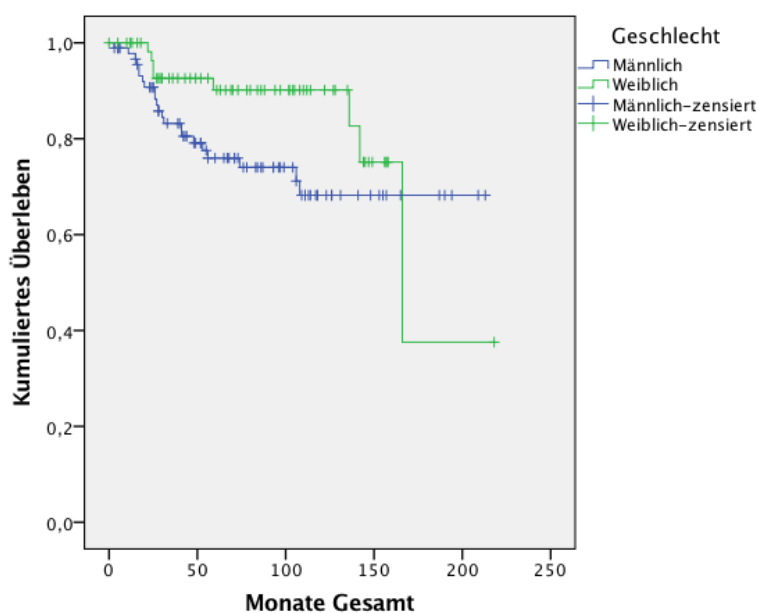


Abbildung 29. Progressionsfreies Überleben nach Geschlecht ohne M1, n=153

3.4.3 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Lokalisation des GIST

In Bezug auf das Gesamtüberleben der 177 Patienten zeigte die Lokalisation des GIST keinen signifikanten Unterschied ($p=0,374$). Die jeweiligen Schätzungen zum 5-, 7- und 10-Jahres-Überleben lagen bei den 104 Patienten mit Magen-GIST bei 85,7%, 81,6% und 74,9%. Bei den 51 Dünndarm-GIST entsprechend 74,1%, 64,9% und 61,3%. Der Abstand zwischen den Gruppen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben der 153 Patienten ohne M1-Status war hingegen signifikant ($p=0,008$). Das 1-, 3- und 5-Jahres-PFS der verbliebenen 94 Magen-GIST lag bei 98,9%, 92% und 89,2%. Im Vergleich zu 97,6%, 75% und 71,1% der 41 Patienten mit Dünndarm-GIST.

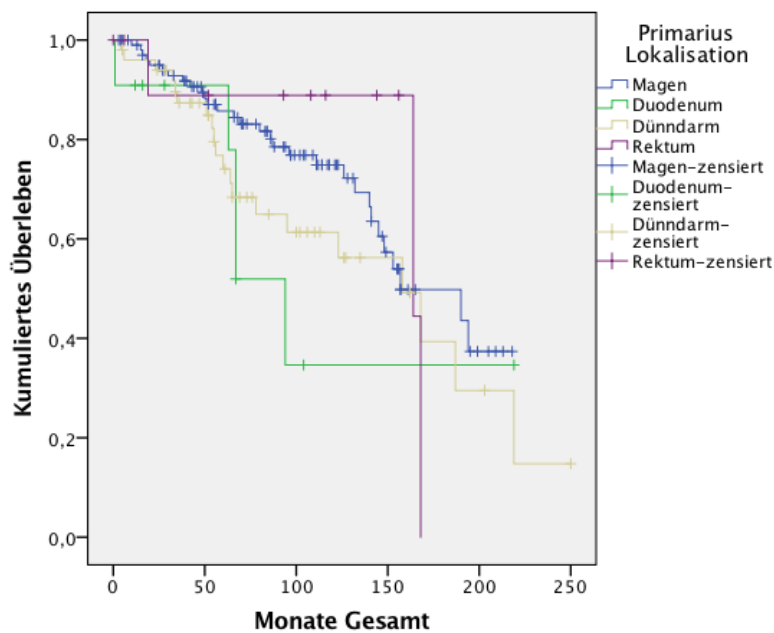


Abbildung 30. Gesamtüberleben nach Lokalisation des GIST, $n=177$

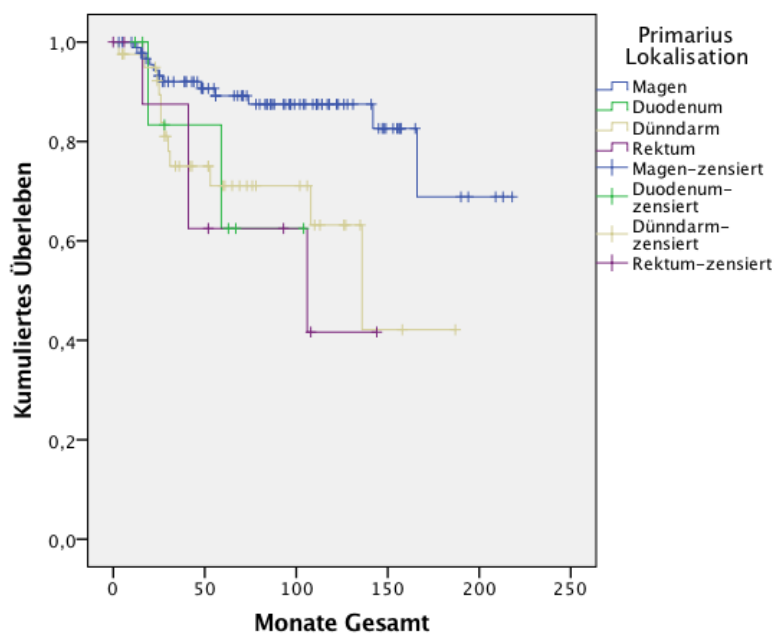


Abbildung 31. Progressionsfreies Überleben nach Lokalisation ohne M1, $n=153$

3.4.4 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Mitosezahl

In Abhängigkeit von der Mitosezahl ergab sich knapp kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das zu erwartende Gesamtüberleben der untersuchten 164 Patienten ($p=0,087$). Das 5-, 7- und 10-Jahres Überleben betrug bei den 63 Patienten mit hoher Mitosezahl 79,5%, 69,6% und 67,6%. Im Vergleich hierzu verzeichneten die 101 Patienten mit niedriger Mitosezahl ein Gesamtüberleben von 90,4%, 84% und 74,1%. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens entwickelten die Patienten mit höherer Mitosezahl und ohne M1-Status signifikant eher Fernmetastasen ($p<0,001$). Das 1-, 3- und 5-Jahres PFS der 51 Patienten mit hoher Mitosezahl ohne M1 betrug 98%, 70,8% und 59,4%. Im Vergleich hierzu das PFS der 94 Patienten mit niedriger Mitosezahl von 98,9%, 96,5% und 94,7%.

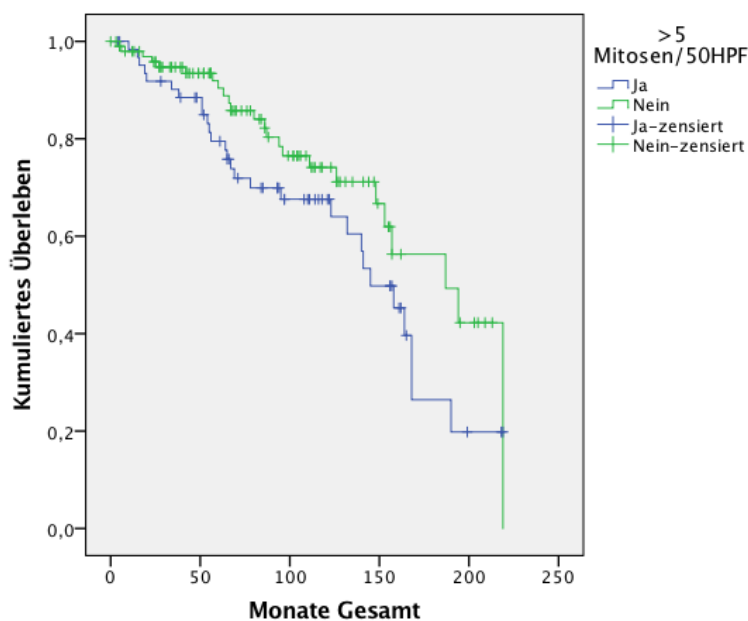


Abbildung 32. Gesamtüberleben nach Anzahl der Mitosen, $n=164$

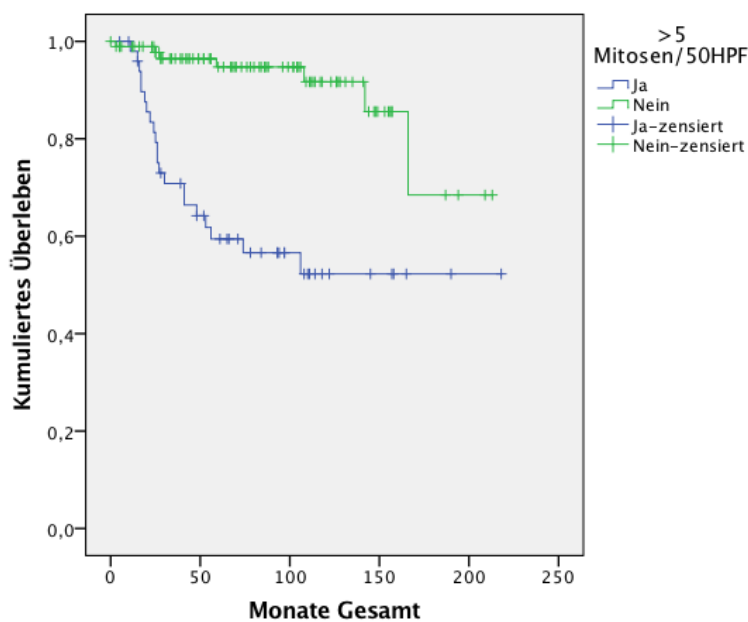


Abbildung 33. Progressionsfreies Überleben nach Anzahl der Mitosen ohne M1, $n=145$

3.4.5 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach der Fletcher-Klassifikation

Die Unterschiede innerhalb der Fletcher-Klassifikation bezogen auf das Gesamtüberleben aller 167 Patienten war signifikant ($p=0,049$). Das 5-, 7- und 10-Jahres Überleben der 78 Hochrisikopatienten betrug 79%, 68% und 62,2%. Die 40 Patienten mit intermediärem Risiko verzeichneten ein Gesamtüberleben von jeweils 100%, 94,4% und 90,6% und die 34 Niedrig-Risiko-Patienten von 100% und 96,9%.

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens waren die Unterschiede innerhalb der Gruppen signifikant ($p<0,001$). Das 1-, 3- und 5-Jahres-PFS der verbliebenen 60 Hochrisikopatienten betrug 96,6%, 73,7% und 64,1%. Bei den 38 Patienten mit intermediärem Risiko lag es jeweils bei 100%, 96,9% und 93,4%.

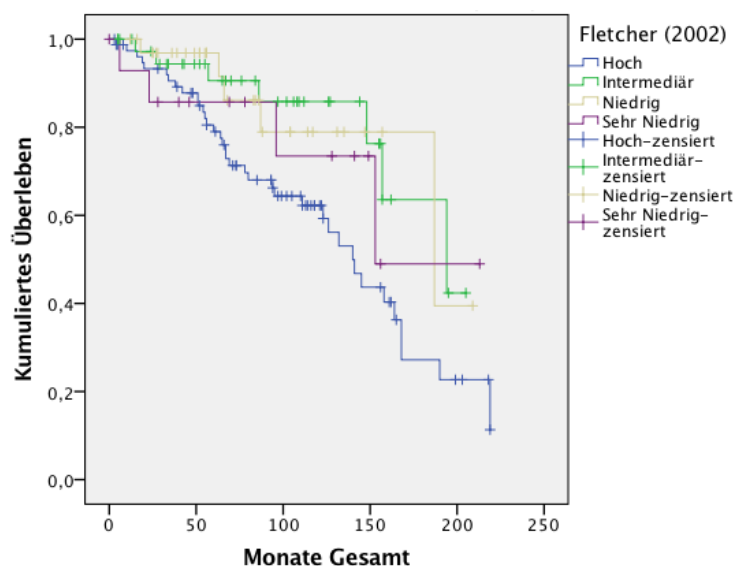


Abbildung 34. Gesamtüberleben nach der Fletcher-Klassifikation (2002), $n=167$

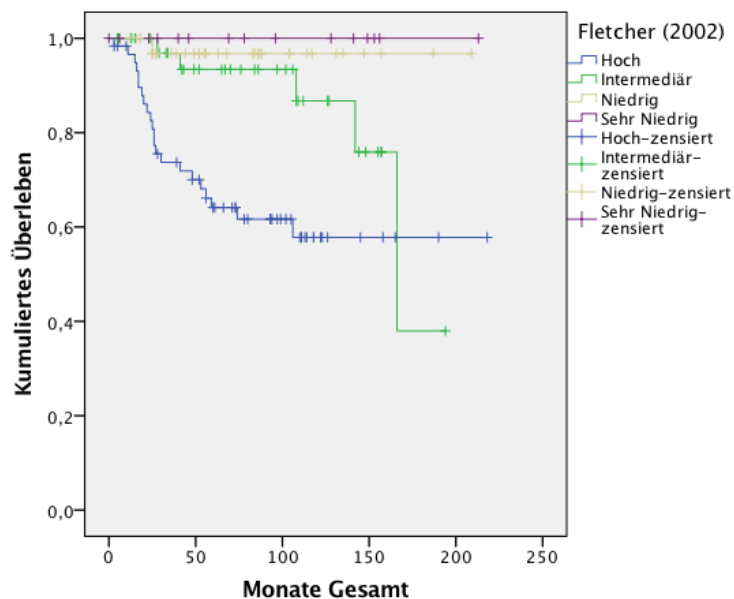


Abbildung 35. Progressionsfreies Überleben nach der Fletcher-Klassifikation (2002) ohne M1, $n=147$

3.4.6 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach der Miettinen-Klassifikation

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben wiesen die einzelnen Risikogruppen der 167 Patienten keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0.318$). Die 65 Hochrisikopatienten verzeichneten ein 5-, 7- und 10-Jahres Gesamtüberleben von 78,4%, 67,2% und 62,8%. Im Vergleich hierzu die 31 Patienten mit intermediärem Risiko von 90,9%.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ist das Ergebnis zwischen den Gruppen der 147 Patienten ohne M1-Status signifikant ($p<0,001$). Das 1-, 3- und 5-Jahres- progressionsfreie Überleben lag bei den 49 Hochrisikopatienten bei 95,8%, 67,4% und 55,5%. Analog hierzu lag das Risiko der 29 Patienten aus der intermediären Gruppe bei 100%, 96,2% und 91,8%. Bei den 27 Patienten mit Niedrig-Risiko-GIST lagen die entsprechenden Werte bei 100%.

