

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

**Langzeituntersuchungen von 52 behandelten Patienten mit  
Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kraume, Julian**

**2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. R. Ladurner  
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Warmann

Tag der Disputation: 26.11.2020

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Epidemiologie .....	6
1.2 Pathogenese.....	7
1.3 Risikoklassifizierung .....	9
1.4 Immunhistochemie.....	13
1.4.1 Diagnostische Marker .....	13
1.4.2 Differenzialdiagnostische Marker und Färbungen .....	15
1.5 Mutationsstatus und Prognose.....	15
1.6 Histologie und TumorgroÙe.....	17
1.7 Symptomatik und Klinik .....	17
1.8 Diagnostik .....	18
1.9 Lokalisation .....	20
1.10 Therapie.....	21
1.10.1 Operative Therapie .....	21
1.10.2 Medikamentöse Therapie .....	22
1.11 Nachsorge.....	25
1.12 Zielsetzung.....	26
<b>2. Methodik .....</b>	<b>28</b>
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign .....	28
2.2 Datenerhebung .....	30
2.2.1 Präoperativ.....	31
2.2.2 Diagnostik.....	31
2.2.3 Operation.....	31
2.2.4 Onkologie .....	32
2.2.5 Follow-up.....	32
2.3 Statistische Analyse .....	32
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1 Deskriptive Statistik .....	34
3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung .....	35
3.1.2 Erkrankungsalter.....	36
3.1.3 Tumorlokalisierung.....	37
3.1.4 Histopathologie .....	38
3.1.4.1 TumorgroÙe.....	38
3.1.4.2 Mikromorphologie.....	39
3.1.4.3 Immunhistochemische Färbungen .....	39
3.1.4.4 Mitosefiguren.....	40
3.1.4.5 Risikoklassifikation .....	41
3.1.5 Symptome .....	42
3.1.6 Zufallsbefund.....	44
3.1.7 Bildgebende Diagnostik.....	45

3.1.8 Zweitneoplasien .....	46
3.1.9 Filialisierungsverhalten .....	47
3.1.10 Präoperative Biopsie.....	49
3.1.11 Therapie .....	49
3.1.11.1 Operative Therapie .....	49
3.1.11.1.1 R-Status.....	50
3.1.11.2 Medikamentöse Therapie .....	51
3.1.12 Rezidivierungsverhalten .....	54
3.1.13 Nachbeobachtung.....	55
3.2 Überlebensbeobachtungen .....	56
3.2.1 Gesamtüberleben .....	56
3.2.1.1 Krankheitsspezifisches Überleben .....	57
3.2.1.2 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben .....	57
3.2.1.3 Einfluss von Symptomen auf das Gesamtüberleben.....	58
3.2.1.4 Einfluss der Mitoserate auf das Gesamtüberleben.....	59
3.2.1.5 Einfluss der Lokalisation auf das Gesamtüberleben.....	60
3.2.1.6 Einfluss der Tumorgöße auf das Gesamtüberleben.....	62
3.2.1.7 Einfluss der Ki67-Expression auf das Gesamtüberleben .....	62
3.2.2 Rezidivfreies Überleben.....	63
3.2.2.1 Einfluss der Tumorklassifikation auf das Rezidivierungsverhalten ....	64
3.2.2.2 Einfluss der Mitoserate auf das Rezidivierungsverhalten .....	65
3.2.2.3 Einfluss der Ki67-Expression auf das Rezidivierungsverhalten .....	66
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>68</b>
4.1 Allgemeiner Teil .....	68
4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung .....	68
4.2.2 Tumorklassifikation.....	69
4.2.3 Histopathologie .....	69
4.2.3.1 Tumorgöße.....	69
4.2.3.2 Zellmorphologie.....	70
4.2.3.3 Immunhistochemische Anfärbung .....	70
4.2.3.4 Mutationsanalyse .....	71
4.2.3.5 Mitosefiguren.....	71
4.2.3.6 Risikoklassifikation .....	72
4.2.4 Symptome & Zufallsbefunde .....	72
4.2.5 Bildgebende Diagnostik .....	73
4.2.6 Zweitneoplasien .....	74
4.2.7 Filialisierungs- und Rezidivierungsverhalten.....	74
4.2.8 Therapie .....	75
4.2.8.1 Operative Therapie .....	75
4.2.8.2 Medikamentöse Therapie .....	76
4.2.9 Nachbeobachtung.....	78
4.2 Spezieller Teil .....	79
4.2.1 Überlebens- und Rezidivbeobachtungen.....	79
4.3 Limitationen der Studie.....	82
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>83</b>

<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>94</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>95</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
bcl-2	B-cell lymphoma 2
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
c-KIT	Tyrosinkinase-Rezeptor und Protoonkogen
cm	Zentimeter
CUP-Syndrom	cancer of unknown primary (Syndrom eines Karzinoms ohne Nachweis des Primärtumors)
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CT	Computertomographie
d	day
DOG	discovered on GIST
DFS	disease-free survival
DSS	disease-specific survival
eGIST	extragastrintestinaler Stromatumor
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	endoskopischer Ultraschall
et al.	et alii (und andere)
GEIS	Guidelines for Gastrointestinal Sarcomas
GIST	Gastrointestinale(r) Stromatumor(en)
HPF	high-power field
ICC	interstitielle Cajal-Zelle
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology

m	männlich
max.	Maximum
mg	Milligramm
min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NCNN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	National Institutes of Health
NSE	neuronenspezifische Enolase
OS	overall survival
p	Signifikanzwert
(FDG-)PET	(Fluordesoxyglukose-)Positronen-Emissions-Tomographie
PGDFR $\alpha$	platelet derived growth factor alpha
R0	Residualtumor nicht feststellbar
R1	mikroskopisch Residualtumor
R2	makroskopisch Residualtumor
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
T (1/2)-Wichtung	Kontrastdarstellung von MRT-Bildern
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
vs.	Versus (gegenüber)
w	weiblich
wt	wild type
s.	siehe
ZB	Zufallsbefund
z. B.	zum Beispiel
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
ÜLW	Überlebenswahrscheinlichkeit
5/10-JÜR	5/10-Jahres-Überlebensrate

## **1. Einleitung**

Gastrointestinale Stromatumore gelten als die häufigste mesenchymale Neoplasie des Gastrointestinaltraktes (1). C-KIT- und PDGFR $\alpha$ -Mutationen führen zu anhaltender Tyrosinkinase-Aktivität und damit zu unkontrollierter Zellproliferation (2). Nachdem sie über viele Jahre als Leiomyome, Leiomyosarkome oder Leiomyoblastome fehldiagnostiziert beziehungsweise fehlklassifiziert wurden, gelang es im Jahr 1998, den Tumor als eigene Entität zu definieren (3). Bis zum Jahr 2000 galt die Operation als einzige effektive Therapieoption zur Behandlung von lokalisierten wie metastasierten GIST. Mit der nachgewiesenen antitumoralen Wirksamkeit gegenüber GIST revolutionierte der Proteinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®, Novartis, Basel, Schweiz) die Behandlungsmodalitäten (4).

### **1.1 Epidemiologie**

Durch die über Jahrzehnte fehlenden diagnostischen Kriterien des GIST wurden nahezu 60 % aller GIST in der Vergangenheit als benigne oder als Tumoren mit unsicherem malignen Potential eingestuft. Erst neuere Daten zeigen, dass die Inzidenz von GIST deutlich höher ist als bisher angenommen (5). Empirischen Schätzungen zufolge liegt die jährliche Inzidenz klinisch relevanter Neuerkrankungen für GIST bei 10 - 20 Fällen / 1.000.000. Zwischen 20 und 30 % davon sind als maligne einzustufen (5, 6). Auch wenn GIST zu den seltenen Tumoren des Gastrointestinaltraktes gehören, sind sie mit 80 % die häufigsten mesenchymalen gastrointestinalen Tumore (7). Der GIST macht insgesamt circa 5 % aller Sarkome aus. Entsprechend der mannigfaltigen Tumorlokalisation sind auch das klinische Spektrum, die Histologie sowie die Prognose sehr variabel (8, 9).

Die meisten GIST entstehen sporadisch, wobei sie in einigen Fällen mit syndromalen Erkrankungen vergesellschaftet sind und zwar am häufigsten als multiple, symptomlose Tumore des Dünndarms im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1. Das durchschnittliche Alter der an GIST Erkrankten liegt bei 62 Jahren, abhängig von der genauen Lokalisation (7-9). Auch im Kindesalter sind gastrointestinale Stromatumore beschrieben, wobei es sich dann in den meisten Fällen um klinische Syndrome handelt. Frauen und Männer sind nahezu gleich häufig betroffen (8, 10). Ein Zusammenhang mit geographischer Herkunft, Ethnie oder dem Lebenswandel konnte nicht hergestellt werden (10).

Die zunehmenden jährlichen Diagnosezahlen seit Anfang der 1990er-Jahre hängen mit dem gesteigerten Bewusstsein für GIST sowie mit der verbesserten histopathologischen Diagnostik zusammen. Seit der Zulassung von Imatinib und verschiedener Folgepräparate für GIST-Patienten im Jahre 2002 sind stetig bessere Prognosen zu verzeichnen (11). Es ist in den nächsten Jahren von Verbesserungen in der Bildauflösung von CT und MRT und damit einhergehend von weiterhin steigenden Fallzahlen auszugehen (12).

## **1.2 Pathogenese**

Die CD34-Positivität in einem gewissen Anteil der GIST war Mitte der 1990er ein erster, relativ spezifischer Marker und verhalf zu der Annahme, es könne sich um eine Abstammung aus den sogenannten Cajal-Zellen handeln. 1998 gelang es Kindblom et al. (13), diese Annahme zu verifizieren. Im selben Jahr entdeckte die Arbeitsgruppe um Hirota Mutationen mit aktivierender Funktion, die „gain-of-function“-Mutation im KIT-Onkogen (c-KIT) (3). Diese sind in nahezu allen gastrointestinalen Stromatumoren nachweisbar (8, 14). 2003 stellte man fest, dass neben der c-KIT-Mutation (CD117) auch aktivierende Mutationen in PDGFR $\alpha$  zur Entartung der Zellen führen können. Rund 70 % der GIST sind außerdem CD34-

positiv, weitere 20 - 30 % sind SMA-(smooth muscle actin-)positiv. Nur 10 % exprimieren das S100-Protein, weniger als 5 % Desmin (6) (s. Kapitel 1.4.1).