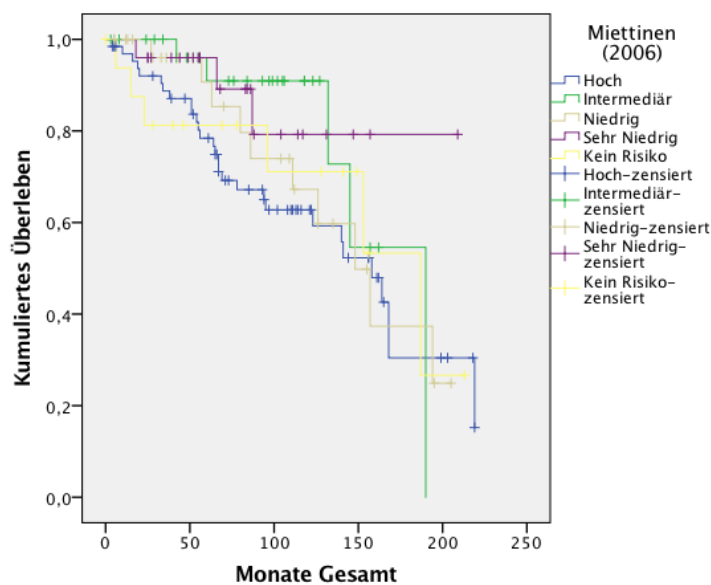


Abbildung 36. Gesamtüberleben nach der Miettinen-Klassifikation (2006), $n=167$

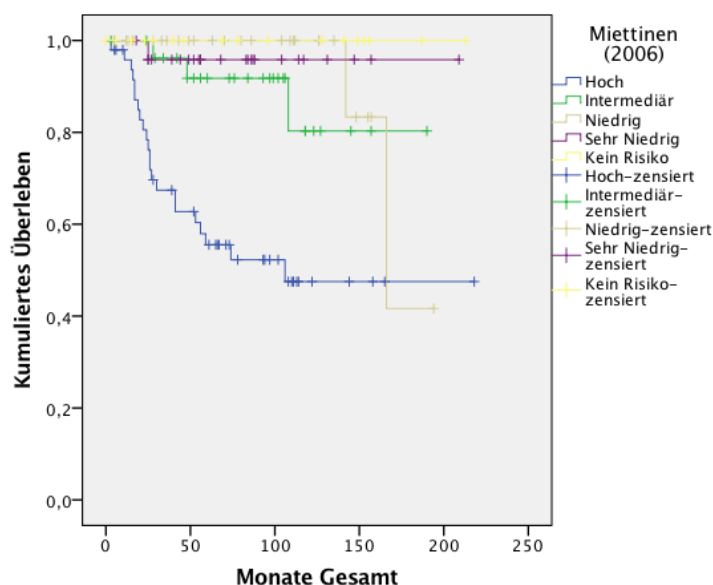


Abbildung 37. Progressionsfreies Überleben nach der Miettinen-Klassifikation (2006) ohne M1, $n=147$

3.4.7 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach der TNM/UICC-Klassifikation Aufgrund der Hinzunahme der 24 Patienten mit Stadium IV (=M1-Status) der TNM/UICC-Klassifikation ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) zwischen allen Gruppen der 170 Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Das 5-, 7- und 10-Jahres Gesamtüberleben der 24 Patienten mit Stadium IV lag bei 44% und 29,3%. Fasst man die 28 Patienten mit Stadium IIIB und die 15 Patienten mit Stadium IIIA zusammen, verzeichneten diese ein Gesamtüberleben von 82,8%, 74,3% und 70,9%. Die 35 Patienten mit Stadium II verzeichneten analog hierzu schätzungsweise 92,7% und 87,2%. Das progressionsfreie Überleben zeigte signifikante Unterschiede ($p<0,001$) bei 146 Patienten in den einzelnen Gruppen ohne Patienten mit M1-Status. Die 43 Patienten mit Stadium III verzeichneten ein 1-, 3- und 5-Jahres-progressionsfreies Überleben von 95,2%, 63,4% und 52,6%. Die 35 Patienten mit Stadium II von 100%, 96,7% und 88,7%.

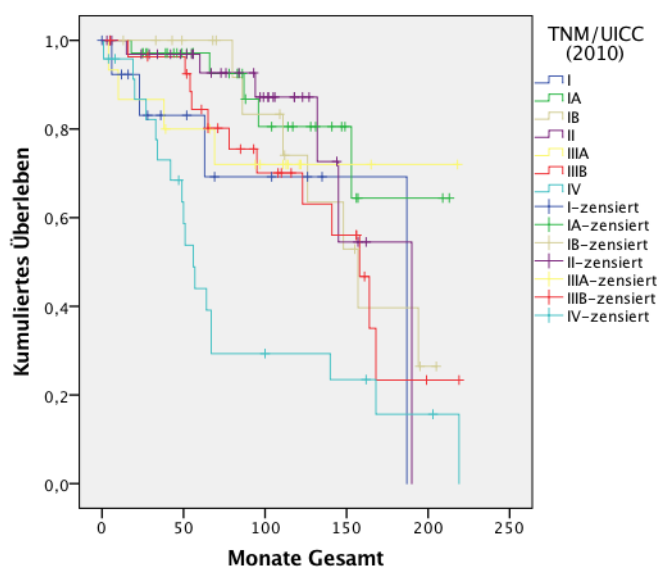


Abbildung 38. Gesamtüberleben nach der TNM/UICC-Klassifikation (2010), $n=170$

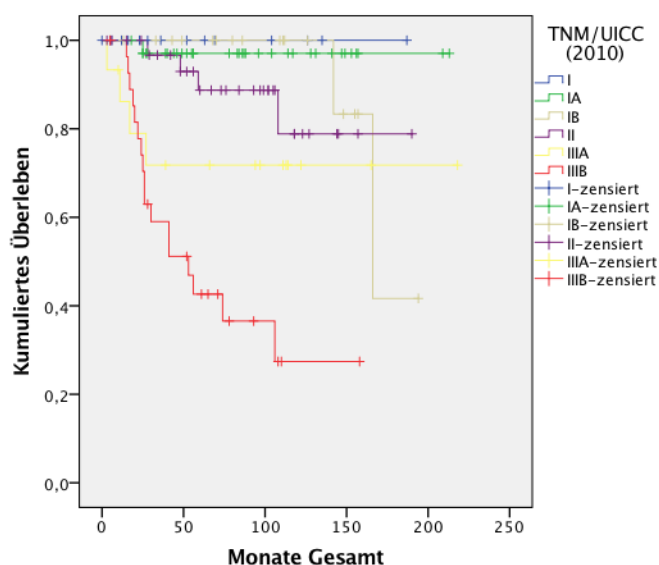


Abbildung 39. Progressionsfreies Überleben nach der TNM/UICC-Klassifikation (2010) ohne M1, $n=146$

3.4.8 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach T-Stadium (TNM/UICC)

Die unterschiedliche Größe des GIST ergab bei den 176 Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen im Gesamtüberleben ($p=0,224$). Das 5-, 7- und 10-Jahres Überleben der 16 Patienten mit T1-Tumor lag schätzungsweise bei 80% und 68,6%. Bei den 78 Patienten mit einem T3-Tumor bei 79%, 68,5% und 62,1% und bei den 31 Patienten mit T4-Tumor bei 74,7%, 69,8% und 64,8%. Im Rahmen der Analyse zum progressionsfreien Überleben der 153 Patienten ohne M1-Status resultierten signifikante Gruppenunterschiede in der Langzeitbeobachtung ($p=0,003$). Während aus der Gruppe der 16 Patienten mit T1-Tumor keiner eine Metastase entwickelte, lag das 1-, 3- und 5-Jahres PFS der verbliebenen 64 Patienten mit T3-Tumor bei 98,3%, 81% und 74,6%. Von den 31 Patienten der Gruppe mit T4-Tumor hatten 9 einen primär metastasierten GIST. Demnach lag das zu erwartende PFS bei den 22 Patienten ohne M1-Status mit T4-Tumor bei 95,5%, 75,4% und 70%.

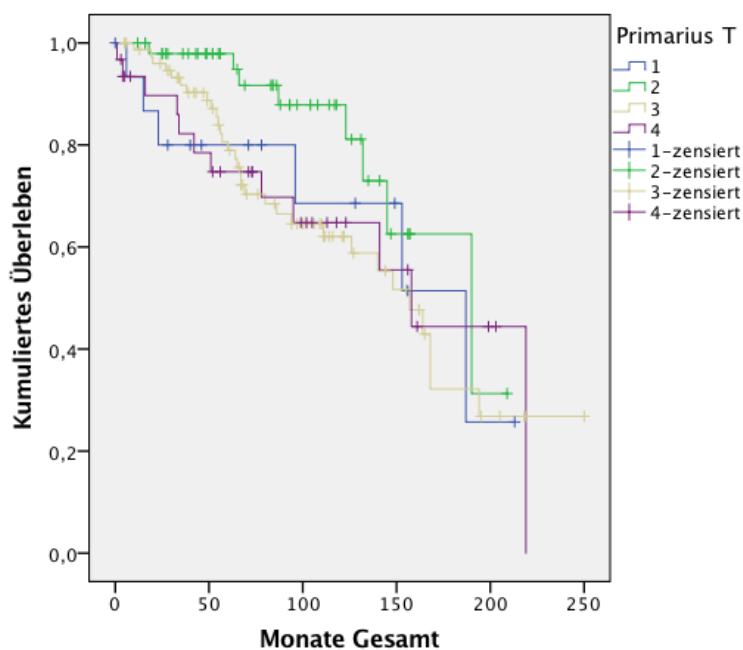


Abbildung 40. Gesamtüberleben nach Größe des GIST, n=176

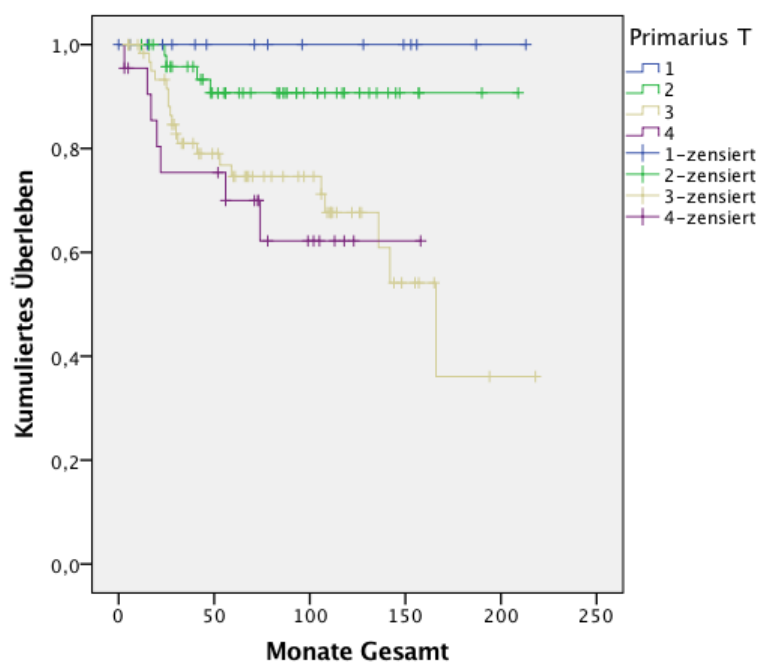


Abbildung 41. Progressionsfreies Überleben nach Größe des GIST ohne M1, n=153

3.4.9 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Ausdehnung

Zwischen den jeweiligen Gruppen mit und ohne Vorliegen einer Serosaperforation oder eines lokal fortgeschrittenen Tumors der 160 Patienten ist der Unterschied signifikant ($p < 0,001$), und das 5-Jahres-Überleben mit GIST ohne Perforation der Serosa bzw. lokal infiltrierendem Tumor liegt bei 89,1%. Mit Serosaperforation bei 64,2% und bei lokal fortgeschrittenem Tumor bei 33,8%. Im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben gab es signifikante Unterschiede zwischen den GIST mit Serosaperforation, den lokal fortgeschrittenen GIST und der Gruppe ohne jene Merkmale ($p < 0,001$).