GIST entstehen der derzeitigen allgemeinen Annahme zufolge aus interstitiellen Cajal-Zellen oder deren Vorläuferzellen (Progenitorzellen), welche sich im Plexus myentericus beziehungsweise dessen umgebendem Muskelgewebe befinden (9, 13). Die prozentuale Verteilung entlang des Gastrointestinaltraktes zeigt sich wie folgt: Magen (60 %), Jejunum und Ileum (30 %), Duodenum (4 - 5 %), Rektum (4 %), Kolon und Appendix (1 - 2 %), Ösophagus (< 1 %) (3).

Insgesamt finden sich bei 85 - 90 % der GIST entweder eine zugrundeliegende c-KIT- oder eine PDGFR $\alpha$ -Mutation. In den meisten Fällen (75 - 80 %) der sporadisch auftretenden GIST führt eine Mutation im c-KIT Tyrosinkinase-Rezeptor-Gen zentromernah auf dem Chromosom 4q12 (langer Arm), seltener eine PDGFR $\alpha$ -Mutation (8 %), zu einer konstitutionellen Aktivierung des entsprechenden Rezeptors. Darauf folgt eine Signalkaskade, die am Ende zu einer gesteigerten Transkription sowie Zellproliferation, verminderter Apoptose und zuletzt zur Bildung einer Neoplasie führt (9, 10, 15).

Die häufigsten c-KIT-Mutationen finden sich im Bereich der Juxtamembrandomäne des Transmembranproteins in Exon 11 (67 %), es gibt aber auch Mutationen in der Extrazellulärdomäne (Exone 8 und 9) sowie in den Kinase I- und II-Domänen (Exone 13 und 17). Die PDGFR $\alpha$ -Mutationen wiederum finden sich entweder im Exon 12, 14 oder 18.

In 10 - 15 % der Fälle liegt innerhalb der Exone für c-KIT und PDGFR $\alpha$  eine Wildtyp-Sequenz, deren molekulare Pathogenese aktuell noch nicht hinreichend erforscht ist. Als eine mögliche, derzeit diskutierte Erklärung für diese als Wildtyp-GIST bezeichneten Neoplasien kommen weitere, bislang unbekannte Genloci wie beispielsweise BRAF-Mutation in Frage (15-17).

### 1.3 Risikoklassifizierung

Um prognostische Einschätzungen treffen zu können, wurden 2002 durch die U.S. National Institutes of Health (NIH) zunächst die Parameter Tumorgröße und die Mitoserate pro 50 hochauflösender Gesichtsfelder (HPF) als wichtigste prognosebestimmende Kriterien nach Fletcher et al. festgelegt (NIH Konsensus-Klassifikation) (21). In der Zwischenzeit wurde diese Klassifikation um die Tumorlokalisation ergänzt, da man beobachten konnte, dass etwa ein GIST des Magens bei gleicher Größe deutlich weniger aggressiv wächst als ein GIST des Darms. Der hierbei ermittelte Wert lässt Rückschlüsse auf die Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit zu. Es wird unterschieden zwischen der Gruppe mit dem höchsten Rezidivrisiko, der mit intermediärem und den beiden Gruppen mit niedrigem bzw. sehr niedrigem Rezidivrisiko, bei der praktisch von keiner verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Normalbevölkerung ausgegangen werden kann (18, 19). Auch die Tumorruptur (prä- oder intraoperativ) sowie der R-Status wurden als negativprädiktive Werte ermittelt und den prognosebestimmenden Faktoren hinzugefügt. Sie gelten jedoch als „unabhängige“ prognostische Faktoren (20). Eine Risikoeinschätzung wird nicht der Biopsie, sondern vielmehr dem Resektat entnommen.

Es existieren unterschiedliche Risikostratifizierungen für GIST. Der nachfolgenden Tabelle 1 ist die Risikoeinteilung nach Fletcher et al. zu entnehmen.

Risikogruppe	Tumorgröße (in cm)	Mitoseindex (pro 50 HPF)
Sehr niedriges Risiko	< 2	≤ 5
Niedriges Risiko	2 - 5	≤ 5
Intermediäres Risiko	< 5	6 - 10
	5 - 10	≤ 5
	> 5	> 5
Hohes Risiko	> 10	Jede Mitoserate
	Jede Größe	> 10

Tabelle 1: Risikoklassifizierung (nach Fletcher et al.) (18)

Eine weitere Einteilung der Risikoprofile ist die nach Miettinen et al. wie folgt:

Tumor Parameter			Rezidivrisiko nach Lokalisation			
Gruppe	Mitosen (HPF)	Größe (cm)	Magen	Duodenum	Jejunum/ Ileum	Rektum
1	≤ 5 pro 50	≤ 2	Kein Risiko	Kein Risiko	Kein Risiko	Kein Risiko
2		> 2 ≤ 5	Sehr gering	Gering	Gering	Gering
3a		> 5 ≤ 10	Gering	Hoch	Moderat	Hoch
3b	> 10	Moderat	Hoch			
4	> 5	≤ 2	Kein Risiko	k. A. (hoch)	Hoch	Hoch
5		> 2 ≤ 5	Moderat	Hoch	Hoch	Hoch
6a		> 5 ≤ 10	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch
6b	> 10	Hoch	Hoch			

Tabelle 2: Histologische Typisierung (modifiziert nach Miettinen) (21)

Auch entsprechend der gebräuchlichen Tumorklassifikation TNM lässt sich der GIST seit 2010 nach Tumorstadium (T), Lymphknotenstatus (N) und dem Vorhandensein von Metastasen (M) klassifizieren. Ein Grading nach TNM, wie es von vielen anderen Tumorentitäten bekannt ist, wird jedoch den Leitlinien der ESMO zufolge nicht empfohlen, da hierbei die Mitoserate als äußerst bedeutsamer prognostischer Faktor außer Acht gelassen würde, die Verwendung ist daher fakultativ (22).

### TNM-Klassifikation:

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor $\leq 2$ cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor $> 2$ cm aber $\leq 5$ cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor $> 5$ cm aber $\leq 10$ cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor $> 10$ cm in größter Ausdehnung

Tabelle 3: Primärtumor (T)

NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 4: Regionäre Lymphknoten (N)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Fernmetastasen (M)

Gegenwärtige Diskussionen befassen sich mit der Frage, welche der verschiedenen Ansätze zur Risikoabschätzung bei GIST-Patienten die zutreffendste ist. Aktuell anerkannt sind neben den Kriterien nach Fletcher (NIH-

Konsensus-Kriterien), nach denen die Tumorlokalisation unberücksichtigt bleibt, auch die Miettinen-Kriterien (Armed Forces Institute of Pathology; AFIP) sowie die modifizierte NIH-Konsensus-Klassifikation nach Joensuu 2008, welche die Tumorlokalisation mit einbeziehen (19, 23). Der Mutationsstatus wurde bis dato in keiner der Risikoteilungen berücksichtigt, obwohl einige Genotypen (c-KIT, PDGFR $\alpha$  oder Wildtyp) große klinische und vor allem therapeutische Bedeutsamkeiten mit sich bringen.

Risikogruppe	Tumorgröße (in cm)	Mitoseindex (pro 50 HPF)	Lokalisation
Sehr niedriges Risiko	$\leq 2$	$\leq 5$	Jede Lokalisation
Niedriges Risiko	$> 2 \leq 5$	$\leq 5$	Jede Lokalisation
Mittleres Risiko	$> 2 \leq 5$	$> 5$	Magen
	$< 5$	6 - 10	Jede Lokalisation
	$> 5 \leq 10$	$\leq 5$	Magen
Hohes Risiko	Jede Größe	Jede Mitoserate	Tumorrupturn
	$> 10$	Jede Mitoserate	Jede Lokalisation
	Jede Größe	$> 10$	Jede Lokalisation
	$> 5$	$> 5$	Jede Lokalisation
	$> 2 \leq 5$	$> 5$	Alle nicht-gastrischen
	$> 5 \leq 10$	$\leq 5$	Alle nicht-gastrischen

Tabelle 6: NIH-Konsensus-Kriterien (modifiziert nach Joensuu) (19)

## 1.4 Immunhistochemie

Eine molekulargenetische Auswertung ist in der Mehrzahl der Fälle keine diagnostische Voraussetzung. Die Diagnose des GIST beruht vorwiegend auf Morphologie und Phänotyp.

### 1.4.1 Diagnostische Marker

**CD117:** Auch bekannt als c-KIT, ist ein Tyrosinkinase KIT und gilt mit einer 95-prozentigen Positivität für GIST als diagnostisch bedeutsamstes Protein und Standardmarker. Auch andere Gewebe und Tumore exprimieren obligatorisch (Mastzellen, Seminome) oder fakultativ (Ewing- oder Angiosarkome) CD117, jedoch finden sich aktivierende Genmutationen lediglich in GIST (24).

**PDGFR $\alpha$ :** Dieser Typ 3 Tyrosinkinase Rezeptor (*Platelet derived growth factor receptor alpha*) spielt unter anderem eine Rolle in der Zellkommunikation und Signaltransduktion. Die Relevanz in der GIST-Diagnostik beruht auf einer aktivierenden Genmutation auf dem Exon 18. Circa 35 % der c-KIT-negativen GIST präsentieren sich mit einem mutierten PDGFR $\alpha$ -Gen. Diese Mutationen wirken sich ähnlich auf die konsekutive Veränderung der Signaltransduktion aus (25, 26).

**DOG-1:** Genau wie CD117 zählt auch DOG-1 zum obligatorischen Immunphänotyp und sollte gemäß der aktuellen Qualitätsrichtlinien (Autoren: S. Dirnhofer, L. Terracciano, L. Tornillo, Juni 2016) bei jeder Biopsie mit Verdacht auf GIST immer beschrieben werden, während viele der folgenden Marker zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen dienen. DOG-1 ist ein äußerst sensitiver Marker, der in allen c-KIT-positiven GIST sowie allen NF1-assoziierten GIST und

der Mehrzahl aller pädiatrischen GIST positiv ist. In 36 % aller c-KIT-negativen Tumoren ist DOG-1 nachzuweisen (27, 28).

**CD34:** Bei durchschnittlich 60 - 70 % und damit deutlich niedriger als bei CD117 liegt die Überexpression von CD34, einem transmembranösen Glykoprotein, das physiologisch von hämatopoetischen Stammzellen sowie von Endothelzellen exprimiert wird. Abhängig von der Organlokalisation des GIST unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit der Expression: 95 % aller GIST im Rektum oder Ösophagus, 85 % bei gastralen GIST, 50 % aller GIST des Dünndarms. Der alleinige Nachweis dieses Markers reicht nicht für die Diagnosestellung, da er auch in anderen mesenchymalen Tumoren zu finden ist. Ebenso wenig hat der Nachweis von CD34 eine prognostische Aussagekraft (6, 27).

**SMA:** „*Smooth muscle actin*“ ist ein Marker für glatte Muskelzellen, der sich in 20 - 30 % der GIST findet und mit einer tendenziell besseren Prognose einhergeht. Das Vorhandensein dieses Markers macht eine CD34-Positivität unwahrscheinlich und umgekehrt (6, 21).

**S-100:** Dieser Marker findet in der Pathologie Anwendung für die Markierung neuronalen Gewebes. Mit 5 - 10 % ist die Expression im GIST eher selten und findet sich vorwiegend im Dünndarm-GIST. Eine negativ-prognostische Aussagekraft bei GIST des Magens wird derzeit diskutiert (29).

**Caldesmon:** Schweres Caldesmon ist ein Marker für glatte Muskulatur und wird in circa 80 % aller GIST exprimiert (30).

**Desmin:** Ein Element des Zytosekelett und typischerweise zu sehen in Muskelzellen wird nur selten (1 - 2 %) in einem GIST exprimiert, wenn aber, dann vorwiegend in solchen des Ösophagus und des Magens (6, 18).

**Vimentin:** Dieses Intermediärfilament wird regelhaft im GIST exprimiert (6, 21).

#### 1.4.2 Differenzialdiagnostische Marker und Färbungen

**Ki-67 / MiB1:** Der monoklonale Antikörper MiB1 wird verwendet, um das Protein Ki-67 immunhistochemisch anzufärben. Ki-67 dient als Proliferationsmarker, da es ausschließlich in der aktiven Phase des Zellzyklus, nicht aber in ruhenden Zellen nachweisbar ist. Ein prognostischer Mehrwert konnte Ki-67 bislang nicht zugeschrieben werden (31, 32).

**NSE:** Gilt als unspezifischer Marker für gleichermaßen gutartige (bspw. Hirnerkrankungen, Lungenerkrankungen) wie bösartige Erkrankungen (bspw. Seminome, Bronchialkarzinome). Es handelt sich um ein Glykolyse-Enzym aus der Gruppe der Enolasen.

**Bcl-2:** B-cell lymphoma 2 gehört zur Proteinfamilie der Protoonkogene und spielt eine Rolle in der programmierten Apoptose. Die Expression lässt einen Rückschluss auf das Rezidivrisiko zu; eine erhöhte Expression ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden (28, 29).

#### 1.5 Mutationsstatus und Prognose

Zu den bedeutsamsten diagnostischen Markern gehören c-KIT (CD117), PDGFR $\alpha$ , CD34 Antigen, SMA, Desmin und S100 Protein. Weniger als 5 % der GIST sind CD117-negativ. In insgesamt 85 - 90 % aller GIST findet sich eine Mutation im c-KIT- (75 - 85 %) oder PDGFR $\alpha$ -Gen (5 - 7 %). Diese beiden Mutationsformen schließen sich gegenseitig aus (33). In circa 12 - 15 % der Fälle lässt sich keine der beiden Mutationen nachweisen, man spricht dann von einem „Wildtyp-GIST“. Hierzu zählen hereditäre GIST wie im Rahmen von Neurofibromatose Typ 1,

Carney-Stratakis-Syndrom oder kindliche GIST (23). Aufgrund der frühen Entdeckung ist in der Literatur immer wieder die Rede von der c-KIT-Färbung, um den Verdacht eines GIST zu bestätigen. Ein Nachteil dieser Färbetechnik ist die fehlende Konkordanz zwischen Färbeintensität und der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens einer Imatinib-Behandlung. Zudem gibt es Tumore wie das Angiosarkom, das kindliche Neuroblastom, aber auch das metastasierte Melanom und andere, die fälschlicherweise ebenfalls auf die c-KIT-Färbung ansprechen und so zu Fehldiagnosen führen können. Es ist bekannt, dass der Immunphänotyp der GIST von der Lokalisation abhängt. So ist CD34 primär in ösophagealen-, gastralen- und rektalen GIST positiv, während SMA und S100 am häufigsten bei Dünndarm-GIST zu sehen sind (29, 34).

Die verbreitetsten und gängigsten prognostischen Marker sind die Tumorgöße und der Mitose-Index sowie die Tumorlokalisation. Der Ki-67-Index könnte in den kommenden Jahren eine zunehmende Rolle in der Vorhersage von Malignität und in der Differenzierung zwischen „stable disease“ und „progressive disease“ spielen (35).

Auch der zugrundeliegende Mutationsstatus hat eine prognostische Bedeutung. Bei c-KIT-Mutationen handelt es sich um Veränderungen (Punktmutationen, Deletionen, Insertionen usw.) im Bereich der Exone 9, 11, 13 und 17, während sie bei PDGFR $\alpha$ -Mutationen die Exone 12, 14 und 18 betreffen (35). Es wird vor allem in c-KIT-negativen GIST-„verdächtigen“ Fällen (circa 5 %) eine Mutationsanalyse empfohlen. Bei unschlüssigen Ergebnissen wird außerdem die Heranziehung eines zweiten Pathologen mit Expertise in Bezug auf GIST nahegelegt. Der medikamentöse Behandlungserfolg kann teilweise durch Identifikation der genauen Genloci entscheidend vorbestimmt sein. Somit hat die Analyse oftmals einen prädiktiven Wert für die Wahl des Therapieschemas und den Verlauf der Erkrankung. Es zeigte sich beispielsweise, dass einige der „c-KIT-negativen GIST“ Imatinib-sensibel sind und dass Mutationen im Bereich bestimmter Exone ein besseres Therapieansprechen aufweisen als andere (21, 33) (s. Kapitel 1.10.2).

## **1.6 Histologie und Tumorgröße**

Mikroskopisch werden GIST in drei histomorphologische Typen unterteilt: spindelzelliger Typ (70 %), epitheloidzelliger Typ (20 %) und gemischter bzw. pleomorpher Typ (10 %) (18).

Im Rahmen der pathologischen Begutachtung im Anschluss an die Resektion wurde jedes tumorverdächtige Gewebe nach folgendem Schema histologisch aufgearbeitet: Konventionelle histologische Untersuchungen (HE-Färbung) gefolgt von immunhistochemischer Proteindetektion (CD117, CD34, DOG1, SMA, S100 usw.) und Mitosenzählung.

In neueren GIST-Klassifikationen findet sich neben der Mitoserate auch die initiale Tumorgröße, deren Einfluss auf die Prognose nicht unerheblich ist. Über die Hälfte aller GIST (60 %) haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits einen Tumordurchmesser von  $\geq 5$  cm und damit bereits ein erhöhtes Rezidivrisiko (19, 36) (s. Tabelle 6).

## **1.7 Symptomatik und Klinik**

GIST mit geringem Durchmesser ( $< 2$  cm) führen oftmals zu keinerlei Symptomen (18 - 30 %) und treten daher nur als Zufallsdiagnose im Rahmen von Endoskopien, Laparoskopien oder Laparotomien aus anderen Gründen in Erscheinung (37-39). Auch extraintestinale GIST verursachen meist keine Symptome (40, 41). Nicht selten (20 - 55 %) kommt es zu einem inzidentellen Auftreten beispielsweise im Rahmen von anderen Tumoroperationen oder allgemeinchirurgischer sowie gynäkologischer Eingriffe (42-44). Auch im Zusammenhang mit Vor- und

Nachuntersuchungen, radiologischer Diagnostik oder in Screening-Verfahren anderweitiger Erkrankungen werden GIST entdeckt (2).

Abhängig von der Tumorgröße, der Lokalisation und des Wachstumsmusters stellen sich GIST-Patienten mit verschiedenartigen Symptomen vor. Infolge des Massezuwachses kommt es zu Symptomen wie intraabdominellen oder gastrointestinalen Blutungen beispielsweise im Rahmen kleinerer Ulzerationen im Bereich der Schleimhaut. Ferner kann auch eine Hohlorganperforation ein Anzeichen für einen zugrundeliegenden GIST sein (45).

Die klinischen Erscheinungsformen reichen von Bauchumfangsvermehrung über abdominelle Schmerzen bis zu durch Metastasen verursachten Beschwerden (9, 45). Patienten stellen sich des Weiteren häufig mit unspezifischen Symptomen wie vorzeitigem Sättigungsgefühl, Blähungen, Übelkeit, anämiebedingter Müdigkeit oder Verstopfung vor. Aggressiv wachsende GIST metastasieren meist in die Leber (ca. 40 - 50 %) oder den Abdominalraum, nur selten filialisieren sie über die Lymphwege, Knochen oder Lunge (ca. 2 - 6 %) (15, 40, 46). Während GIST im Bereich des Ösophagus teilweise mit Dysphagie einhergehen, führen sie im Darmbereich in einigen Fällen zu abdominellen Beschwerden bis hin zu einem Ileus. Zu den häufigsten Symptomen gehören mit 20 - 70 % die gastrointestinale Blutung (akut oder chronisch mit möglicher konsekutiver Anämie), sowie abdominelle Schmerzen (33 %) und palpierbare Tumormassen (33 %). In 10 % der Fälle wird der GIST erst im Rahmen einer Autopsie diagnostiziert (10).