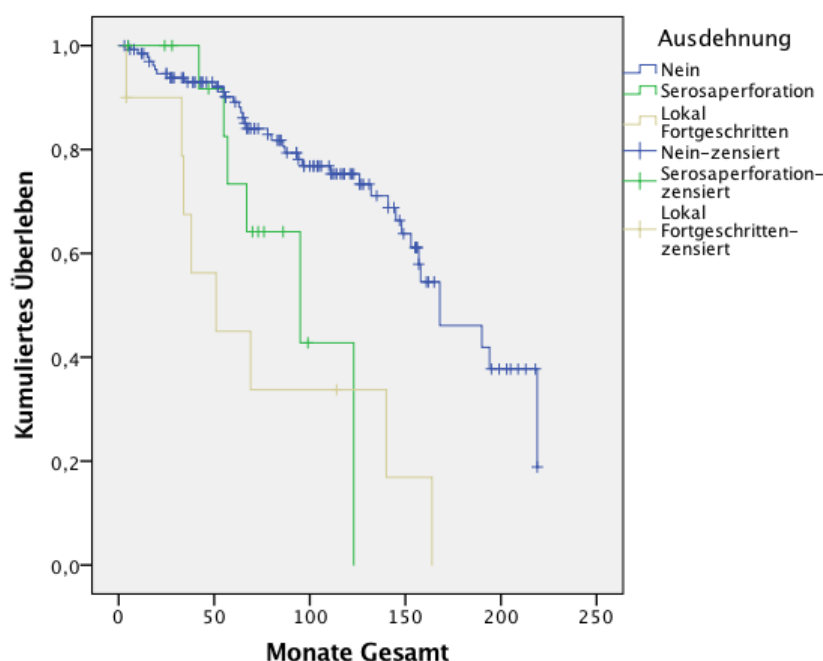


Abbildung 42. Gesamtüberleben nach Ausdehnung des GIST, n=160

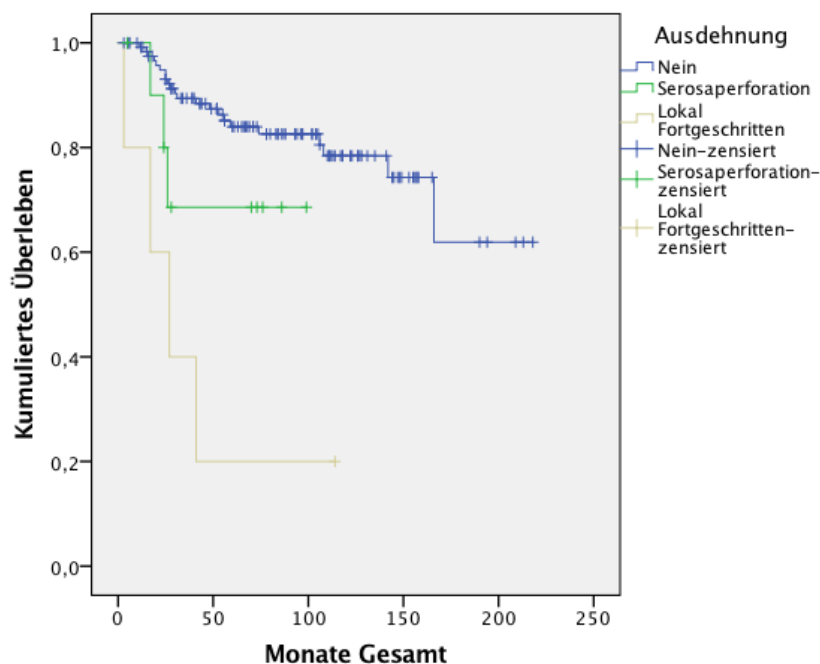


Abbildung 43. Progressionsfreies Überleben nach Ausdehnung des GIST ohne M1, n=142

3.4.10 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach *KIT*-Exon 11-Mutation

Eine positive Mutationsanalyse im Exon 11 von *KIT* stellte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens der insgesamt 154 Patienten dar ($p=0,583$). Das 5-, 7- und 10-Jahres Überleben lag bei allen 102 Patienten mit mutiertem Exon 11 bei 84,2%, 74,1% und 69,6%. Von den 102 Patienten mit dokumentierter *KIT*-Mutation im Exon 11 entwickelten 36 (35,3%) eine oder mehrere Metastasen. Bezüglich des PFS ohne Patienten mit M1-Status gab es keinen signifikanten Unterschied bei den verbliebenen 131 Patienten ($p=0,306$). Das 1-, 3- und 5-Jahres PFS mit *KIT*-Exon 11 Mutation lag bei den 85 Patienten ohne M1 bei 98,8%, 85,5% und 79,3%. Bei den 46 Patienten mit Wildtyp 97,8%, 90,8% und 87,6%. Ein Wildtyp-GIST lag demnach vor, wenn keine aktivierende Mutation in den kodierenden Exonbereichen des *KIT*- oder *PDGFRA*-Gens gefunden wurde und es sich um Polymorphismen ohne phänotypische Relevanz handelte.

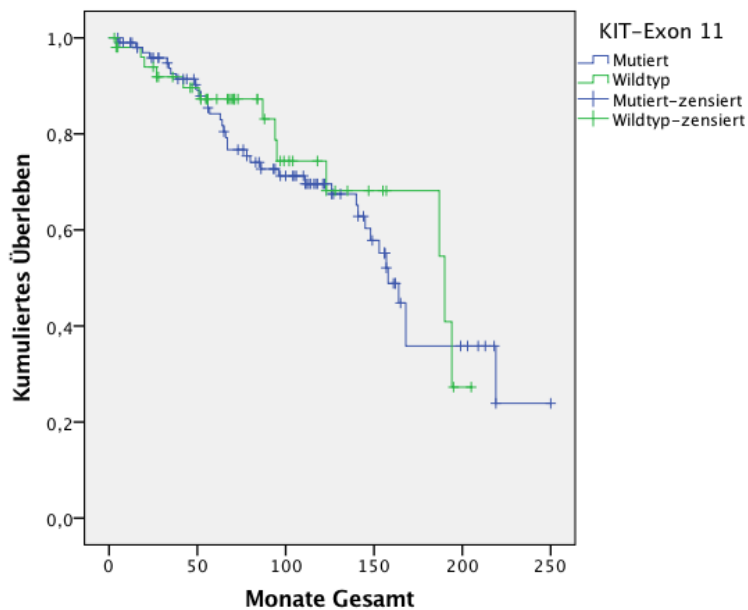


Abbildung 44. Gesamtüberleben nach *KIT*-Exon 11-Mutation, n=154

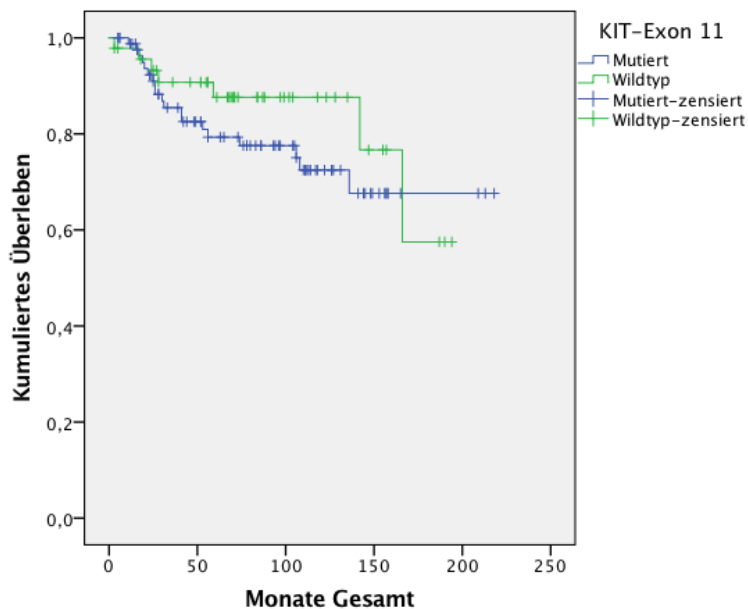


Abbildung 45. Progressionsfreies Überleben nach *KIT*-Exon 11-Mutation ohne M1, n=131

3.4.11 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach *KIT*-Exon 11-/*PDGFRA*-Exon 18-Mutation

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich im Vergleich der 102 Patienten mit *KIT*-Exon 11 Mutation mit den 24 Patienten mit *PDGFRA*-Exon 18-Mutation kein signifikanter Unterschied ($p=0,722$). Das 5-Jahres Gesamtüberleben der Patienten mit *KIT*-Exon 11 Mutation lag bei 84,2% und das der Patienten mit *PDGFRA*-Exon 18-Mutation bei 85,6%. Das 1- und 3-Jahres PFS lag bei 98,8% und 85,5% (*KIT*-Exon 11) und 100% (*PDGFRA*-Exon 18). Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,079$).

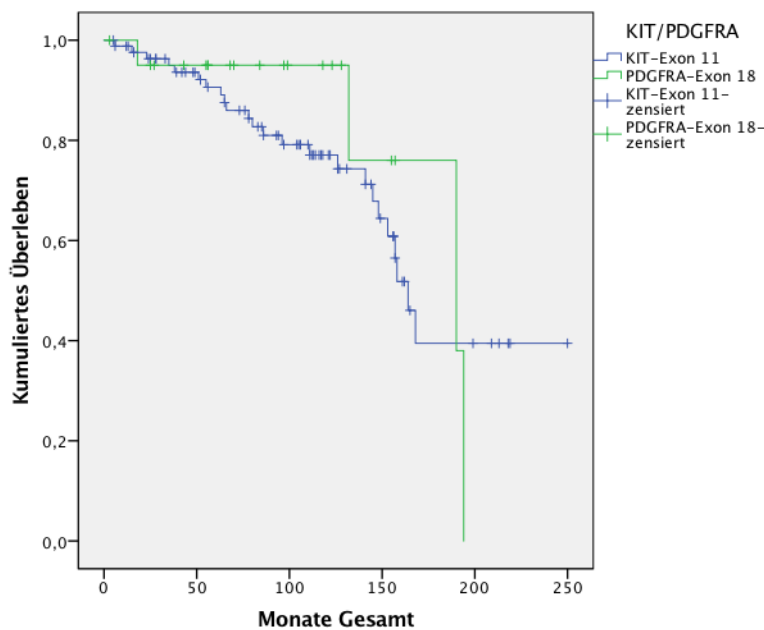


Abbildung 46. Gesamtüberleben nach *KIT*-Exon 11- und *PDGFRA*-Exon 18-Mutation, $n=126$

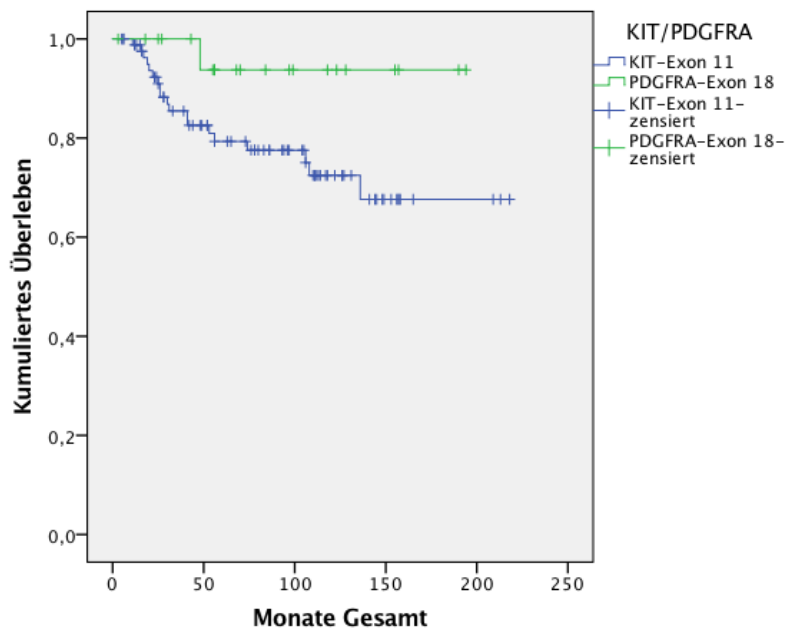


Abbildung 47. Progressionsfreies Überleben nach *KIT*-Exon 11- und *PDGFRA*-Exon 18-Mutation ohne M1, $n=106$

3.4.12 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Organ der Metastasen-Erstmanifestation

Das Organ der Erstmanifestation einer Fernmetastasierung stellte bezogen auf das Gesamtüberleben bei den 54 Patienten mit Metastase keinen signifikanten Unterschied dar ($p=0,35$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der 10 Patienten mit primär bifokal aufgetretenen Metastasen in Leber und Peritoneum lag bei 33,3%. Bei den 25 Patienten mit der Leber als Ort der Erstmanifestation lag es bei 75,8% und bei den 19 Patienten mit Metastasen im Peritoneum bei 60%. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p=0,083$).

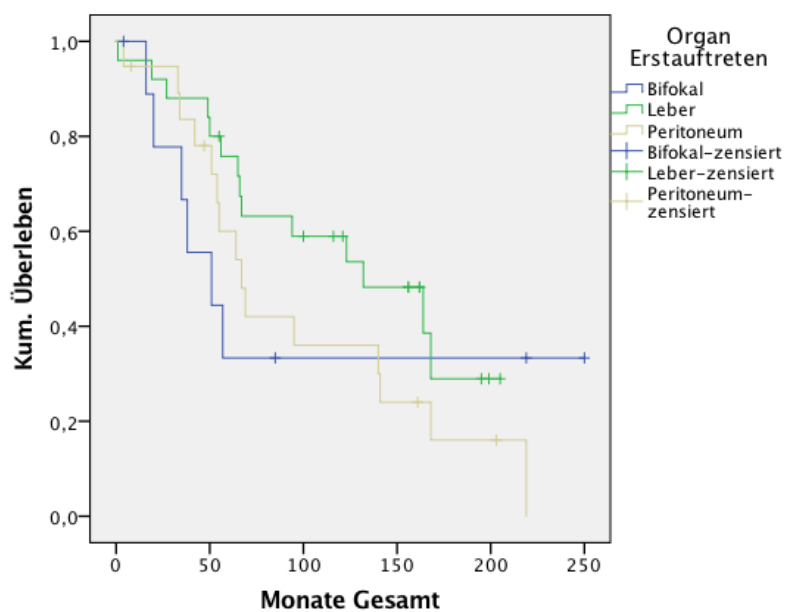


Abbildung 48. Gesamtüberleben abhängig vom Organ der Erstmetastasierung, n=54

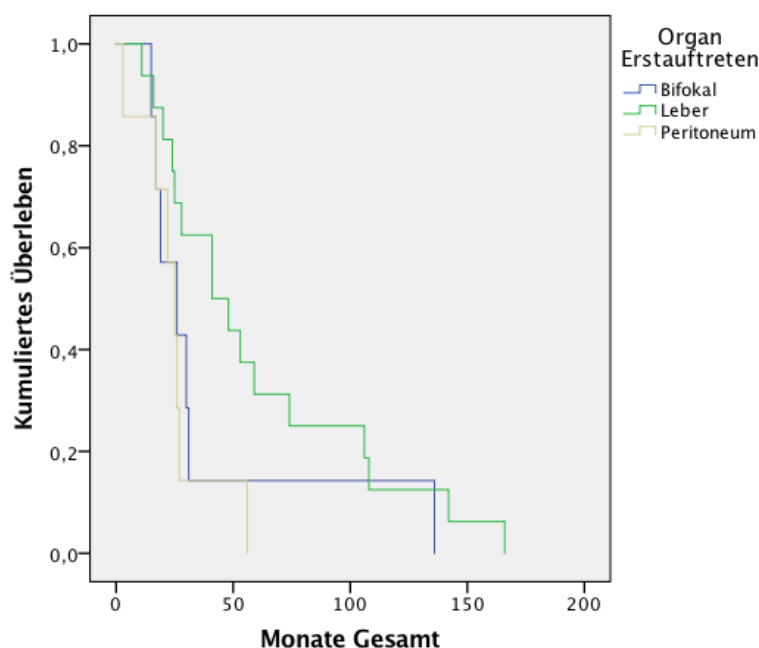


Abbildung 49. Progressionsfreies Überleben abhängig vom Organ der Erstmetastasierung ohne M1, n=30

3.4.13 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Resektionsstatus des GIST

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der insgesamt 165 Patienten ($p=0,473$). Das 5-, 7- und 10-Jahres Überleben der 156 Patienten mit R0 reseziertem GIST (ohne den einen Patienten mit R2-Resektion) lag bei 86,4%, 77,9% und 71%. Das progressionsfreie 1-, 3- und 5-Jahres Überleben der 139 Patienten aus der Gruppe mit Zustand nach R0-Resektion und ohne M1-/R2-Status betrug 98,5%, 86,5% und 81,6%. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant zu den 8 Patienten mit R1-reseziertem GIST ($p=0,195$).

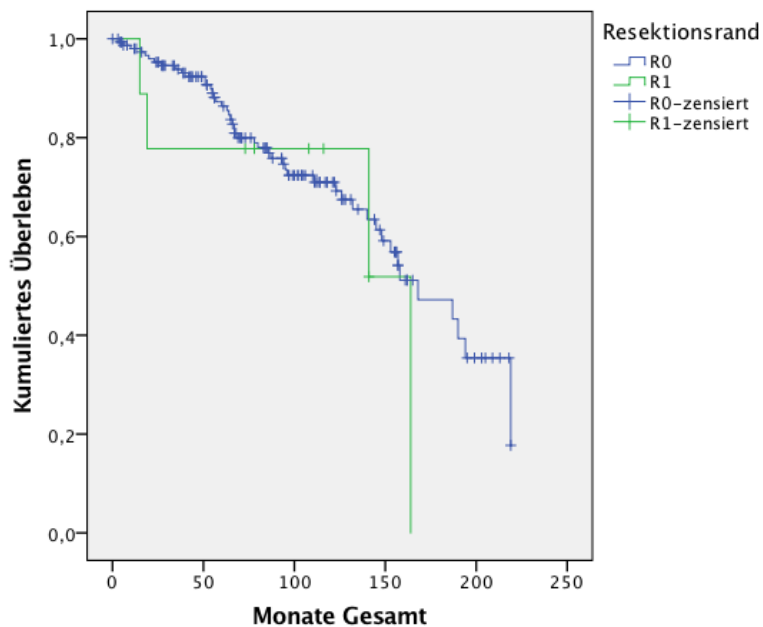


Abbildung 50. Gesamtüberleben nach Resektionsrand R0/R1, n=165

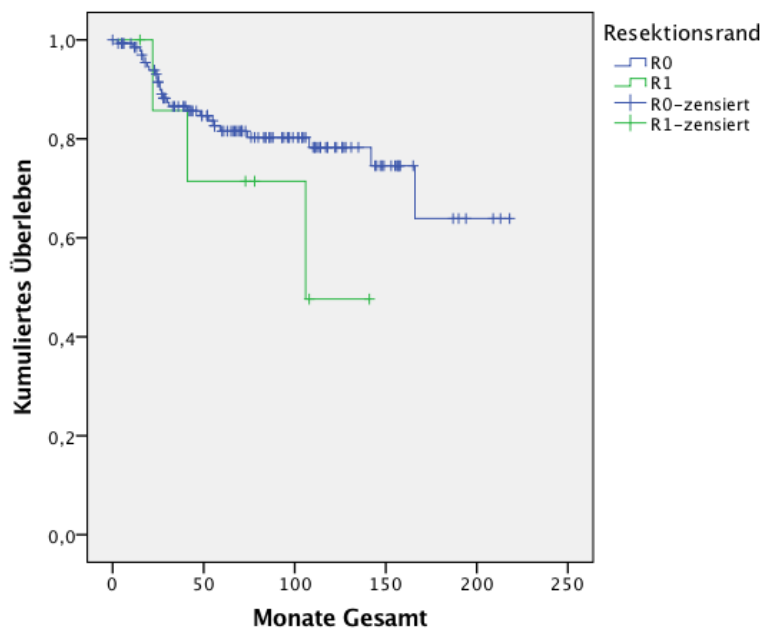


Abbildung 51. Progressionsfreies Überleben nach Resektionsrand ohne M1 und R2, n=147

3.4.14 Gesamt- und progressionsfreies Überleben nach Zweitmalignom

Die Entwicklung eines Zweittumors wirkte sich statistisch knapp nicht signifikant auf das Gesamtüberleben bei den untersuchten 173 Patienten aus ($p=0,06$). Das 5-, 7- und 10-Jahres Überleben lag bei den 35 Patienten mit Zweitmalignom bei 76%, 68,8% und 64,2%.

Von den 35 Patienten mit Zweitmalignom entwickelten 9 eine Metastase während der Nachbeobachtung. Das Vorhandensein eines Zweitmalignoms bedingte jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens ($p=0,867$). Das 1-, 3-, und 5-Jahres progressionsfreie Überleben der verbliebenen 33 von 150 Patienten (ohne M1-Status) lag bei 100%, 86,3% und 74,1%.

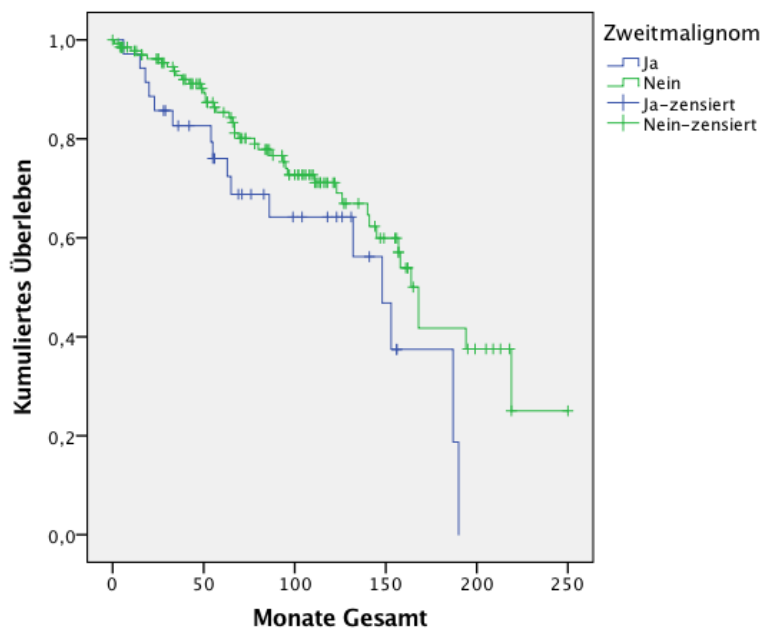


Abbildung 52. Gesamtüberleben bei Vorhandensein eines Zweitmalignoms, n=173

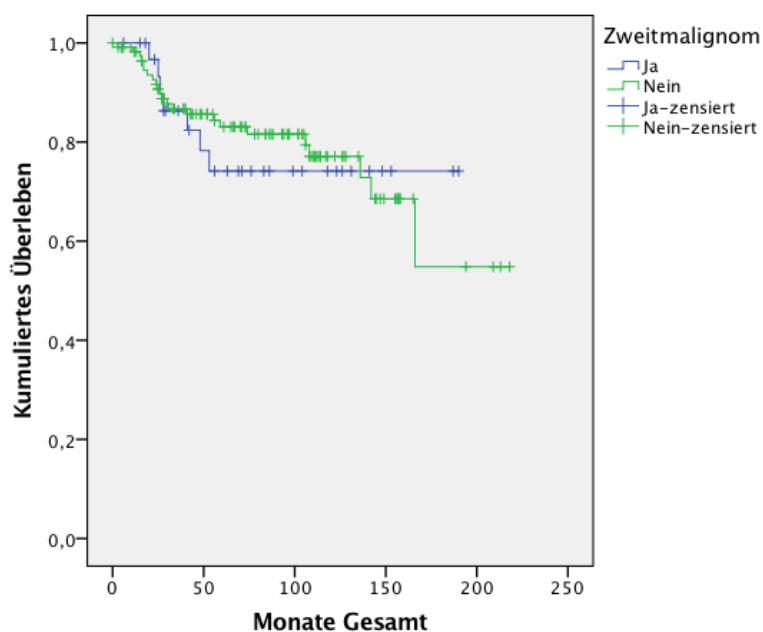


Abbildung 53. Progressionsfreies Überleben bei Vorhandensein eines Zweitmalignoms ohne M1, n=150

3.5 Korrelation und Cox Regression

3.5.1 Korrelation von Stress (psychisch/physisch) mit dem Alter der ED

Die Auswertung der bivariaten Korrelation von 65 Patienten zeigte mit einem $r = -0,259$ und einem signifikanten (zweiseitigem) $p=0,037$ nach Spearman-Rho, eine negative Korrelation zwischen psychischem Stress und Alter bei ED, wohingegen bei angegebenem physischem Stress keine signifikante Korrelation gezeigt werden konnte ($p=0,771$).

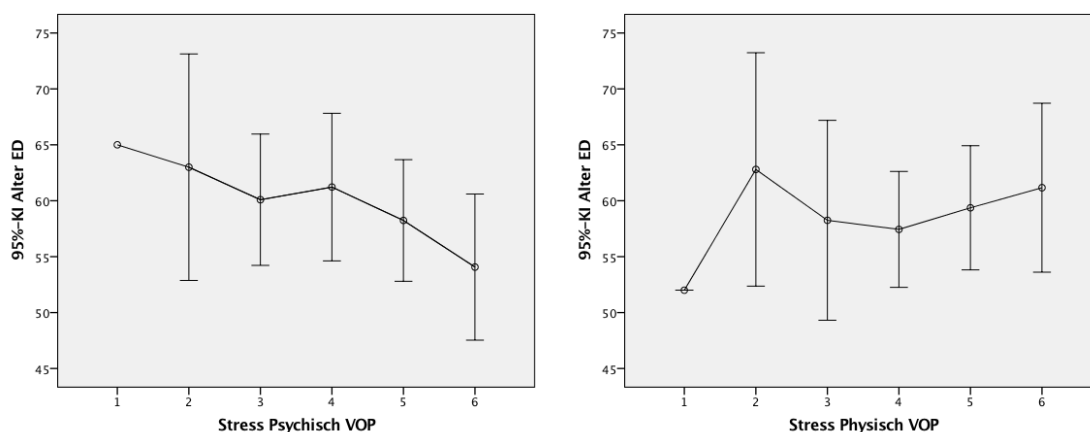


Abbildung 54 und 55. Korrelation des subjektiven Alltagsstresses mit dem Alter der ED, $n=65$

3.5.2 Korrelation der Tumorgroße mit der Mitose- und Proliferationsaktivität

Bei Durchführung einer bivariaten Korrelationsanalyse unter Verwendung des Pearson-Tests für metrische Variablen ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Größe des ursprünglichen GIST und seiner Mitoseaktivität. Ferner ist eine erhöhte Aktivität des Proliferationsmarkers *Ki67* mit einer vermehrten Anzahl an Mitosen in 50 Hauptgesichtsfeldern assoziiert.

Tabelle 11. Korrelationstabelle Tumorgroße und mitotische Aktivität

Korrelationen	Tumorgroße Mitosen/50HPF	Tumorgroße Ki67-Index	Mitosen/50 HPF Ki67-Index
Pearson-Test	,189	0,267	0,680
Signifikanz (2-seitig)	0,022	0,001	<0,001
N	147	158	135

3.5.3 Metastasierungsrisiko nach Mutationsgen

Die Risikoprüfung eines etwaigen Einflusses der Primärmutation ergab bei den beiden häufigsten Mutationen im KIT oder PDGFRA-Gen kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 12. Cox-Regression – Risiko bei vorhandener *KIT*-Exon 11- oder *PDGFRA*-Exon 18-Mutation auf verfrühte Metastasierung

Primärmutation	Signifikanz [p]	Hazard Ratio (HR)	Konfidenz-Intervall (95%)
KIT Exon 11	0,933	1,034	0,4-2,2
PDGFRA Exon 18	0,197	0,423	0,1-1,5

3.5.4 Auftreten einer Metastase entsprechend der GIST-Ausdehnung

Bei 15 Patienten mit Angabe zur Ausdehnung des GIST entwickelten 7 (46,6%) im Verlauf der Beobachtung eine Metastase in ein oder mehrere Organsysteme. Von den 10 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor waren es 9 (90%).

Tabelle 13. Kreuztabelle zur Darstellung des Auftretens einer Metastase, abhängig vom Vorhandensein einer Serosaperforation oder eines lokal fortgeschrittenen Tumors

Ausdehnung beschrieben	Keine Metastase	Metastase	Gesamt
Nein	102	33	135
Serosaperforation	8	7	15
Lokal fortgeschritten	1	9	10
Gesamt	111	49	160

3.5.5 Metastasierungsrisiko bei Serosaperforation und lokal fortgeschrittenem GIST

Mit Hilfe der Cox-Regression zur Berechnung der HR konnte gezeigt werden, dass mit einem HR von 2,8 bei vorliegender Serosaperforation signifikant eher Metastasen in Erscheinung traten ($p=0,014$, 95%-KI: 1,2-6,4), wohingegen das Risiko bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren noch höher war ($p=0,001$, 95%-KI: 3,2-14,7).

Tabelle 14. Cox-Regression – Risiko allgemein bei Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST eine Metastase zu entwickeln

Ausdehnung beschrieben	Signifikanz [p]	Hazard Ratio (HR)	Konfidenz-Intervall (95%)
Serosaperforation	0,014	2,8	1,2-6,4
Lokal fortgeschritten	0,001	6,9	3,2-14,7

3.5.6 Peritoneales Metastasierungsrisiko entsprechend der GIST-Ausdehnung

Bei der Untersuchung, ob die Ausdehnung des GIST Einfluss auf eine vermehrt peritoneale Aussaat hat zeigte sich, dass das Risiko hierfür sowohl bei vorliegender Serosaperforation (HR=3,0), als auch bei lokal fortgeschrittenem Tumor (HR=2,5) signifikant erhöht ist ($p=0,016$ und $p=0,034$). Mit der gleichen Untersuchung im Hinblick auf die bevorzugte Entwicklung von Lebermetastasen konnte kein signifikant erhöhtes Risiko festgestellt werden ($p=0,85$ bei Serosaperforation, $p=0,31$ bei lokal fortgeschrittenem Tumor).