## **1.8 Diagnostik**

Allem vorangehen stehen eine ausführliche Anamneseerhebung sowie eine genaue körperliche Untersuchung. Die endoskopische Diagnostik ist ein standardisiertes Verfahren in der Diagnosefindung gastraler, duodenaler oder

rektaler gastrointestinaler Stromatumore. Die Tumore präsentieren sich hierbei in der Regel als submuköse Raumforderungen und können zentrale Einsenkungen mit Ulzerationen aufweisen (38). Da zur endgültigen Sicherung der Diagnose eine Biopsie mit anschließender immunhistochemischer Aufarbeitung obligatorisch ist, ist, allen voran wenn die Läsionen für die Endoskopie nicht zugänglich sind, in einigen Fällen eine Laparoskopie bzw. Laparotomie notwendig. Auch submukös gelegene, kleine Tumore (< 2 cm) sind endoskopisch schwierig zu biopsieren. Aufgrund der oftmals fehlenden klinischen Relevanz dieser kleinen Tumore und des geringen Malignitätsrisikos werden jährliche, endosonographische Evaluationen empfohlen. Eine Tumorexzision erfolgt nur bei Größenprogredienz oder auf Wunsch des Patienten (20). Während die konventionelle Abdomensonographie eine leicht durchführbare diagnostische Maßnahme ist, wird die Endosonographie meist von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt und dient nicht nur als diagnostisches Verfahren, sondern bietet auch die Möglichkeit, in derselben Untersuchung das tumorverdächtige Gewebe bioptisch zu sichern oder zu exzidieren. Dabei sollte zu jeder Zeit darauf geachtet werden, dass es zu keiner Perforation des Tumors mit intraabdomineller Tumordissemination kommt. Die Tumoren stellen sich endosonographisch echoarm dar. Um eine chirurgische Therapie zu planen, bedarf es außerdem einer präoperativen, diagnostischen Bildgebung (z.B. Computertomografie). Es lassen sich genaue Aussagen hinsichtlich der Tumorlokalisation, der Tumorausdehnung, der Infiltration anderer Organe und Strukturen sowie einer möglichen Metastasierung treffen. Neben der Endoskopie hat die Computertomographie einen großen Stellenwert in der Primärtumorsuche, der Ausbreitungsdiagnostik (Metastasensuche) sowie der Verlaufskontrolle und der Nachsorge im Anschluss an die Therapie. Letzteres insbesondere, da keine zuverlässigen Tumormarker existieren. Da sich Rezidive häufig peritoneal oder hepatisch ansiedeln, ist die Computertomographie des Abdomens und Beckens mit Kontrastmittel oder alternativ eine MRT-Untersuchung ein probates Nachsorgeverfahren. Speziell rektale GIST sind gut in der MRT zu erkennen. In der MRT präsentiert sich der GIST durch Gadolinium-

Kontrastmittelgabe üblicherweise mit niedriger Signalintensität in der T1-Wichtung und entsprechend hoher Signalintensität in der T2-Wichtung. PET-Untersuchungen können in Einzelfällen eine hilfreiche Ergänzung sein, um das Ansprechen der TKI-Therapie beurteilen zu können. Auch die Differenzierung zwischen benignem und malignem Geschehen ist mit einer FDG-PET-CT/MRT möglich (45, 47).

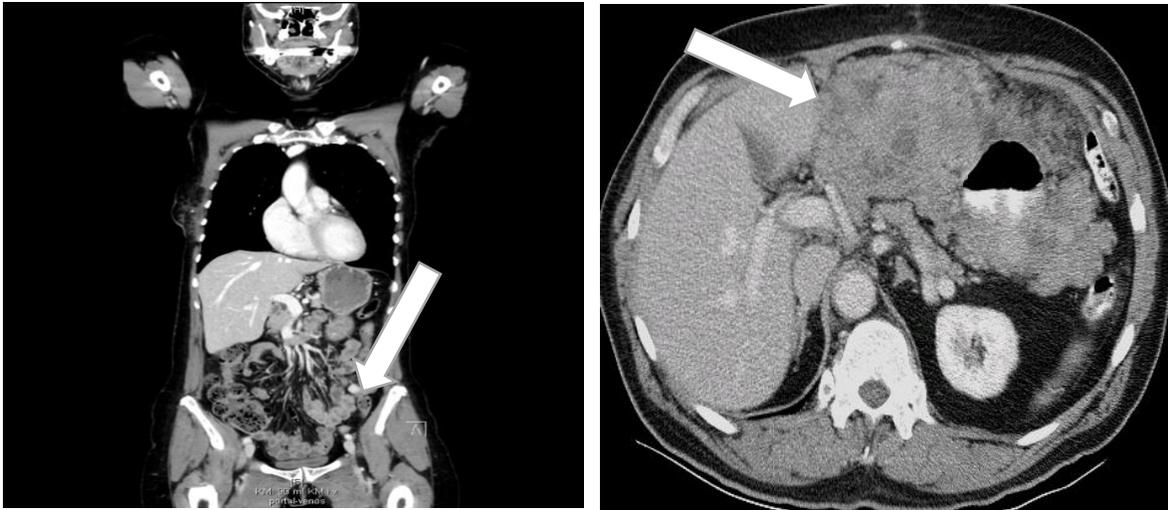


Abbildung 1: GIST im CT; links Coronalebene und rechts Transversalebene (mit freundlicher Überlassung der Radiologischen Universitätsklinik, Tübingen)

## 1.9 Lokalisation

GIST erstrecken sich über den gesamten Magen-Darm-Trakt mit Ausnahme der Mundhöhle sowie des oberen Ösophagus. Die häufigste Lokalisation stellt mit 39 - 70 % der Magen dar, weiterhin sind der Dünndarm mit 20 - 35 % sowie Kolon und Rektum mit 5 - 15 % betroffen. Zu einem Ösophagusbefall kommt es in < 5 % aller GIST-Erkrankten. In sehr seltenen Fällen befindet sich der GIST in der Appendix. Präsentiert sich der GIST im Retroperitoneum oder im perigastrointestinalen Raum wie dem Omentum bzw. Mesenterium, so spricht man von einem sogenannten extraintestinalen GIST (eGIST). Diese Diagnose ist nicht unumstritten; denkbar für

diese Lokalisationen sind ebenfalls eine Metastase oder ein ausgedehntes extramurales Wachstum (21, 42, 48).

## **1.10 Therapie**

### **1.10.1 Operative Therapie**

In großangelegten Metaanalysen bestätigt sich immer wieder die Bedeutsamkeit der chirurgischen Therapie bei GIST-Patienten. Die Frage nach einer OP-Indikation für GIST unter eine Größe von 2 cm wird weiterhin kontrovers diskutiert und ist bisher nicht abschließend geklärt. Es herrscht Uneinigkeit über die Malignität und das Tumorverhalten solch kleiner gastrointestinaler Tumore. Allerdings hängt es auch davon ab, wo der GIST lokalisiert ist, und ob Symptome wie zum Beispiel eine gastrointestinale Blutung vorliegen. Insbesondere rektale GIST sollten nach aktuellem Kenntnisstand auch bei Tumorgrößen kleiner 2 cm therapiert werden, bei allen anderen Lokalisationen scheint der medizinische Handlungsbedarf bei dieser Größe ( $< 2$  cm) nicht zu bestehen (22). Ab einer Tumorgröße von 2 cm empfiehlt sich eine Operation (45). Die Therapie der Wahl bei lokalisierten GIST ist die chirurgische R0-Resektion. Nicht zuletzt abhängig von der Lokalisation des Tumors und der Erfahrung des Operateurs sollte die Entscheidung für oder gegen eine minimal-invasive Operationstechnik gefällt werden, da für das Outcome und die Prognose die in-sano-Resektion ein essentieller Faktor ist. Folglich macht eine R1- oder R2-Situation, wenn möglich, eine Nachresektion erforderlich. Ist diese aus operationstechnischen Gründen nicht möglich, so liegt eine Palliativsituation vor. Anhand des R-Status (UICC 2016) wird das Resektionsergebnis wie folgt beurteilt:

- RX: Vorhandensein eines Resttumors kann nicht beurteilt werden
- R0: Mikroskopisch und makroskopisch kein Resttumor
- R1: Mikroskopisch nachweisbarer Resttumor
- R2: Makroskopisch sichtbarer Resttumor (am Operationspräparat oder bekannte Metastasen)

Es sollte nach Möglichkeit eine En-bloc-Resektion inklusive der Pseudokapsel - wenn vorhanden - durchgeführt werden. Im Allgemeinen wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm eingehalten (49). Die vorangehende Diagnostik sollte sicherstellen, dass dieser Rand einhaltbar ist (46). Eine Lymphknotendissektion ist in der Regel nicht durchzuführen, da eine lymphogene Streuung sehr selten ist. Eine lokale Peritonektomie sollte jedoch, wenn möglich, durchgeführt werden. Eine Tumorruptur muss in jedem Fall vermieden werden. Diese gilt als maßgeblich negativ prognosebeeinflussend (50).

### **1.10.2 Medikamentöse Therapie**

Bei primär inoperablen GIST sowie bei Rezidiven und metastasierten GIST ist die zusätzliche Gabe eines oralen Tyrosinkinaseinhibitors indiziert. Der gängigste Wirkstoff Imatinib-Mesilat / STI 571 / Glivec® wurde initial für die Therapie der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) zugelassen. Seit 2002 ist Imatinib auch für die Behandlung von fortgeschrittenen, metastasierten oder inoperablen GIST durch die United States Food and Drug Administration (FDA) als Erstlinien-Therapie zugelassen (51).

Ungefähr die Hälfte aller Patienten, die sich einer potentiell kurativen, chirurgischen Therapie unterzogen haben, weisen im Mittel nach 2 Jahren Lokalrezidive oder Metastasen auf. Diese Zahl liegt bei Patienten mit initial hoch eingeschätztem Risiko (hohe Mitoserate, großer Tumordurchmesser) mit bis zu 90 % sogar deutlich höher (51, 52). Die Wirksamkeit von Imatinib auf das rezidivfreie Überleben konnte in großen Studien mit eindrucklicher Signifikanz belegt werden. So erlitten „High-risk“-Patienten mit adjuvanter Imatinib-Therapie (400 mg / Tag p.o. für 1 Jahr) in 4 % der Fälle ein Rezidiv, während die Kontrollgruppe in 67 % ein Rezidiv entwickelte (51). Patienten mit hohem Rückfallrisiko wird daher nach aktueller Studienlage (seit 2011) eine adjuvante Imatinib-Therapie von 36 Monaten empfohlen. Die Wirksamkeit dieser Therapie, so hat man in den letzten Jahren festgestellt, ist nicht zuletzt abhängig vom zugrundeliegenden Kinase-Genotyp eines jeden an einem GIST erkrankten Patienten. Prinzipiell sind alle bekannten Mutationen (c-KIT, PDGFR $\alpha$  und auch Wildtyp-GIST) Imatinib-sensibel mit der Ausnahme D842V im Exon 18. Patienten mit c-KIT Exon 11-Mutationen (67 %) sprechen mit 65 - 67 % am besten auf die Imatinib-Therapie an (15, 33, 47). Bei Patienten mit c-KIT-Mutationen auf Exon 11, 13 und 17 wird eine Imatinib-Therapie mit der Standarddosierung von 400 mg / d empfohlen. Liegt eine Mutation auf dem Exon 9 vor, sollte die doppelte Standarddosierung von 800 mg / d Imatinib verabreicht werden. Bei 33 % der Patienten, die unter der einfachen Dosierung eine Progression aufwiesen, konnte in Studien mit der Hochdosis-Therapie entweder ein Ansprechen festgestellt oder zumindest das Fortschreiten aufgehalten werden („stable-disease“) (33, 53). PDGFR $\alpha$  Exon 18 (D842V) Mutationen werden - genau wie Wildtyp-Mutationen - aufgrund ihrer Resistenz mit einer täglichen Sunitinib-Dosierung von 50 mg oder mittels Regorafenib 160 mg täglich behandelt. Sind PDGFR $\alpha$  Exon 12, Exon 14 oder Exon 18 (nicht D842V) Mutationen nachgewiesen, sollte eine Imatinib-Therapie 400 mg / d eingeleitet werden (54). Über die zu empfehlende Tageshöchstdosis herrscht kein Konsens. 400 mg / d Imatinib zeigen die gleiche Wirkung wie 800 mg / d, führen aber zu weniger Nebenwirkungen. Ab einer Dosis von 1000 mg / d kam es zu starken

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Ödemen usw. Große Studien befassen sich mit der Frage, ob abhängig vom Tumoransprechen eine Erhöhung der Anfangsdosis von 400 mg auf 800 mg täglich einen Benefit haben kann. In der Regel wird bei Progression auf 2 x 400 mg täglich erhöht. Die Tumorremission lässt sich mithilfe eines FDG-PET-Scans verifizieren (55). Patienten mit einem hohen Rezidivrisikoprofil werden einer adjuvanten TKI-Therapie (400 mg Imatinib / d) zugeführt. Patienten, bei denen ein Nichtansprechen der STI571-Therapie als Folge einer Imatinib-Resistenz erkannt wird, sind gegebenenfalls einer Zweitlinientherapie mit Sunitinib zuzuführen (56). Vor der Verfügbarkeit von Imatinib gab es für diese Patientengruppe lediglich die Möglichkeit der konventionellen Chemotherapie und Radiotherapie. Wie sich in Studien zeigte, blieb der Erfolg aus (57, 58). Insbesondere lokal fortgeschrittene GIST, deren Resektion mit einem erheblichen Operationsrisiko einhergehen würden, sollten auf Grundlage einer Mutationsanalyse mit einer primären systemischen Therapie behandelt werden (59). Neuere Studienergebnisse demonstrieren die neoadjuvante Wirksamkeit von Imatinib in Bezug auf die präoperative Tumorgöße („down-sizing“), die damit in einigen Fällen herbeiführbare Resektabilität, sowie eine verringerte postoperative Morbidität (56, 60). Einen Überblick über das Therapieverfahren bietet die nachfolgende Abbildung 2.

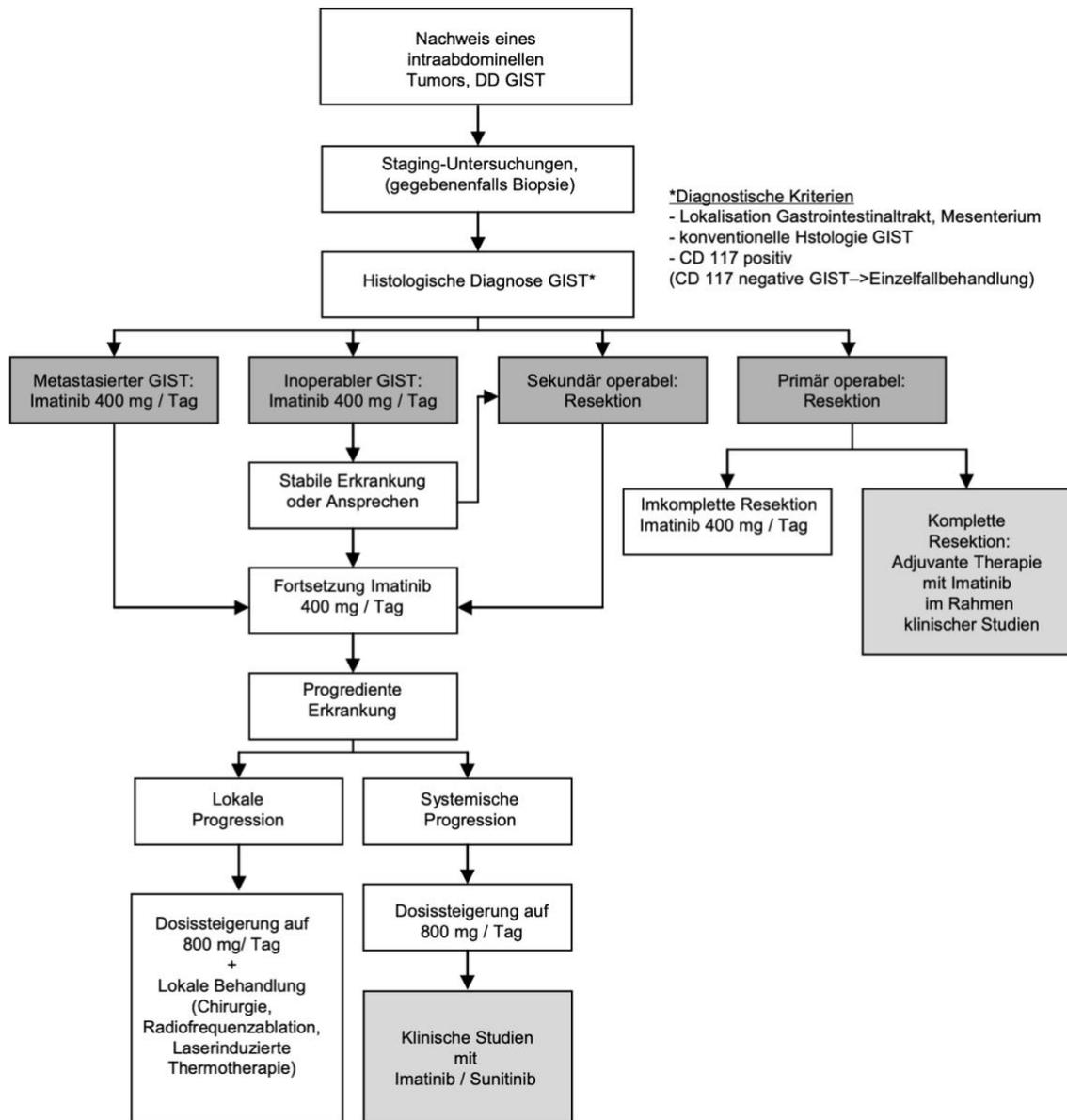


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für GIST, mod. Reichardt et al. (61)

## 1.11 Nachsorge

Im Anschluss an die Therapie wird nach aktuellem Konsens (NCNN-Richtlinien) eine langfristige, multidisziplinäre Tumornachsorge empfohlen. Obgleich es keine einheitlichen Nachsorge-Richtlinien für lokalisierte GIST gibt, werden die Patienten

in der Regel an Nachsorge-Ambulanzen mit erfahrenem Fachpersonal angebunden. Die Zusammenarbeit und Expertise von Pathologen, Onkologen, Chirurgen sowie Radiologen bietet die bestmögliche Versorgung für GIST-Patienten von der Diagnose bis zur Nachsorge. Die Nachuntersuchungskonzepte können sich in den jeweiligen Behandlungseinrichtungen stark unterscheiden. In den ersten fünf Jahren nach der chirurgischen Resektion bzw. innerhalb von ein bis drei Jahren nach Absetzen der adjuvanten Therapie treten statistisch die meisten Rezidive auf. Daher werden in den aktuellen ESMO-Leitlinien aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos bei Hochrisiko-Patienten CT- oder MRT-Untersuchungen in drei- bis sechsmonatigen Abständen für den Zeitraum der adjuvanten Therapie empfohlen. Nach Beendigung der Behandlung alle drei Monate für zwei Jahre, dann alle sechs Monate für die darauffolgenden drei Jahre und danach einmal jährlich (61, 62). Patienten aus der Niedrigrisikogruppe erhalten nach ESMO-Empfehlung CT- bzw. MRT-Untersuchungen in sechs- bis zwölfmonatigen Abständen für fünf Jahre. Die Frage, ob Patienten der niedrigsten Risikostufe überhaupt an eine Nachsorge angebunden sein sollten, wird derzeit noch kontrovers diskutiert (20).

## **1.12 Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden, retrospektiv angelegten Studie ist es, diejenigen an GIST erkrankten Patienten zu erkennen, die neben der chirurgischen Resektion auch eine Chemotherapie (adjuvant oder neoadjuvant) erhalten haben und den Stellenwert dieser Therapie zu evaluieren. Sie soll sich mit den Behandlungsmodalitäten und deren Erfolg im Tübinger Studienkollektiv beschäftigen und dabei Aufschluss über das Gesamtüberleben sowie das tumorrespektive rezidivfreie Überleben von GIST-Patienten zwischen 2005 und 2017 am Universitätsklinikum Tübingen geben. Vordergründig sind die Fragen, welchen

Einfluss die erhobenen Parameter auf die Überlebenszeit des Patientenkollektivs haben, welche therapeutischen und prognostischen Konsequenzen sich daraus ziehen lassen und ob es gegebenenfalls Abweichungen zu den aus der Literatur bekannten Faktoren gibt. Es handelt sich demnach um eine Überlebenszeitanalyse mit dem Ziel, prognostische Faktoren zu ermitteln. Es werden der Einfluss von Tumorlokalisation, Tumorgröße, Mitoseindex (Risikoklassifikation nach Miettinen) und das daraus resultierende Behandlungskonzept (chirurgisch, medikamentös) auf die Rezidivrate und das Gesamtüberleben untersucht.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit wurde als Single-Center-Studie im Sarkomzentrum des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät erteilt (Projektnummer 551/2015/B02). Die Studie umfasst insgesamt 52 Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2005 und dem 30.08.2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen mit der Diagnose eines GIST in Behandlung befanden. Alle Daten wurden hierbei retrospektiv ausgewertet.

Seit dem Jahr 2003 findet man den Gastrointestinalen Stromatumor mit eigener Verschlüsselung in der erweiterten ICD-10-Klassifikation, der systematischen Codierung von Tumorerkrankungen, genannt ICD-O (DIMDI 2003):

- 8936/0 Benigner Gastrointestinaler Stromatumor
- 8936/1 Gastrointestinaler Stromatumor ohne nähere Angabe
  - Gastrointestinaler Stromatumor mit unsicherem malignem Potential
  - Gastrointestinaler autonomer Nerventumor (GANT)
  - Gastrointestinaler Schrittmacherzellen-Tumor

Alle Patienten mit entsprechender ICD-Codierung wurden in einem ersten Suchlauf erfasst. Dabei halfen Suchbegriffe (Strings) wie „GIST“, „Leiomyom“, „Leiomyosarkom“, „Stromatumor“ oder „mesenchymal“ bzw. „spindelzellig“. Alle Treffer ab dem Jahr 2005 wurden dabei berücksichtigt und in einer vorläufigen Excel-Tabelle erfasst.