Tabelle 15. Cox-Regression – Risiko bei bekannter Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST, speziell eine Peritoneumsmetastase zu entwickeln

Ausdehnung	Signifikanz [p]	Hazard Ratio (HR)	Konfidenz-Intervall (95%)
Serosaperforation	0,016	3,0	1,2-7,5
Lokal fortgeschritten	0,034	2,5	1,0-5,8

3.5.7 Gemeinsame Kennzeichnung einer Tumorrupitur und GIST-Ausdehnung

Bei der Erhebung der histopathologischen Daten zeigte sich, dass von den eingangs genannten 15 Patienten mit Serosaperforation und 10 Patienten mit lokal fortgeschrittenem GIST nach Abzug derer mit gleichzeitig dokumentierter Tumorrupitur, noch 8 Patienten mit Serosaperforation und 6 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor verbleiben.

Tabelle 16. Kreuztabelle Vorliegen einer Serosaperforation, eines lokal fortgeschrittenen Tumors oder einer Tumorrupitur

		Ausdehnung			
		Nein	Serosaperforation	Lokal fortgeschritten	Gesamt
Tumorrupitur	Ja	6	7	3	16
	Nein	128	8	6	142
Gesamt		134	15	9	158

Unter Berücksichtigung dieses Umstands zeigte sich bei der Analyse zum progressionsfreien Überleben bei Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST (ohne Patienten mit Tumorrupitur) trotzdem ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p<0,001$).

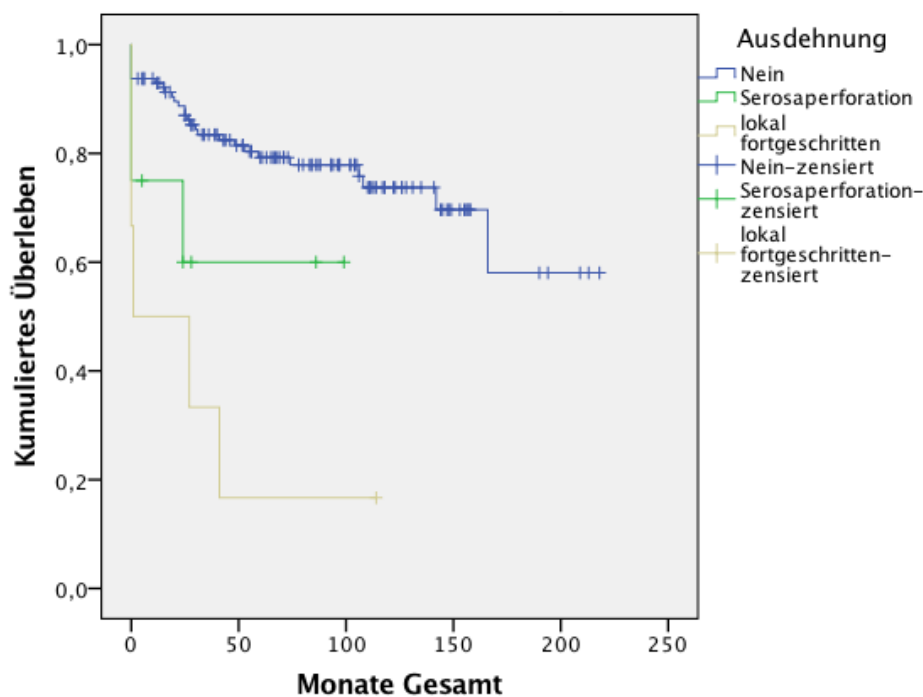


Abbildung 56. Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST ohne Tumorrupitur, n=142

Im Vergleich zu Tabelle 14 zeigt Tabelle 17, dass nach Herausnahme der Patienten mit gleichzeitig dokumentierter Tumorrupitur, das Metastasierungsrisiko bei Vorliegen einer Serosaperforation nicht mehr signifikant gegeben ist ($p=0,101$), jedoch bei lokal fortgeschrittenem GIST weiterhin signifikant bleibt ($<0,001$).

Tabelle 17. Cox-Regression – Risiko allgemein, bei bekannter Serosaperforation oder lokal fortgeschrittenem GIST ohne Tumorrupitur eine Metastase zu entwickeln

Ausdehnung	Signifikanz [p]	Hazard Ratio (HR)	Konfidenz-Intervall (95%)
Serosaperforation	0,101	2,7	0,8-9,1
Lokal fortgeschritten	<0,001	5,9	2,3-15,5

Bei Betrachtung der 18 Patienten mit dokumentierter Tumorrupitur zeigte sich ein signifikant erhöhtes Metastasierungsrisiko (HR: 3,2, 95%-KI: 1,6-6,2, $p=0,001$).

Tabelle 18. Cox-Regression – Risiko allgemein, bei vorliegender Tumorrupitur eine Metastase zu entwickeln

	Signifikanz [p]	Hazard Ratio (HR)	Konfidenz-Intervall (95%)
Tumorrupitur	0,001	3,2	1,6-6,2

3.6 Imatinib

3.6.1 Einnahme von Imatinib aller 96 Patienten

Aus dem Gesamtkollektiv von 177 Patienten nahmen 96 Patienten (54,2%) Imatinib entweder innerhalb oder außerhalb von Studien ein. Im Median betrug die Einnahme aller Patienten 36 Monate. 54 Patienten wurden adjuvant, also nach erfolgter Operation des Primärtumors mit Imatinib unterschiedlich lange nachbehandelt. Tabelle 6 zeigt die verschieden lange Einnahme von Imatinib.

Tabelle 19. Einnahme Imatinib aller Patienten

Imatinib	Patienten [n=96]
Mittelwert	46.58 Monate
Median	36 Monate
95%-KI	37.8-55.3 Monate
SD (\pm)	43.2 Monate
min.-max	1-180 Monate
Adjuvant	54
Studienpatienten	27
- Studie 1 Jahr	13
- Studie 3 Jahre	14
Primär Palliativ	23

Tabelle 20. Jahresverteilung Imatinib-Einnahme

Imatinib [Jahre]	Patienten [n=96]
<1	12
1	8
1-3	23
3	16
3-5	14
5-6	9
8-10	3
>10	11
Dosis	
- Einheitlich	58
- Angepasst	38
Zeitraum	
- Durchgehend	78
- Einnahmepausen	18

3.6.2 Progressionsfreies Überleben ohne M1

Das progressionsfreie Überleben von den 96 Patienten, welche jemals (unabhängig von adjuvanter Therapie in Studien oder nicht) Imatinib erhalten haben, betrug nach 5 Jahren bei insgesamt 73 Patienten (ohne M1) 64,8%. Im Mittel trat die Metastase nach 46,7 Monaten (95%-KI: 30,3-63,1, \pm SD 43,1) bzw. im Median nach 27 Monaten (min.-max. 3-166) auf. Von allen Patienten, welche kein Imatinib erhalten haben, entwickelte auch keiner eine Metastase. Die 73 Patienten (ohne M1) nahmen Imatinib im Mittel 43 Monate (95%-KI: 34,15-53,30, \pm SD 41) bzw. im Median 36 Monate (min.-max 1-180) ein.

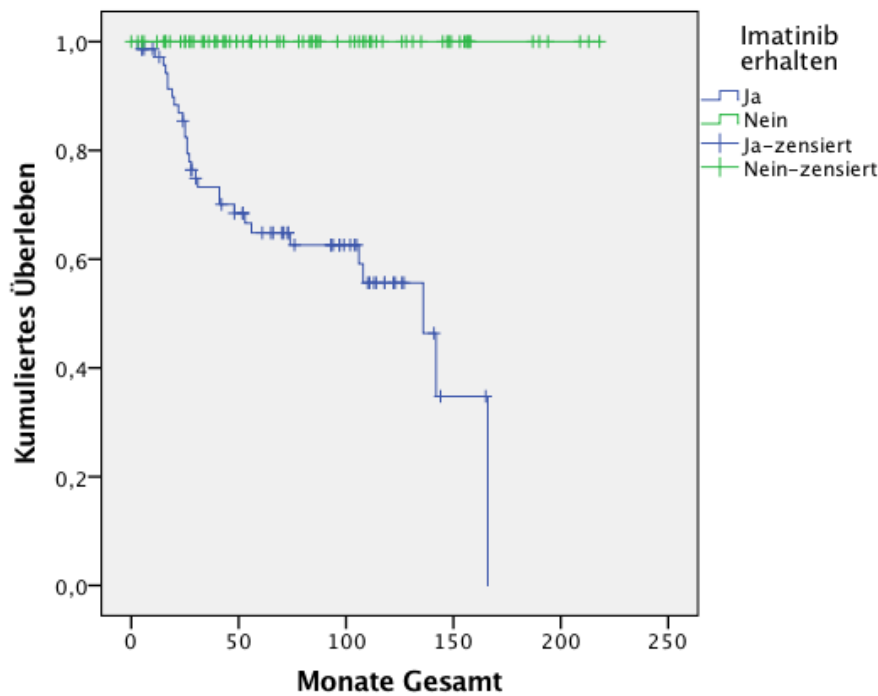


Abbildung 57. Progressionsfreies Überleben aller mit Imatinib behandelten Patienten ohne M1, n=151

3.6.3 Gesamtüberleben nach adjuvanter und primär palliativer Therapie

Die 54 adjuvant nachbehandelten Patienten wurden im Mittel 84,6 Monate nachbeobachtet ($\pm 44,40$ SD) und erreichten ein 5-Jahres-Überleben von 87,3% und ein 7-Jahres-Überleben von 82,5%. Die 23 Patienten mit primär palliativem Therapiekonzept bei M1-Status verzeichneten lediglich ein 5-Jahres-Überleben von 43,9% ($p < 0,001$).

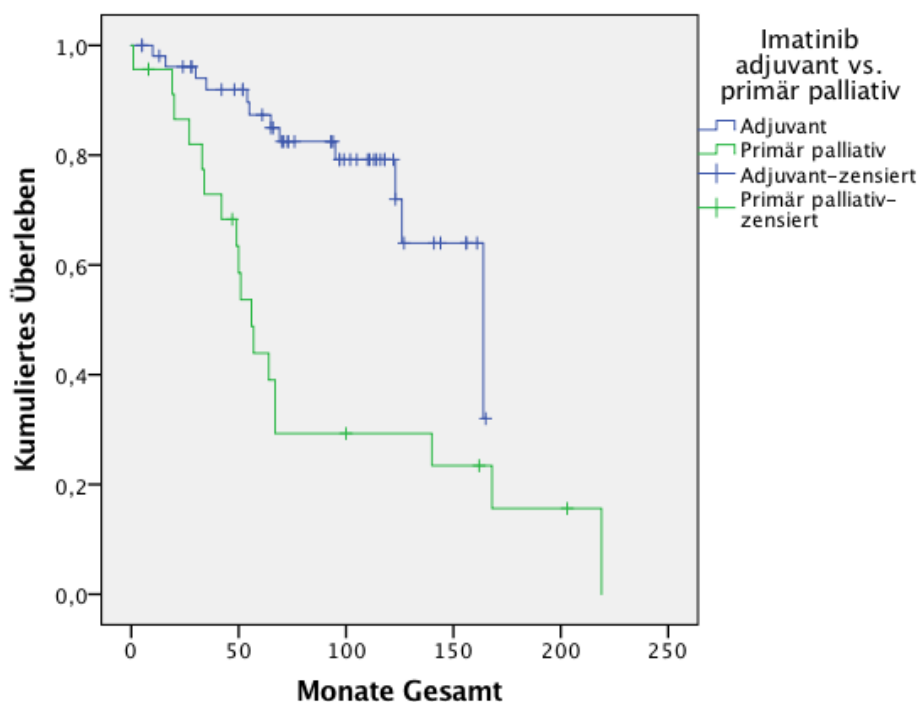


Abbildung 58. Gesamtüberleben der Patienten mit adjuvant und primär palliativer Imatinib-Einnahme, n=77

3.6.4 Betrachtung der adjuvanten Gruppe

Die Patienten aus jener adjuvant nachbehandelten Gruppe nahmen im Mittel 41,7 Monate Imatinib (\pm SD 37,1; 95%-KI: 31,6-51,8), entweder im innerhalb oder außerhalb von Studien oder bei eingetretenem Progress der Erkrankung als wiederholte Gabe. Sunitinib erhielten im Verlauf 6 Patienten (11,1% der adjuvanten Gruppe) und 2 Patienten Sorafenib (3,7%).

Tabelle 21. Nachbeobachtung der adjuvant behandelten Gruppe

Adjuvant Imatinib	Anzahl [n=54]
Nachbeobachtung	
Mittelwert Monate	84,6
Median	93
Min.-Max.	5-165
95%-KI	72,5-96,7
SD	44,4
Imatinib-Einnahme	
Mittelwert (Monate)	41,7
Standardabweichung	37,1
95%-KI	31,6-51,8
Sunitinib erhalten	6
Sorafenib erhalten	2
5-Jahres-OS	87,3%
7-Jahres-OS	82,5%
5-Jahres-PFS	74,3%

3.6.5 Adjuvante Gruppe mit Metastasen im Verlauf

Trotz adjuvanter Therapie mit Imatinib entwickelten 13 Patienten eine Metastase. Im Mittel trat diese nach 37,1 Monaten, im Median nach 27 Monaten (\pm SD 24,4, 95%-KI: 22,3-51,8, min.-max. 15-106) auf. Jedoch konnten diese auch bei unterschiedlich langer Einnahmedauer von Imatinib ein 5-Jahres-Überleben von 70% verzeichnen.

Tabelle 22. Patientensubgruppe mit Metastasen bei vorausgegangener adjuvanter Therapie
*Bei einem Patienten fehlte die genaue Mitose-Auszählung.

Z.n. Adjuvant mit sekundärer Metastase	Anzahl [n=13]*
Klassifikation	
Miettinen (High)	12
TNM/UICC (IIIA/IIIB)	12
KIT	
Exon 9	3
Exon 11	8
Zweitmalignom	5
Erstauftreten Metastase	
Leber	6
Peritoneum	5
Bifokal	2
Imatinib-Einnahme	
1-3 Jahre	4
3-5 Jahre	4
5-6 Jahre	1
>10 Jahre	4
5-Jahres Überleben	70%

4 Diskussion

Seit der Entdeckung gastrointestinaler Stromatumoren als eigenständige Tumorentität und mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren erschloss sich ein völlig neues und spannendes Feld in der molekularen Diagnostik und Therapie. Doch auch viele Jahre nach Erstbeschreibung und Erfahrung mit Nachbehandlungskonzepten bleiben viele Fragen weiterhin offen. Welche Einflussgrößen gibt es in Bezug auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben? Welche Therapie ist für welchen Patienten die richtige? Welche prognostisch relevanten Faktoren gibt es, und haben sich die etablierten Risikoklassifikationen in der Langzeitbeobachtung bewährt?