Eine Vorauswahl von circa 150 Patienten wurde in einem zweiten Durchlauf manuell auf fehlklassifizierte Patienten überprüft. Auch Patienten, die aus anderen Gründen für die Studie nicht in Frage kamen, wurden exkludiert.

Einschlusskriterien:

- es liegt die definitive Diagnose eines Gastrointestinalen Stromatumors vor
- der Patient wurde im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 30.08.2017 am Sarkomzentrum des Universitätsklinikum Tübingen behandelt
- medizinische Nachbetreuung eines extern resezierten Primärtumors
- neo- / adjuvante Chemotherapie
- zum Diagnosezeitpunkt ist mindestens das 18. Lebensjahr erreicht

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahren
- Es liegt kein gastrointestinaler Stromatumor vor (andere Histologie)

Jede Krankenakte wurde auf das Vorhandensein einer GIST-Diagnose geprüft. Später diagnostizierte Patienten wurden der Studie bis zum gesetzten Stichtag, dem 30.08.2017, hinzugefügt. Die Gesamtanzahl der retrospektiv erfassten, studienrelevanten Patienten lag letztendlich bei 52. Fehlende Parameter und unklare Verläufe wurden, sofern möglich, später ergänzt. Hierbei waren meist aktuelle Arztbriefe mit neuen Erkenntnissen notwendig.

Die gängige Methode, die Mitoserate bei Gastrointestinalen Stromatomen zu bestimmen, ist die Auszählung auf 50 HPF bei 400-facher Vergrößerung. Da in der Vergangenheit in einigen Fällen auf 10 HPF ausgezählt wurde, ist folgende Anpassung vorgenommen worden.

1 / 10 HPF = 5 / 50 HPF

2 - 5 / 10 HPF = 6 - 10 / 50 HPF

> 5 HPF = > 10 HPF

Bei fehlenden Einteilungen des Rezidivrisikos wurde anhand der Tumorgröße und des Mitoseindex entsprechend der Fletcher-Klassifizierung nachbestimmt. Als krankheitsspezifisches Überleben galt die Zeit zwischen Operation und Rezidiv oder das Ende des Nachbeobachtungszeitraums.

## **2.2 Datenerhebung**

Alle unten näher beschriebenen, bedeutsamen Daten wurden in einer eigens für die Studie angefertigte Microsoft®-Excel-Datenbank erfasst und weiterverarbeitet. Aus den krankenhausinternen, digitalen Patientenakten wurden sämtliche Informationen herangezogen und der Datenbank hinzugefügt. Die erhobenen Daten beschränkten sich auf Aufzeichnungen, die sich im Zentralarchiv der Universität Tübingen befanden. Zur retrospektiven Datenerfassung dienten vorwiegend Operationsberichte, Befunde des Pathologischen Instituts, Berichte aus der Sarkomkonferenz der Universitätsklinik Tübingen sowie Entlassbriefe. Nachuntersuchungen der Tumorpatienten wurden bis zum Tod des Patienten oder bis zum Stichtag 30.08.2017 in die Studie einbezogen. Sie gaben Auskunft über den aktuellen Gesundheitsstatus, mögliche Nebenwirkungen der adjuvanten Behandlung oder Tumorrezidive.

Die Datenbank wurde im Voraus in Subkategorien und einzelne Parameter gegliedert. Eine grobe Unterteilung fand nach folgenden 5 Kategorien statt: Präoperativ, Diagnostik und Pathologie, Operation, Onkologie und Follow-up.

### **2.2.1 Präoperativ**

Präoperativ wurden die Stammdaten der Patienten erfasst. Dazu gehörten Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Beschwerden, Art der Beschwerden, Schmerzen, Abteilung der Erstdiagnose, Zufallsbefund und Begleiterkrankungen.

### **2.2.2 Diagnostik**

Des Weiteren wurden die im Rahmen der Diagnostik erhobenen Patientendaten wie folgt erfasst: Zeitpunkt Erstdiagnose, Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Endoskopie, Primärlokalisierung, Metastasen, Datum der Pathologie, Tumorgröße, Grading (Fletcher), Grading (Miettinen), Grading WHO, TNM-Klassifikation, Nekrose, Mitosen (pro 50 HPF), Immunhistochemie, CD117, CD34, Aktin, Desmin, fokale S-100-Positivität, PDGFR $\alpha$ .

### **2.2.3 Operation**

Festgehalten wurden die präoperative Biopsie und wenn ja, mit welcher Pathologie, die durchgeführte Operation mit Datum, der R-Status, ein mögliches Rezidivdatum, die daraus resultierende Tumorfreiheit in Monaten, das Diagnoseverfahren zur Rezidiverkennung sowie mögliche Folgeoperationen.

#### **2.2.4 Onkologie**

Die wesentlichen onkologischen Daten umfassen eine neoadjuvante Therapie und eine adjuvante Therapie, das eingesetzte Medikament, Schema sowie Länge der Therapie und aufgetretene Nebenwirkungen.

#### **2.2.5 Follow-up**

Zu den Nachsorge-Parametern gehören das Follow-up-Datum, die Anzahl der Rezidive, der Zeitpunkt und die Lokalisation. Es wurde vermerkt ob, und falls ja, wann der Patient verstorben ist mit der jeweiligen Todesursache. Die Tumornachsorge wurde nach Möglichkeit leitliniengerecht in der Sarkomsprechstunde der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

### **2.3 Statistische Analyse**

Zunächst wurden alle für die Studie relevanten Daten in einer Microsoft®-Excel-Tabelle erhoben und anschließend in das Programm „SPSS für Windows“ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) in Version 21 überführt. Für die Auswertung wurden im Sinne des Datenschutzes sämtliche Daten anonymisiert, indem die jeweiligen Patientennamen durch Identifikationsnummern verschlüsselt wurden. Mithilfe von SPSS ließen sich alle gewünschten Berechnungen und Überlebenszeitkurven sowie Graphen und Diagramme erstellen.

Die Ergebnisse zeigen im ersten Schritt Intervalle, deskriptive Statistik (quantitative Parameter), absolute und relative Häufigkeiten (qualitative Werte): Median, Mittelwert, Standardabweichung.

Im zweiten Schritt wurde das Überleben der Patienten in Abhängigkeit der Einflussgrößen (Geschlecht, Symptome, Mitoserate, Lokalisation, Tumorgroße, Resektionsausmaß, Ki67 / MiB1-Expression) untersucht. Hierbei dienten Kaplan-Meier-Kurven zur Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivraten. Dieses Auswertungsverfahren bietet den Vorteil, dass auch Patienten, die am Ende des Untersuchungszeitraums noch am Leben oder vorzeitig ausgeschieden sind, berücksichtigt werden können, ohne Verzerrungen in der Überlebenskurve zu verursachen. Eine univariate Analyse erwies sich als sinnvoll, da aufgrund der geringen Fallzahlen pro Untersuchungseinheit ein multivariates Modell nicht ausreichend verlässlich wäre. Zur Unterscheidung und Berechnung verschiedener Subgruppen sowie zur Evaluierung von Unterschieden der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde der Log-Rank-Test herangezogen. Mann-Whitney-U-Test und t-Test dienten zur Prüfung auf statistische Signifikanz. In den Testverfahren wurden P-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant interpretiert. Es folgte die schrittweise Auswertung aller erhobenen Daten in analoger Reihenfolge im Hinblick auf die jeweilige Patientenzahl.

Die primären Endpunkte wurden festgelegt als Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches oder rezidivfreies Überleben. Sekundärer Endpunkt war die Länge der adjuvanten Imatinib-Therapie und das rezidivfreie Überleben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

Die nachfolgende Tabelle 7 gibt zunächst einen Überblick über die Daten aus der Gesamtkohorte.

	n (%)
Mittleres Alter [Spannweite]	69,3 [30 - 96]
Geschlecht, männlich	31 (60)
Symptome	27 (51,9)
Mittlere Tumorgröße, mm [Spannweite]	48 [4 - 295]
< 10	4 (7,7)
31	5 (9,6)
71	20 (38,5)
151	15 (28,8)
251	4 (7,7)
> 151	4 (7,7)
Mitoserate (pro 50 HPF)	
≤ 5	35 (67,3)
6 - 10	7 (13,5)
> 10	8 (15,4)
Unbekannt	2 (3,8)
Genaue Lokalisation	
Magen	32 (61,5)
Duodenum	3 (5,8)
Dünndarm	12 (23,1)
Kolon	0
Rektum	3 (5,8)
Extragastrointestinal	3 (5,8)

NIH-Risiko	
Unbekannt	2 (3,8)
Benigne	5 (9,6)
Sehr niedrig	9 (17,3)
Niedrig	13 (25,0)
Intermediär	10 (19,2)
Hoch	13 (25,0)
Operation	
Magen-Wedge-Resektion	17 (33)
Partielle Gastrektomie	5 (10)
Dünndarmresektion	11 (21)
Multiviszeralresektion	11 (21)
Andere	8 (15)
R-Status	
R0	46 (88)
R1	4 (8)
R2	2 (4)

Tabelle 7: Zusammenfassung der Charakteristika

### 3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Insgesamt wurden in die Studie 52 Patienten eingeschlossen, wovon 21 (40 %) weiblichen und 31 (60 %) männlichen Geschlechts waren. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Auswertung lag bei 69,3 Jahren, der Median bei 72,5 Jahren (Spannweite 30 bis 96).