Ziel dieser Arbeit war es, das Göttinger Patientenkollektiv mit GIST zusammenzustellen, entsprechend den etablierten Klassifikationen zu vergleichen und hinsichtlich der genannten Fragestellung zu untersuchen. Die folgende Diskussion gliedert sich in die kontextuelle Einordnung der deskriptiven Ergebnisse, der pathologischen Charakteristika des Kollektivs und einen Ausblick, zu welchen neuen Anregungen diese Arbeit anleiten könnte.

4.1 Methodendiskussion und Limitation der Studie

Die Ergebnisse des untersuchten Kollektivs aus Göttingen können nicht die Gesamtheit der Patienten mit GIST abbilden oder verallgemeinernde Aussagen treffen. Diese retrospektive Beobachtungsstudie stellt die Daten einer monozentrischen Kohorte dar und versucht, die Ergebnisse in einen Gesamtzusammenhang zu stellen. Von den 177 Patienten, bei denen die Nachbeobachtung von 1995 bis 11/2016 reichte, konnte die Vollständigkeit der Daten nicht immer sichergestellt werden. Bei einigen Patienten fehlte das Follow-up bis zum festgelegten Studienende, oder es waren nicht genügend Informationen für jede der durchgeführten Analysen vorhanden. Bei der Durchführung von Analysen mittels nicht-parametrischer Tests, aufgrund fehlender Normalverteilung der metrischen Variablen wie des Alters bei ED, Primarius-Größe, Mitosezahl und *Ki67*-Proliferationsindex, sei auf die geringere Teststärke (Power) verwiesen.

Die Evaluation prognostisch relevanter Faktoren wie der Tumorruptur oder der Serosaperforation im Hinblick auf ein erhöhtes Metastasierungsrisiko war aufgrund einer fehlenden standardisierten Befunderhebung und Kennzeichnung in den Berichten und Briefen erschwert.

Im Rahmen meiner Analyse wurde für den Verlauf des einzelnen Patienten nicht zwischen Imatinib-freier Zeit (vor Einführung der adjuvanten Therapie) und Imatinib-Gabe bei

Rezidiv unterschieden. Das heißt, die Überlebenszeitanalysen wurden nicht nach Beginn der Imatinib-Einnahme zensiert, da mehr als die Hälfte der Patienten Imatinib und/oder andere Tyrosinkinaseinhibitoren im Verlauf eingenommen haben.

4.2 Diskussion allgemeiner Ergebnisse

4.2.1 Epidemiologie und Verteilungsstatistik

Das Kollektiv von 177 Patienten setzte sich zu 59,3% aus Männern und zu 40,7% aus Frauen zusammen. Diese Verteilung und die höhere Prävalenz bei Männern ist beschrieben (Tan et al. 2012). Ebenso stellte sich das Alter der Patienten bei ED vergleichbar mit den Daten aus der Literatur dar (Miettinen und Lasota 2003). Des Weiteren ist die Organverteilung der GIST in dem untersuchten Kollektiv konform mit der Literatur. Es zeigten sich ca. 60% Magen-GIST, 6% Duodenum-GIST, 29% Dünndarm-GIST und 6% Rektum-GIST (Miettinen und Lasota 2003; Miettinen und Lasota 2006a).

4.2.2 Lokalisation und Metastasierungsrisiko

Beim untersuchten Kollektiv zeigte sich, dass im Vergleich zu den Magen-GIST die Dünndarm- und Rektum-GIST ein erhöhtes Metastasierungsrisiko aufweisen (Miettinen und Lasota 2006a). Das 5-Jahres-PFS der Gruppe mit Magen-GIST (ohne M1-Status) lag bei 89,2%, wohingegen die Gruppe der Dünndarm-GIST 71,1% und Rektum-GIST 62,5% verzeichneten. Der Unterschied zwischen allen Gruppen war signifikant ($p=0,008$). Beim Dünndarm-GIST mag dies an einer erhöhten peritonealen Metastasierungsrate bei Serosaperforation liegen. Die *KIT*-Exon 9-Mutation an sich scheint hierfür nicht verantwortlich zu sein (Kunstlinger et al. 2013). Beim Rektum-GIST kann man nur spekulieren. Möglicherweise spielt hier – ähnlich wie beim neuroendokrinen Tumor – eine erhöhte hämatogene Metastasierungsrate eine Rolle sowie der fehlende Serosaüberzug.

4.3 Klassifikationen

4.3.1 Die Miettinen- und TNM/UICC-Klassifikation

Vergleicht man die Überlebensraten der Miettinen-Klassifikation im Gesamt- und progressionsfreien Überleben, fällt auf, dass sich die Ergebnisse der Patienten mit Hochrisiko-GIST nur wenig von denen mit Stadium III der TNM/UICC-Klassifikation unterscheiden.

Tabelle 23. Übersicht der Überlebensraten der Klassifikationen im Vergleich

OS/PFS	Miettinen-Klassifikation		TNM/UICC-Klassifikation	
	Intermediär	Hochrisiko	Stadium II	Stadium III
OS:	n=31	n=65	n=35	n=43
5-Jahre	90,9%	78,4%	92,7%	82,8%
7-Jahre	”	67,2%	”	74,3%
10-Jahre	”	62,8%	87,2%	70,9%
PFS:	n=29	n=49	n=35	n=43
1-Jahre	100%	95,8%	100%	95,2%
3-Jahre	96,2%	67,4%	96,7%	63,4%
5-Jahre	91,8%	55,5%	88,7%	52,6%

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der TNM/UICC-Klassifikation hinsichtlich des Gesamtüberlebens erklärt sich durch die Hinzunahme des Stadium IV (metastasierter GIST). Bei Betrachtung der 31 Patienten mit intermediärem Progressionsrisiko der Miettinen-Klassifikation zeigten sich vergleichbare Ergebnisse mit den entsprechenden 31 Patienten mit Stadium II der TNM/UICC-Klassifikation im Gesamt- als auch im progressionsfreien Überleben.

In der bisher einzigen Studie zum Vergleich der gängigen Risikoklassifikationen von Schmieder et al. aus dem Jahr 2016 wurden die Risikoklassifikationen bei 558 metastasenfren Patienten (u. a. nach Fletcher, Miettinen und TNM/UICC) nach erfolgter R0-Resektion mit der Zielsetzung verglichen, Unterschiede zwischen den Klassifikationen herauszuarbeiten. Das Kollektiv setzte sich bezüglich der Geschlechterverteilung ähnlich zu der Göttinger Kohorte zusammen und war im Median etwas älter (67,6 Jahre min.-max 14,7-94,8). Das mediane Follow-up betrug 4,2 Jahre (Göttingen: 6,33 Jahre) und die häufigste Lokalisation war mit 69,7% der Magen (Göttingen: 59%). Unterschiede zeigten sich im PFS der Hochrisiko-Gruppe (1-, 3- und 5-Jahres-Überleben) nach Miettinen et al., welches bei 77,7%, 61,7% und 56,1% und beim Göttinger Kollektiv bei jeweils 95,8%, 67,4% und 55,5% lag (Schmieder et al. 2016). Beim Vergleich des Stadium II der TNM/UICC-Klassifikation mit der

intermediären Gruppe nach Miettinen et al. zeigten sich in der genannten Studie übereinstimmende Ergebnisse im PFS von 95,6%, 88,3% und 82,9%. Im Vergleich hierzu wurde beim Göttinger Kollektiv jeweils ein PFS von 100%, 96,7% und 88,7% der Patienten mit Stadium II und 100%, 96,7% und 91,8% mit intermediärem Risiko nach Miettinen et al. verzeichnet (Miettinen und Lasota 2006a). Interessanterweise waren die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den jeweiligen Gruppen nicht signifikant. Beim Göttinger Kollektiv lag das Gesamtüberleben zwischen den Patienten mit intermediärem und hohem Risiko nach 5 Jahren bei 90,9% und 78,4% ($p=0,115$). Analog hierzu lag das Gesamtüberleben zwischen den Patientengruppen für das TNM/UICC-Stadium II und III bei 92,7% und 82,8% ($p=0,337$). Die Ulmer Autoren haben daher niedrig- und intermediäre Risiko-GIST als Nicht-Hochrisiko-Gruppe zusammengefasst und der Hochrisiko-Gruppe gegenübergestellt. Hier zeigte sich für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied nach der Miettinen-Klassifikation ($p=0,025$). Auch für das Stadium I-II gegenüber dem Stadium III der TNM/UICC-Klassifikation zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,025$). Zur besseren Stratifizierung insbesondere von intermediärem und Hochrisiko-GIST besteht daher die Notwendigkeit GIST-unabhängiger Risikofaktoren. Einstweilen wird daher empfohlen, auch Patienten mit intermediärem GIST adjuvant mit Imatinib zu behandeln (Reichardt et al. 2012). Analog dazu sollte die Mitosenzählung standardisiert in 5mm^2 mit der höchsten Mitoserate erfolgen, da sich hier die Gesichtsfelder gleichen (Agaimy 2010, Agaimy et al. 2015). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Gesichtsfelder noch mit HPF angegeben.

Die Ergebnisse des Ulmer Kollektivs von Schmieder et al. sind jedoch nicht direkt auf die vorliegende Arbeit übertragbar, da bei den berechneten Überlebenszeiten des Göttinger Kollektivs die Patienten, welche Tyrosinkinasehemmer eingenommen haben, nicht nach Beginn der Imatinib-Einnahme zensiert wurden und somit keine Bereinigung der Daten wie in der verglichenen Studie vorliegen. Dies liegt darin begründet, dass in der Studie der Ulmer Kohorte lediglich 10,4% Imatinib eingenommen haben und die Untersucher somit die Ergebnisse bei der Mehrheit der Patienten entsprechend adjustieren konnten. Bei dem Göttinger Kollektiv nahmen 96 Patienten (54,2%) im Rahmen der Nachbeobachtung Imatinib ein, sodass eine Zensierung nach Beginn der Imatinib-Therapie (welche in der Regel nach erfolgter Operation begann) zu keiner Aussage geführt hätte. Das Follow-up wäre dann lediglich der Zeitraum zwischen OP und Imatinib-Beginn gewesen, welcher i. d. R. einen Monat betrug.

4.4 Prognostische Faktoren

Die Anzahl der Mitosen ist als Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben beschrieben (Patil und Rubin 2011). Bei dem untersuchten Kollektiv dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied nach 5 Jahren bei den Patienten mit >5 Mitosen/50HPF bei denen das PFS bei 48,1% bzw. 88,2% bei <5 Mitosen/50HPF lag.

Ebenso verhielt es sich mit der Tumorgroße, welche ebenfalls als Risikofaktor anerkannt ist (Tan et al. 2012) und beim hiesigen Kollektiv das progressionsfreie Überleben bei T2-Tumoren 90,7%, bei T3-Tumoren 61,2% und bei T4-Tumoren 49,7% betrug.

Ein kanadische multizentrische Studie mit 502 Patienten (Ulmer Kollektiv (n=558) zeigte für Patienten mit reseziertem, nicht-metastasierten GIST ein progressionsfreies Überleben 1, 3 und 5 Jahren bei 95%, 83% und 74% (Bischof et al. 2015). In diesem Kollektiv war die Tumorgroße in 54% kleiner als 5 cm, lag zwischen 5 und 10 cm in 29% und war größer als 10 cm in 18% der Fälle. Möglicherweise waren unsere Daten für das 3- und 5-Jahresüberleben mit 67,4% und 55,5% geringer, da unsere Tumore größer waren und eine höhere Mitoserate hatten: Bei den 63 Patienten mit hoher Mitosezahl betrug das 5-Jahresüberleben in unserem Kollektiv 79,5%. Im Vergleich hierzu zeigten die 101 Patienten mit niedriger Mitosezahl ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 90,4%.

Weiterhin bestätigten sich eine nicht-gastrale Lokalisation und eine Tumorrupatur als Faktoren eines schlechteren PFS (Joensuu et al. 2014). Das Göttinger Kollektiv zeigte hierbei PFS-Raten bei den Magen-GIST zwischen 89,2%-98,9%, wohingegen das PFS für Dünndarm-GIST zwischen 71,1%-97,6% lag ($p=0,005$). Ferner stellte sich heraus, dass der Resektionsstatus bei den Patienten aus dieser Studie bezüglich des progressionsfreien Überlebens nicht signifikant unterschiedlich zwischen R0- und R1-resezierten Tumoren war ($p=0,195$). Dies liegt möglicherweise an der zumeist erfolgten Nachbehandlung mit Imatinib. Auch war die Anzahl von Patienten mit postoperativem R1- (8 Patienten) oder R2-Status (1 Patient) im Vergleich zu den 139 Patienten mit R0-reseziertem GIST sehr gering (s. Kapitel 3.4.13, Abbildung 51). Von den 8 Patienten mit R1-Status haben 5 Patienten Imatinib erhalten (davon 4 adjuvant), bei dem Patienten mit R2-Status lag ein primär metastasierter GIST (M1) vor und er erhielt ebenfalls Imatinib. Ähnlich ist dies auch publiziert (McCarter et al. 2012). Dort lag bei 9% der untersuchten 819 Patienten mit GIST eine R1-Resektion vor, im Vergleich zu 5,4% (8 Patienten aus 147 ohne M1-Status) der Göttinger Kohorte. Ferner wurde unterschieden zwischen jeweils einem Studienarm mit und ohne Imatinib-Therapie, jedoch war das Ergebnis bei beiden Armen nicht signifikant ($p=0,73$ bzw. $p=0,24$).

Es ist zu kritisieren, dass weder die Tumorrupturnoch die Serosaperforation Einzug in die Klassifikationen gehalten hat und es insgesamt an standardisierten und verlässlichen histopathologischen Beschreibungen (Rupturnja/nein, Perforation ja/nein) fehlt.

Bei dem Kollektiv dieser Studie habe ich die Serosaperforation als Risikofaktor überprüft. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im 5-Jahres Gesamtüberleben von 89,1% der Patienten ohne Serosaperforation und 64,2% mit Serosaperforation. Bei Vorhandensein eines lokal fortgeschrittenen Tumors lag die Gesamtüberlebenszeit bei 33,8% nach 5 Jahren. Bezogen auf das 1- und 3-Jahres progressionsfreie Überleben war der Unterschied ebenfalls signifikant. Unter Berücksichtigung aller Patienten (inkl. M1-Status) lag das PFS der 15 Patienten mit Serosaperforation bei 73,3% und 50,3%. Bei den 10 Patienten mit lokal fortgeschrittenem GIST lag das 1- und 3-Jahres PFS bei 40% und 20%. Im Göttinger Kollektiv entwickelten lediglich 7 der 15 Patienten mit dokumentierter Serosaperforation eine Metastase, wohingegen 9 von 10 Patienten mit lokal fortgeschrittenem GIST eine Metastase bildeten.