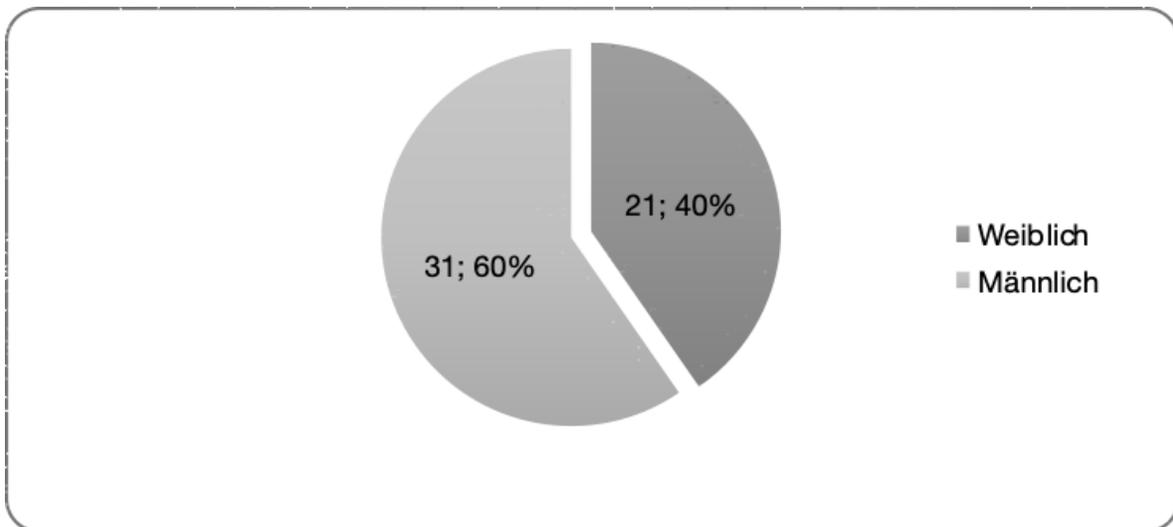


Abbildung 3: Geschlechterverteilung

### 3.1.2 Erkrankungsalter

Zur Bestimmung des Erkrankungsalters galt das Datum der Erstdiagnose. In Fällen mit zunächst unklarer Klassifizierung wurde das Datum des Pathologieberichts herangezogen. Zum Zeitpunkt der Diagnose teilte sich die Kohorte von 52 Patienten in zwei genau gleich große Altersgruppen, diejenigen unter 60 ( $n = 26$ ; 50 %) und die über 60 ( $n = 26$ ; 50 %) Jahre. Die Anzahl der Diagnosestellungen schwankte von 2 bis 9 pro Jahr. Der Mittelwert der Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt betrug 59,8 Jahre, die Median lag bei 61 Jahren, die Standardabweichung bei 14,7 Jahren. Das jüngste Diagnosealter war 24 Jahre, das älteste 87 Jahre.

Altersgruppe	Häufigkeit	Prozent
≤ 60	26	50,0
> 60	26	50,0
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 8: Alter nach Gruppe

### 3.1.3 Tumorlokalisation

Die Tabelle 9 veranschaulicht die topographische Verteilung der GIST im Tübinger Patientengut in absoluten und prozentualen Werten. Bei 3 Patienten (5,8 %) konnte keine genaue Lokalisation erhoben werden. Die übrigen 49 Patienten wiesen GIST in folgenden Lokalisationen auf. In den meisten Fällen (32 Patienten) befand sich der Gastrointestinale Stromatumor im Magen (61,5 %). Der Dünndarm liegt an zweiter Stelle mit 26,9 % (14 Patienten) gefolgt von 5,8 % dem im Rektum angesiedelten GIST, dies entspricht 3 Patienten. Zu den GIST des Darms zählen genau genommen: Dünndarm 11,5 % (n = 6), Duodenum 3,8 % (n = 2), Jejunum proximal 7,7 % (n = 4), Ileum proximal 3,8 % (n = 2), Rektum 5,8 % (n = 3).

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Magen	32	61,5
Dünndarm	14	26,9
Rektum	3	5,8
Keinem Organ zugeordnet	3	5,8
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 9: Lokalisation zusammengefasst

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Dünndarm	6	11,5
Duodenum	2	3,8
Jejunum proximal	4	7,7
Ileum proximal	2	3,8
Rektum	3	5,8
<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	<b>32,7</b>

Tabelle 10: Lokalisation genau

### 3.1.4 Histopathologie

#### 3.1.4.1 Tumorgröße

Bei allen 52 Studienteilnehmern konnte die initiale Größe des Tumors bestimmt werden. Der Mittelwert des maximalen Durchmessers lag bei 6,6 cm, der Median bei 4,6 cm [Spannweite 0,4 bis 29,5].

4 der GIST waren zum Zeitpunkt der Diagnose unter 1 cm groß (7,7 %), 5 zwischen 1,1 und 2 cm (9,6 %), bei 20 wurde die Größe mit mindestens 2,1 cm aber nicht größer als 5 cm bestimmt (38,5 %), 15 Tumoren lagen zwischen 5,1 und 10 cm (28,8 %), 4 Tumoren waren über 10,1 cm und unter 15 cm (7,7 %) und 4 waren bereits größer als 15,1 cm (7,7 %).

Größe in mm	Häufigkeit	Prozent
≤ 10	4	7,7
11 - 20	5	9,6
21 - 50	20	38,5
51 - 100	15	28,8
101 - 150	4	7,7
> 151	4	7,7
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 11: Tumorgröße gruppiert

Zusammengefasst in 4 Größengruppierungen finden sich 9 Patienten in der Gruppe der Tumoren die kleiner / gleich 2 cm waren (17,3 %). 19 befanden sich im Intervall zwischen 2 und 5 cm (36,5 %), 15 lagen zwischen 5 und 10 cm (28,8 %) und 8 waren im Durchmesser größer als 10 cm (15,4 %).

<b>Tumorgröße in cm</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
≤ 2	9	17,3
2 - ≤ 5	19	36,5
5 - ≤ 10	15	28,8
> 10	8	15,4
<b>Gesamt</b>	<b>51</b>	<b>98,1</b>

Tabelle 12: Größe der führenden Läsion

### 3.1.4.2 Mikromorphologie

Von den 52 untersuchten Tumorpräparaten ließen sich 7 nicht eindeutig morphologisch beurteilen. In den übrigen 45 Fällen wurde der histologische Typ bestimmt (86,5 %). 40 (88,9 %) erwiesen sich als spindelzellig und 5 (11,1 %) als epitheloid wachsender beziehungsweise gemischtzelliger (pleomorpher) Tumor.

### 3.1.4.3 Immunhistochemische Färbungen

#### CD 117

Bei allen 52 Patienten wurde eine histopathologische c-KIT-Färbung durchgeführt, die in 100 % der Fälle eindeutig positiv ausfiel.

#### CD 34

In 27 von 52 Fällen (51,9 %) konnte die Färbung mit dem immunhistochemischen Marker CD 34 ausgewertet werden. 21 davon erwiesen sich als positiv (77,8 %), einer hiervon wiederum als stark positiv (4,8 %). Die Untersuchung der anderen 6

Präparate ergab ein CD 34 negatives Ergebnis (22,2 %); einer hiervon war stark negativ, das entspricht (16,7 %).

### **Aktin**

Aktin wurde in lediglich 12 der 52 Fälle untersucht (23,1 %). Diese Färbung war bei 7 (63,6 %) Fällen negativ und 5 positiv (41,7 %). Bei 40 GIST gab es keine Untersuchung hinsichtlich dieses Markers (76,9 %).

### **PDGFR $\alpha$ , S-100, NSE, Caldesmon, Desmin**

Eine Mutationsanalyse zum PDGFR $\alpha$ -Gen, sowie Marker wie DOG-1, S-100, NSE, Caldesmon und Desmin sind nur in wenigen Fällen oder gar nicht evaluiert worden.

<b>Marker</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
CD 117	52	100,0
CD 34	27	51,9
Aktin	12	23,1

Tabelle 13: Färbungen

#### **3.1.4.4 Mitosefiguren**

Die Auszählung der Zellteilungsfiguren bezieht sich auf eine Fläche von 50 Gesichtsfelder (HPF), wozu in 50 von 52 Fällen eine Angabe gemacht werden konnte (96,2 %). Hierzu zählen allerdings auch 3 rechnerische Angaben von anders quantifizierten Daten (andere Auszählungsverhältnisse von 1 bis 50 Gesichtsfelder). Demnach war es bei 2 Patienten (3,8 %) nicht möglich, eine dezidierte Aussage bezüglich der Mitoserate zu machen, was auf fehlende Angaben zurückzuführen ist. Die minimale Mitoserate betrug 0, die maximale Mitoserate 45 pro 50 HPF. Der Mittelwert betrug 6,57 Mitosen / 50 HPF

[Untergrenze 3,63; Obergrenze 9,51 bei einem 95-prozentigen Konfidenzintervall des Mittelwerts]. Der Median lag bei 4 Mitosen / 50 HPF. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Tabelle 14.

Für die Prognoseeinteilung gilt es, die Mitoseraten nach folgenden Kriterien einzuteilen:  $\leq 5$  (67,3 %), 6 - 10 (13,5 %) und  $> 10$  (15,4 %).

Mitoserate	Häufigkeit	Prozent
$\leq 5$	35	67,3
6 - 10	7	13,5
$> 10$	8	15,4
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>96,2</b>

Tabelle 14: Mitoseraten gruppiert

### 3.1.4.5 Risikoklassifikation

Zur Einteilung in verschiedene Risikoprofile werden Tumoreigenschaften wie Größe, Lokalisation, Mitoserate, Tumorrupturn oder R-Status herangezogen. Es gibt unterschiedliche Klassifikationen, hier soll ein Vergleich der Autoren Mietinnen et al. und Fletcher et al. mit den Daten aus der Tübinger GIST-Kohorte aufgeführt werden. Von 52 Patienten konnte das Rezidivrisiko nach der Mietinnen-Klassifikation für 50 Patienten bestimmt werden (96,2 %). In 2 Fällen konnten die für das Grading erforderlichen Werte nicht ermittelt werden (3,8 %). Nach der Klassifikation von Fletcher et al. aus dem Jahr 2002 konnten 48 Patienten eingeteilt werden. Es fehlen demnach 4 Patienten (7,7 %) in dieser Stratifizierung, was auf unvollständige Daten zurückzuführen ist. Eine Übersicht über die einzelnen Subgruppierungen für das jeweilige Klassifikationssystem ist der nachfolgenden Tabelle 15 zu entnehmen.

Rezidivrisiko	Nach Miettinen	Nach Fletcher
Benigne	5 / 10 %	-
Sehr niedrig	9 / 18 %	4 / 7,7 %
Niedrig	13 / 26 %	16 / 33,3 %
Mittel	10 / 19,2 %	15 / 31,3 %
Hoch	13 / 25 %	13 / 27,1 %
<b>Gesamt</b>	<b>50 / 96,2 %</b>	<b>48 / 92,3 %</b>

Tabelle 15: Risikostratifizierung nach Miettinen und Fletcher

### 3.1.5 Symptome

29 Patienten gaben an, zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Beschwerden gehabt zu haben (65,9 %), 15 waren beschwerdefrei (34,1 %), bei den restlichen 8 Patienten wurde diesbezüglich keine Angabe gemacht. Schmerzen äußerten 12 Patienten (30 %), während 28 bei der Erstvorstellung keine Schmerzen hatten (70 %). In 12 von 52 Fällen ließ sich keine Aussage zur Schmerzsymptomatik treffen.