Dennoch scheint die Serosaperforation ein prognostisch relevanter Faktor zu sein. In einer entsprechenden Studie mit 25 Patienten wiesen 4 eine Serosaperforation auf, welche sich signifikant auf das Überleben auswirkte (Vallböhmer et al. 2008). Entsprechend war das Risiko einer Metastasierung bei vorliegender Serosaperforation im Göttinger Kollektiv erhöht (HR: 2,8, $p=0,014$, 95%-KI: 1,2-6,4). Ebenso stellte sich das Risiko speziell eine peritoneale Metastase zu entwickeln erhöht dar (HR: 3,0, $p=0,016$, 95%-KI: 1,2-7,5). Bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Tumors lag das Risiko noch höher (HR: 6,9, $p=0,001$, 95%-KI: 3,2-14,7).

Problematisch bei der Interpretation der Ergebnisse ist (neben der geringen Fallzahl) der Umstand, dass bei 7 der 15 Patienten mit Serosaperforation und 3 der 10 Patienten mit lokal fortgeschrittenem GIST ebenfalls die Angabe einer Tumorrupturnin den entsprechenden Akten vorlag. Schließt man die Patienten mit Tumorrupturndaraufohin aus und berechnet das Risiko, mit Serosaperforation eine Metastase zu erleiden, erneut, zeigt sich knapp kein signifikanter Unterschied mehr ($p=0,101$).

Zusammenfassend muss wiederholt werden, dass die Ausdehnungsmerkmale Serosaperforation, lokal fortgeschrittener GIST und Tumorrupturnstandardisiert erfasst und in einem größeren Kollektiv ausgewertet werden müssen. Die Tumorrupturngilt als absoluter Risikofaktor, eine Metastasierung im Verlauf zu entwickeln (Joensuu et al. 2012b; Joensuu et al. 2014). Daher wird eine Imatinib-Therapie bis auf Weiteres (d.h. lebenslang) empfohlen (Reichardt et al. 2012).

Bezüglich einer transkutanen Biopsierung des Tumors im Rahmen der Diagnostik besteht aus diesen Gründen große Zurückhaltung. Dennoch konnten Eriksson et al. zeigen, dass die Tumorbiopsie von außen bei Hochrisiko-GIST, möglicherweise aufgrund der adjuvanten Therapie, kein vermehrtes Risiko darstellt (Eriksson et al. 2016).

4.5 Therapie

4.5.1 Gesamt- und progressionsfreies Überleben adjuvant nachbehandelter Patienten

In den Untersuchungen von Joensuu et al. von 2012 (SSGXVIII-Studie) konnte ein Vorteil im progressionsfreien- und Gesamtüberleben einer dreijährigen- gegenüber einer einjährigen adjuvanten Gabe von Imatinib gezeigt werden. Im 5-Jahres-Überleben verzeichneten die Untersucher ein OS von 92% verglichen mit 81,7%. Ferner konnte jeweils ein PFS von 65,6% bzw. 47,9% im vergleichenden Studienarm festgestellt werden (Joensuu et al. 2012a). Die Langzeitdaten dieser Studie zeigten nach dreijähriger Gabe von Imatinib ein 5-Jahres-PFS von 71,1% im Vergleich zu 52,3% in der Gruppe mit einjähriger Einnahme. Das 5-Jahres-OS lag bei 91,9% und 85,3% (Joensuu et al. 2016).

Diese Ergebnisse sind mit der im Mittel 84,6 Monate nachbeobachteten adjuvant behandelten Gruppe des Göttinger Kollektivs gut vereinbar, bei der sich jeweils ein 5-Jahres-OS von 87,3% (7-Jahres-OS von 82,5%) und ein PFS von 74,3% bei einer mittleren Imatinib-Einnahme von 41,7 Monaten zeigte. Einschränkend muss man hinzufügen, dass 31 der 54 adjuvant behandelten Patienten einen echten Hochrisiko-GIST hatten, 15 Patienten dieser Gruppe hatten einen GIST mit intermediärem und die verbliebenen einen Niedrig-Risiko-GIST. 2 Patienten wurden nicht operiert und nur adjuvant mit Imatinib behandelt.

Von den 54 adjuvant behandelten Patienten aus Göttingen entwickelten 13 Patienten eine Metastase, welche im Median nach 27 Monaten auftrat (min.-max 15-106). In einer Studie mit einem ähnlich heterogenen Kollektiv in der adjuvanten Situation (Hochrisiko- 73 (Göttingen: 65), Intermediär- 31 (31), Niedrig- 28 (29) und Sehr-Niedrig-Risiko-GIST 8 (25) Patienten), von denen 21 operiert wurden, trat eine Metastase im Median bereits nach 16 Monaten auf (Palesandro et al. 2013).

Es muss ergänzt werden, dass von den 54 Patienten mit adjuvanter Behandlung bei uns 44 Patienten Imatinib ohne und 10 Patienten mit Unterbrechungen genommen haben. Bei 11 Patienten wurde die Dosis angepasst und war nicht konstant bei 400 mg/d. Ferner erhielten im Anschluss - aufgrund einer Metastasierung - 6 Patienten Sunitinib und 2 Patienten Sorafenib.

4.5.2 Einfluss einer Therapieunterbrechung auf das progressionsfreie Überleben

Die Bedeutung einer ununterbrochenen Einnahme zeigte sich in einer Studie von 2010, bei der 50 Patienten nach abgeschlossener, dreijähriger Behandlung mit 400 mg/d Imatinib und ohne Metastase jeweils in 2 Gruppen mit 25 Patienten unterteilt wurden. Die einen, welche Imatinib weiterhin einnahmen und jene, welche die Behandlung abbrachen. Bei einem medianen Follow-up von 35 Monaten (95%-KI: 33-38) betrug das 2-Jahres-PFS 80% in der Gruppe ohne Unterbrechung und 16% in der Gruppe mit abgebrochener Behandlung (Le Cesne et al. 2010). Zhao et al. untersuchten 185 Patienten mit adjuvanter Therapie mit Imatinib und teilten diese in 4 Gruppen. Patienten mit einer Imatinib-Einnahme von <1 Jahr, 1-2 Jahren, 2-3 Jahren und >3 Jahren und schlussfolgerten, dass bei Hochrisiko-GIST mit großem Tumor, hoher Mitoserate und nicht-gastraler Lokalisation eine Imatinib-Einnahme von mehr als 3 Jahren von Nöten sei, da dies in der Untersuchung den einzigen Faktor mit einem günstigerem Risiko darstellte (HR: 0,95, 95%-KI: 0,93-0,97, $p < 0,001$) (Zhao et al. 2017).

4.6 Zweitmalignome

Die erhöhte Koinzidenz von Zweitmalignomen ist bisher nicht ausreichend belegt, sollte jedoch dokumentiert und beachtet werden (Agaimy und Wuensch 2005). Murphy et al. wiesen in einem Kollektiv mit über 6000 Patienten bei 17,1% einen Zweittumor nach. Bei Pandurengan et al. waren es 20% (Pandurengan et al. 2010). Diese Daten decken sich mit dem Göttinger Kollektiv, bei dem sich Zweitmalignome bei 19,8% der Patienten im Verlauf der GIST-Erkrankung zeigten. Analog zu den Ergebnissen von Pandurengan waren Prostatakzinome auch im Göttinger Kollektiv im absoluten Aufkommen am häufigsten (Murphy et al. 2015; Pandurengan et al. 2010). Eine Erklärung dafür ist bisher nicht bekannt.

4.7 Ausblick

Bestehende und anerkannte Risikofaktoren, wie die Tumorgroße oder die Anzahl der Mitosen, bestätigten sich auch in unserem Kollektiv. Die Ergebnisse dieser Studie können jedoch einen Anhaltspunkt für weiterführende Untersuchungen darstellen, welche sich die Evaluation prognostisch relevanter Risikofaktoren bei GIST zum Ziel gesetzt haben.

Die Miettinen-Klassifikation bestätigte sich in der Langzeitbeobachtung und auch die TNM/UICC-Klassifikation lieferte ähnlich zuverlässige Ergebnisse. Unsere Daten zeigten, dass das TNM/UICC-Stadium III mit der Hochrisiko-Gruppe der Miettinen-Klassifikation vergleichbar ist, sodass hier eine adjuvante Therapie notwendig wäre. Bisher war die TNM/UICC-Klassifikation nicht für die Entscheidung zu einer adjuvanten Therapie hinreichend validiert. Neue Ansätze, wie die Evaluation der Serosaperforation oder eines lokal fortgeschrittenen Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, konnten aufgezeigt werden. Eine Therapieempfehlung bei lokal fortgeschrittenem GIST sollte weiter evaluiert werden. Ramaswamy et al. zeigten in diesem Zusammenhang an einem Kollektiv von 119 operierten Patienten, von denen 76 einen lokal fortgeschrittenen GIST aufwiesen, dass bei jenen Patienten eine längere neoadjuvante Therapie (Median 5 Monate) in Betracht gezogen werden sollte (Ramaswamy et al. 2016). Ergänzend hierzu schlussfolgerten Tielen et al., dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem GIST von einer neoadjuvanten Imatinib-Gabe profitierten. Diese betrug bei den untersuchten 57 Patienten im Median 8 Monate (min.-max. 1-55 Monate). Es kam infolge der Operation zu keiner Tumorrupturn und bei 48 Patienten (84%) wurde eine R0-Resektion erreicht. Das 5-Jahres PFS lag bei 77% und das 5-Jahres OS bei 88% (Tielen et al. 2013).

In unserem Kollektiv konnte dargestellt werden, dass Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen GIST oder rupturierten GIST ein erhöhtes Risiko besaßen, Metastasen in Leber und Peritoneum frühzeitig zu erleiden. Besonderes Augenmerk muss dabei auf der Unterscheidung zwischen einer intraoperativen Tumorrupturn und vorbestandener Ruptur durch das Tumorstadium liegen. Auch hier wurde bisher nicht unterschieden. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten selbst im metastasierten Stadium der Erkrankung von einer verlängerten Gabe mit Imatinib profitieren. Bei uns erhielten 11 Patienten im metastasierten Stadium Imatinib über 10 Jahre, einige erhielten anschließend einen Zweitlinien-Tyrosinkinase-Inhibitor.

In Ergänzung zu der zitierten Literatur untersucht die *Scandinavian Sarcoma Group* (SSG) zur Zeit in einer Phase-III-Studie den Vorteil einer fünfjährigen adjuvanten Therapie im Vergleich zur bislang etablierten dreijährigen Therapie mit Imatinib (Three Versus Five Years of

Adjuvant Imatinib as Treatment of Patients With Operable GIST - Full Text View - ClinicalTrials.gov). Die ersten Daten der entsprechenden amerikanischen PERSIST-Studie nach 5 Jahren adjuvanter Therapie liegen vor. In diese Phase-II-Studie wurden 91 Patienten eingeschlossen, von denen 46 Patienten (50,5%) die Studie mit 400mg/d Imatinib über die benötigte Zeit abgeschlossen haben. Im Median waren die Patienten 60 Jahre alt, hatten zu 55% einen Magen-GIST und nahmen Imatinib im Median 55,7 Monate ein (min.-max. 0,5-75 Monate). Das 5-Jahres PFS betrug 90% und das 5-Jahres OS 95% (Raut et al. 2017). Bei auch erhöhter *drop-out*-Rate scheint es für eine noch zu definierende Gruppe Hochrisiko-GIST sinnvoll zu sein, der Empfehlung von Zhao et al. (s. Kapitel 4.5.2), Imatinib länger als 3 Jahre einzunehmen, zu folgen. Möglicherweise kann eine um ein Tumorgrading erweiterte histopathologische Risikoklassifikation hier Abhilfe schaffen (Cameron 2018)

Bisher gibt es beim GIST kein Grading, welches hilfreich zur Festlegung einerseits der Dauer der Imatinib-Nachbehandlung bei Hochrisiko-GIST und andererseits der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie bei intermediären GIST sein könnte. Die aktuelle Empfehlung ist, dass jeder Patient mit intermediärem GIST, bei dem eine adjuvante Therapie möglich ist, diese auch erhalten sollte. Zum Grading könnten Nekrosen, Zellularität, Gefäßdichte und die Makroskopie als einzelner Knoten bzw. Konglomerattumore evaluiert und berücksichtigt werden (Agaimy et al. 2015). Dies könnte helfen, Tumore, die einer längeren adjuvanten Behandlung bedürfen, im Sinne eines Tumorgradings zu charakterisieren.

5 Zusammenfassung

Der gastrointestinale Stromatumor gewann Ende der 90er Jahre mit der Identifizierung spezifischer aktivierender Mutationen des Tyrosinkinase-Rezeptors an Bedeutung. Mit der Abgrenzung einer völlig neuen Tumorentität und dem späteren Effekt zielgerichteter Therapie auf molekularer Ebene entwickelte sich ein spannendes Forschungs- und Behandlungsfeld. Die 177 retrospektiv untersuchten Patienten aus der GIST-Sprechstunde in Göttingen zeigten in vielen Merkmalen eine der Literatur entsprechende Verteilung grundlegender soziodemografischer und GIST-spezifischer Daten. Die Patienten waren im Median 61 Jahre alt, vermehrt männlich und hatten zu 59% einen Magen-GIST. Überwiegend ließ sich eine *KIT*-Exon 11-Mutation (61,4%) nachweisen, wobei diese am ehesten spindelzellige GIST darstellte. 19,8% der Patienten entwickelten einen Zweitumor, am häufigsten hierbei das Prostatakarzinom. Patienten mit höherer Mitoserate und Fernmetastasen bei Erstdiagnose stellten sich mit signifikant größeren GIST vor. Die Unterschiede zwischen den Patienten mit intermediärem und hohem Risiko der etablierten Mettinen-Klassifikation waren hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens nicht signifikant (90,9% und 78,4%, $p=0,115$). Ebenso verhielt es sich bei den entsprechenden Gruppen, dem Stadium II und III der TNM/UICC-Klassifikation (92,7% und 82,8%, $p=0,337$). Interessanterweise waren bezogen auf das 1-, 3- und 5-Jahres-progressionsfreie Überleben die Unterschiede signifikant (intermediäres und hohes Risiko nach Mettinen 100%, 96,2% und 91,8% vs. 95,8%, 67,4% und 55,5%, $p=0,002$). Für die Risikoklassifikation nach TNM/UICC entsprechend dem Stadium II 100%, 96,7% und 88,7% vs. Stadium III mit jeweils 95,2%, 63,4% und 52,6% ($p=0,001$). Die Mettinen-Klassifikation bestätigte sich in der Langzeitbeobachtung und auch die TNM/UICC-Klassifikation lieferte ähnliche Ergebnisse. Unsere Daten zeigten, dass das TNM/UICC-Stadium III mit der Hochrisiko-Gruppe der Mettinen-Klassifikation vergleichbar ist, sodass hier eine adjuvante Therapie notwendig wäre. Bestehende und anerkannte Risikofaktoren, wie die Tumorgroße und Anzahl der Mitosen, bestätigten sich auch in unserem Kollektiv. Neue Ansätze, wie die Evaluation der Serosaperforation oder ein lokal fortgeschrittener Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als prognostisch relevante Faktoren, konnten aufgezeigt werden.

Die in der Literatur beschriebene Notwendigkeit ergänzender Risikofaktoren konnte durch unsere Ergebnisse bekräftigt werden. Das Vorhandensein einer Serosaperforation und auch eines lokal fortgeschrittenen Tumors verkürzten signifikant das Gesamt- und progressionsfreie Überleben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben ohne und mit vorliegender Serosaperforation verkürzte sich von 89,1% auf 64,2%, das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben von

82,1% auf 50,3%. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs mit dokumentierter Serosaperforation bedarf es einer weiteren Validierung mit größeren Fallzahlen. Voraussetzung dafür ist eine standardisierte und einheitliche Befundung von Läsionen der Serosa und einer Tumorruptur in den OP-Berichten und des histopathologischen Befundes.

6 Anhang

6.1 Fragebogen

Befragungsbogen im Rahmen der Datenerfassung des Verlaufs von
Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) kleiner und größer 5 cm

Vor OP

Familienanamnese:

Ethnische Herkunft

Beruf:

Nikotin in Packyears:

Alkohol:

gelegentlich <1/Woche	häufig >1/Woche	Alkoholkrank
--------------------------	--------------------	--------------

Genuss von rotem Fleisch
pro Woche als Hauptmahlzeit:

Genuss von Obst und Gemüse
pro Tag:

Ernährung oft:

Fettreich	Gepökelt	Gegrillt	Eiweißreich
-----------	----------	----------	-------------

Regelmäßige Einnahme von
Aspirin oder NSAR:

ja	nein
----	------

Regelmäßige Einnahme von
Multivitamin-tabletten:

ja	nein
----	------

Einnahme einer postmenop.
Hormonersatztherapie (HRT):

ja	nein
----	------

Arterieller Hypertonus:

ja	nein
----	------

Diabetes:

ja	nein
----	------

Gewicht vor OP:

 kg

Arbeitsstress:

Schichtdienst	ja	nein
---------------	----	------

Körperlich	ja	nein
------------	----	------

Stress:

physisch	1	2	3	4	5	6
----------	---	---	---	---	---	---

psychisch	1	2	3	4	5	6
-----------	---	---	---	---	---	---

Belastungsfähigkeit:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

ECOG

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

7 Literaturverzeichnis

Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu T-T (2007): “Seedling” mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol* 31, 1629–1635

Agaimy A (2010): Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol* 3, 461–471

Agaimy A (2013): Risk assessment and pathological reporting of gastrointestinal stromal tumour. *Diagn Histopathol* 19, 191–197

Agaimy A, Wuensch PH (2005): Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) bei Patienten mit bekanntem Malignom: eine bloße Koinzidenz oder ein kausaler Zusammenhang? Eine Analyse von 97 GIST-Fällen. *Z Gastroenterol* 43, 1025–1030

Agaimy A, Wunsch PH (2006): Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg* 391, 322–329

Agaimy A, Schneider-Stock R (2010): Gastrointestinale Stromatumoren: Evolution eines Tumorkonzepts von unklassifizierbaren Neoplasien zur zielgerichteten molekularen Therapie. *Pathologie* 31, 115–122

Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A (2007): Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 31, 113–120

Agaimy A, Bauer S, Beham A, Bertolini J, Haller F, Koschny R, Maier J, Montemurro M, Perez D, Schaefer IM, et al. (2015): Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) - Neues zu Pathologie, Chirurgie und medikamentöser Therapie. *Z Gastroenterol* 53, 235–243

Bischof DA, Kim Y, Dodson R, Jimenez MC, Behman R, Cocieru A, Fisher SB, Groeschl RT, Squires MH, Maithel SK, et al. (2015): Conditional Disease-Free Survival After Surgical Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Multi-institutional Analysis of 502 Patients. *JAMA Surg* 150, 299–306

Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulieres D, Swallow CJ, Verma S (2006): Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 20, 157–163

- Cameron S (2015): Gastrointestinaler Stromatumor (GIST). *Gastroenterol Up2date* 11, 119–133
- Cameron S (2018): Long-term adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib—a comment and reflection on the PERSIST-5 study. *Transl Gastroenterol Hepatol* 3, 16
- Casali P, Le Cesne A, Velasco AP, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, Fumigalli E, I.R. J, Italiano A, Broto JM, et al. (2013): Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 31 (Suppl 15), 10500-10500
- Cohen J (1992): A power primer. *Psychol Bull* 112, 155–159
- Corless CL, Heinrich MC (2008): Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcoma. *Annu Rev Pathol* 3, 557–586
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J, Heinrich MC (2005): PDGFRA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and In Vitro Sensitivity to Imatinib. *J Clin Oncol* 23, 5357–5364
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von MM, Brennan MF, et al. (2009): Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373, 1097–1104
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von MM, McCarter MD, Norton J, Maki RG, Pisters PW, et al. (2013): Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg* 258, 422–429
- Demetri GD (2001): Targeting c-kit mutations in solid tumors: Scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 28, 19–26
- Demetri GD, Mehren M von, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PWT, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, et al. (2010): NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 8, S1
- Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K, Schütte J, Cameron S, Hohenberger P, Bauer S, Leinonen M, Reichardt A, Rejmyr Davis M, et al. (2016): 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* 59, 128–133

Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O’Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, et al. (2002): Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 10, 81–89

Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC (2005): Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nationwide study. *Eur J Cancer* 41, 2868–2872

Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC (2009): Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res* 15, 7510–7518

Häfner M (2009): Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) aus Sicht des Gastroenterologen. *Wien Med Wochenschr* 159, 389–392

Haller F (2010): Molekularbiologische Evaluation prognostischer Parameter in GIST. *Pathologe* 31, 161–166

Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA (2002): Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *HumPathol* 33, 484–495

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von MM, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, et al. (2003): Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21, 4342–4349

Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, et al. (1998): Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279, 577–580

Hohenberger P, Wardelmann E (2006): Gastrointestinale Stromatumoren. Was der Chirurg wissen muss. *Chirurg* 77, 33–40

Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A (1995): W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 373, 347–349

Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman SL, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD (2001): Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor.

N Engl J Med 344, 1052–1056

Joensuu H, Eriksson M, Sundby HK, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, et al. (2012a): One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 307, 1265–1272

Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, et al. (2012b): Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 13, 265–274

Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran S-E, et al. (2014): Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. Cancer 120, 2325–2333

Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, Ramadori G, Hohenberger P, Al-Batran S-E, Schlemmer M, et al. (2016): Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. J Clin Oncol 34, 244–250

Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, Cameron S, Hohenberger P, et al. (2017): Effect of *KIT* and *PDGFR4* Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 3, 602

Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, Hosoya Y, Nakajima T, Funata N (2006): High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol 37, 1527–1535

Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM (1998): Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 152, 1259–1269

Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A (1998): Developmental origin and kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. Dev Dyn 211, 60–71

Kunstlinger H, Huss S, Merkelbach-Bruse S, Binot E, Kleine MA, Loeser H, Mittler J, Hartmann W, Hohenberger P, Reichardt P, et al. (2013): Gastrointestinal stromal tumors with *KIT* exon 9 mutations: Update on genotype-phenotype correlation and validation of a high-resolution melting assay for mutational testing. Am J Surg Pathol 37, 1648–1659

Laperouse P, Raines D, Diamond K, Rivera S, Newman W, Hew AY, Lopez FA (2008): Gastrointestinal stromal tumors: a case report and review of the literature. J State Med Soc

160, 128–133

Lasota J, Miettinen M (2006): KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) 2. *Semin Diagn Pathol* 23, 91–102

Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M (2004): A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest* 84, 874

Laurini JA, Carter JE (2010): Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med* 134, 134–141

Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, Duffaud F, Chevreau C, Cupissol D, Cioffi A (2010): Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11, 942–949

Lott S, Schmieder M, Mayer B, Henne-Bruns D, Knippschild U, Agaimy A, Schwab M, Kramer K (2015): Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome. *Am J Cancer Res* 5, 333–343

Mazur MT, Clark HB (1983): Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7, 507–519

McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blanke CD, von MM, Brennan MF, McCall L, et al. (2012): Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg* 215, 53–59

Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CDM Kit-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 28, 889–894

Miettinen M, Lasota J (2003): Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 54, 3–24

Miettinen M, Lasota J (2006a): Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23, 70–83

Miettinen M, Lasota J (2006b): Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130, 1466–1478

- Miettinen M, Virolainen M, Maarit SR (1995): Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19, 207–216
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J (2005): Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 29, 52–68
- Miettinen M, Wang Z, Lasota J (2009): Dog1 Antibody in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Study of 1840 Cases. *Am J Surg Pathol* 33, 1401–1408
- Murphy JD, Ma GL, Baumgartner JM, Madlensky L, Burgoyne AM, Tang C-M, Martinez ME, Sicklick JK (2015): Increased Risk of Additional Cancers Among Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Population-Based Study. *Cancer* 121, 2960–2967
- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG (2005): Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 103, 821–829
- Palesandro E, Galizia D, D'Ambrosio L, Boccone P, Aliberti S, Venesio T, Manca A, Bertotto I, Chiara G, Russo F, et al. (2013): A risk-based individualized follow-up after complete surgery as an effective procedure to reduce the relapse (R) impact in GIST patients (pts). *J Clin Oncol* 31, 10552–10552
- Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, Garber J, Benjamin RS, Strom SS, Trent JC (2010): Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol* 21, 2107–2111
- Patil DT, Rubin BP (2011): Gastrointestinal Stromal Tumor: Advances in Diagnosis and Management. *Arch Pathol Lab Med* 135, 1298–1310
- Ramaswamy A, Jain D, Sahu A, Ghosh J, Prasad P, Deodhar K, Shetty N, Banavali S, Shrikhande S, Ostwal V (2016): Neoadjuvant imatinib: longer the better, need to modify risk stratification for adjuvant imatinib. *J Gastrointest Oncol* 7, 624
- Raut CP, Morgan JA, Ashley SW (2007): Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol* 23, 149–158
- Raut CP, Espat NJ, Maki RG, Araujo DM, Williams TF, Wolff JE, DeMatteo RP (2017): Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary

- gastrointestinal stromal tumor (GIST): The PERSIST-5 study. *J Clin Oncol* **35**, 11009–11009
- Reichardt P, Morosi C, Wardelmann E, Gronchi A (2012): Gastrointestinal stromal tumors: evolving role of the multidisciplinary team approach in management. *Expert Ther* **12**, 1053–1068
- Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL (2007): Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* **369**, 1731–1741
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Dębiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, Siedlecki J, Grzesiakowska U, Kąkol M, Osuch C, et al. (2007): Risk Criteria and Prognostic Factors for Predicting Recurrences After Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol* **14**, 2018–2027
- Schluter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J (1993): The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol* **123**, 513–522
- Schmieder M, Henne-Bruns D, Mayer B, Knippschild U, Rolke C, Schwab M, Kramer K (2016): Comparison of Different Risk Classification Systems in 558 Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors after R0-Resection. *Front Pharmacol* **7**, 504
- Sciot R, Debiec-Rychter M (2006): GIST under imatinib therapy. *Semin Diagn Pathol* **23**, 84–90
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer (Hrsg.): TNM classification of malignant tumours. 7. Auflage 2009; Wiley-Blackwell, Chichester, Hoboken, 2010
- Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR (2016): Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* **40**, 39–46
- Stamatakis M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, Safioleas M (2009): Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* **7**, 61–61
- Tan CB, Zhi W, Shahzad G, Mustacchia P (2012): Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review of Case Reports, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *ISRN Gastroenterol* **2012**, 595968
- Three Versus Five Years of Adjuvant Imatinib as Treatment of Patients With Operable GIST - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02413736>;

Zugriff am 08.02.2018

Vallböhmer D, Marcus HE, Baldus SE, Brabender J, Drebber U, Metzger R, Hölscher AH, Schneider PM (2008): Serosal penetration is an important prognostic factor for gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep* 20, 779–783

Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van OA, Hogendoorn PC, Van GM, et al. (2004): Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364, 1127–1134

von Mehren M, Joensuu H (2017): Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 36, 136–143

West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, et al. (2004): The Novel Marker, DOG1, Is Expressed Ubiquitously in Gastrointestinal Stromal Tumors Irrespective of KIT or PDGFRA Mutation Status. *Am J Pathol* 165, 107–113

Young HM, Ciampoli D, Southwell BR, Newgreen DF (1996): Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Dev Biol* 180, 97–107

Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Chen Y, Zhuang W, Zhou Y, Wu X (2017): Adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 7, 16834

7.1 Internetquellen

<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>;
Zugriff am 06.12.2017

<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html>; Zugriff am 06.12.2017

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02413736>; Zugriff am 24.02.2018

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Silke Cameron für die Überlassung des Themas und ihre stets konstruktive Kritik, wunderbare Begleitung und die unermüdliche Motivation, dieses Projekt voran zu bringen, zu beenden und die Möglichkeiten, meine Ergebnisse auf Tagungen und Kongressen vorzustellen. Bei Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Schildhaus, Institut für Pathologie, bedanke ich mich für die hervorragende Zusammenarbeit und große Hilfe bei allen Fragen rund um das Thema der Mutationsanalyse. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Volker Ellenrieder für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik anfertigen und fertigstellen zu können.

Jutta Otto danke ich herzlichst für die Hilfestellung bei der Beschaffung der Patientenakten und die Organisation innerhalb des Pankreaslabors und für den hervorragenden Kaffee, gute Gespräche und viel liebevolle Unterstützung zu jeder Zeit.

Ferner danke ich den studentischen Hilfskräften des Instituts für Medizinische Statistik für ihre stets geduldige und professionelle Unterstützung bei meinen statistischen Fragestellungen.