Zusammengefasst gab es bei 39 von den untersuchten 52 Patienten Angaben bezüglich einer Symptomatik jedweder Art (75 %), bei den restlichen 13 Patienten gab es keinerlei Angaben (25 %). Von den Patienten mit Angaben waren 27 (69,2 %) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung symptomatisch. Davon wiederum fiel in 5 Fällen (18,5 %) der GIST als Zufallsbefund auf. Bei 12 Patienten kam es nie zu Symptomen (30,8 %); bei der einen Hälfte dieser Patienten wurde der Tumor im Rahmen einer Routineuntersuchung festgestellt (50 %), bei der anderen Hälfte als Zufallsbefund im Rahmen einer Operation oder der Tumornachsorge eines bekannten Zweitmalignoms (50 %).

Im Durchschnitt traten pro Patient 0,7 Symptome auf [Spannweite 0 bis 7]. 19,2 % hatten gastrointestinale Blutungen (n = 10). Zu diesen zählen zugleich overte Blutungen (Meläna, Hämatochezie, Hämatemesis) wie auch die okkulten Blutungen (HB-Abfall im Sinne einer Anämie, okkultes Blut im Stuhl). Hierbei waren auch Kombinationen aus beiden möglich.

<b>Subgruppierung der gastrointestinalen Blutung</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Anämie	5	50
Teerstuhl	3	30
Hämatochezie	1	10
Gastrointestinale Blutung, nicht näher bezeichnet	1	10
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Tabelle 16: Gastrointestinale Blutungen gruppiert

Die weiteren Symptome erwiesen sich als unspezifisch und vielfältig. Einige wurden mehrfach genannt, dazu zählen an erster Stelle abdominelle Schmerzen (12,5 %, n = 5), gefolgt von abdominellem Druckgefühl (10 %, n = 4), Leistungsknick / Schwäche (10 %, n = 4) und Fieber (7,5 %, n = 3). Alle sonst genannten Symptome lassen sich in absoluter Häufigkeit und prozentual aus Tabelle 17 entnehmen.

<b>Symptome</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Gastrointestinale Blutung zusammengefasst	10	25
Abdominelle Schmerzen	5	12,5
Abdominelles Druckgefühl	4	10,0
Leistungsknick / Schwäche	4	10,0
Fieber	3	7,5
Gewichtsverlust	2	5,0
Übelkeit / Erbrechen	2	5,3
Nachtschweiß	2	5,0
Refluxbeschwerden	2	5,0
Belastungsdyspnoe	1	2,5
Diarrhoe	1	2,5
Schluckbeschwerden	1	2,5
Reizhusten	1	2,5
Rückenschmerzen	1	2,5
Appetitverlust	1	2,5
<b>Gesamt</b>	<b>40</b>	

Tabelle 17: Häufigkeit der Symptome

### 3.1.6 Zufallsbefund

In 21 von 52 Fällen gab es Informationen zu der Frage, ob es sich bei der Diagnosestellung um einen Zufallsbefund handelte. Hierbei fielen 12 (57,1 %) zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen (beispielsweise digital-rektale-Untersuchung, Gastroskopie), Bildgebungen, intraoperativ oder bei der Nachsorge anderer Erkrankungen auf. Bei 9 Patienten war es keine Zufallsdiagnose (42,9 %)

und bei den restlichen 31 ließ sich diesbezüglich keine Aussage treffen. Insgesamt wurden 22 GIST am Universitätsklinikum Tübingen diagnostiziert (42,3 %), 17 außerhalb der Klinik (32,7 %) und in 13 Fällen (25 %) war hierzu keine Aussage zu treffen. Von den 12 Zufallsdiagnosen in der Gesamtkohorte wurden 10 (83,3 %) am UKT gestellt.

### 3.1.7 Bildgebende Diagnostik

Von 52 Patienten war es in 16 Fällen nicht möglich, entsprechende Daten zur präoperativen, bildgebenden Diagnostik zu erheben. In 3 dieser Fälle handelte es sich um Zufallsbefunde im Rahmen einer Tumornachsorge oder einer anderen Operation (18,8 %). Zu den restlichen 36 Patienten (69,2 %) kann folgendes gesagt werden: Jeder dieser Patienten wurde präoperativ durchschnittlich 1,63 verschiedenen Diagnoseverfahren zugeführt: Angeführt von der Computertomographie, die in 27 Fällen angewandt wurde (75 %), gefolgt von der Endoskopie in 14 Fällen (38,9 %), der Sonographie in 13 Fällen (36,1 %) und der Magnetresonanztomographie in 4 Fällen (11,1 %). Da in einigen Fällen mehrere Diagnoseverfahren bei einem Patienten zum Einsatz kamen, übersteigt die absolute Untersuchungszahl die Anzahl der Patienten (n = 36).

Diagnoseverfahren zusammengefasst	Häufigkeit (n = 36)	Prozent
CT	27	75,0
Endoskopie	14	38,9
Sonographie	13	36,1
MRT	4	11,1
<b>Gesamt</b>	<b>58</b>	

Tabelle 18: Bildgebende Diagnostik zusammengefasst

Eine genaue Aufteilung der durchgeführten, bildgebenden Verfahren ist aus Tabelle 19 zu entnehmen.

Diagnoseverfahren ausführlich	Häufigkeit	Gesamt	Positiv für Primärtumor	Prozent / Patient
CT Abdomen	5	27	5	100,0
CT Abdomen, Becken	7		7	100,0
CT Thorax, Abdomen, Becken	10		9	90,0
CT Ganzkörper	1		1	100,0
PET-CT	2		2	100,0
Extern	2		2	100,0
Gastroskopie	10	14	9	90,0
Koloskopie	4		1	25,0
Endosonographie	4	13	3	75,0
Sonographie Abdomen	9		9	100,0
Magnetresonanztomographie	4	4	2	50,0
<b>Gesamt</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>50</b>	

Tabelle 19: Diagnostik ausführlich

### 3.1.8 Zweitneoplasien

Bei 32,7 % (n = 17) der untersuchten Patienten ließ sich eine Sekundärneoplasie maligner oder benigner Art dokumentieren. Hierunter litten 7 Patienten (41,2 %) an einer malignen Tumorerkrankung neben der GIST-Diagnose und 10 (58,8 %) an einer als benigne eingestuftem Tumorentität. 35 der 52 Patienten hatten bis zum Stichtag der Datenerhebung keine bekannte Zweitneoplasie (67,3 %).

<b>Maligne Tumorentität</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Niedrig malignes B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom	2	11,8
Prostatakarzinom (ossär metastasiert)	2	11,8
Uteruskarzinom	1	5,9
Pankreaskopfkarzinom	1	5,9
Lungenkarzinom	1	5,9
<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	

Tabelle 20: Bösartige Zweittumore

<b>Benigne / Semimaligne Tumorentität</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Leberhämangiome	1	6,7
Schilddrüsenadenom	1	6,7
Meningeom	1	6,7
Nebennierenlipom	1	6,7
Nebennierenadenom	1	6,7
Benigne Prostatahyperplasie	1	6,7
Hypophysenadenom	1	6,7
Lipom thorakal	1	6,7
Gallengangsadenom	1	6,7
Basalzellkarzinom	1	6,7
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	

Tabelle 21: Gutartige und halbgutartige Zweittumore

### 3.1.9 Filialisierungsverhalten

In 40 Fällen (76,9 %) ließ sich zum Zeitpunkt der Diagnose keine Metastasierung nachweisen. Insgesamt gab es 12 metastasierende Tumore (23,1 %). Davon sind synchrone Metastasen in 11 Fällen (91,7 %) beobachtet worden. Der Tumor

siedelte sich in der überwiegenden Zahl der Fälle (83,3 %, n = 10) hepatisch ab. Zwei der hepatisch metastasierten Tumore zeigten zusätzlich eine pulmonale Filialisierung (16,7 %). Drei Tumore streuten hepatisch sowie peritoneal (25 %) und ein Fall (8,3 %) wies neben hepatischem auch einen Befall beider Ovarien auf. Eine Metastase (8,3 %) befand sich in einem Lymphknoten.

Lediglich ein Patient (8,3 %) entwickelte im Verlauf eine metachrone Absiedlung in der Leber. In einem weiteren Fall kam es im Anschluss an eine synchron aufgetretene Lebermetastasierung zu einer metachronen peritonealen Aussaat.

In der nachfolgenden Tabelle 22 soll das Auftreten der Metastasen und deren verschiedene Lokalisationen noch einmal veranschaulicht werden. Aufgrund von zeitlichem und räumlichem Mehrfachauftreten übersteigt die absolute Lokalisationsanzahl die eigentliche Anzahl betroffener Patienten (n = 12).

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Hepatisch	10	83,3
Peritoneal	3	25,0
Pulmonal	2	16,7
Ovariell	1	8,3
Lymphatisch	1	8,3
<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	

Tabelle 22: Metastasierungswege

Von den Tumoren, die synchrone Metastasen aufwiesen, wurden 7 (63,6 %) der Hochrisikogruppe zugeordnet. 3 Patienten (27,3 %) zählten zur Gruppe mit mittlerem (intermediärem) und einer zur der mit niedrigem Rezidivrisiko (9,1 %). Der singuläre, metachron metastasierte GIST wurde initial gemäß der Fletcher-Risikoklassifizierung als „niedrig“ eingestuft.

### **3.1.10 Präoperative Biopsie**

Bei 14 Patienten (34,1 %) wurde eine präoperative Biopsie durchgeführt. In 27 (65,9 %) Fällen gab es vor der Operation keine histologische Untersuchung. Bei den verbleibenden 11 an GIST erkrankten Patienten gab es keine Angabe, was unterschiedliche Gründe hatte. Es war entweder technisch nicht möglich, den Tumor zu biopsieren, der Tumor wurde im Rahmen einer anderen Operation zufällig entdeckt und in der gleichen Sitzung entfernt oder es wurde keine Angabe diesbezüglich gemacht. Die präoperative Biopsie führte in allen 14 Fällen zu einer erfolgreichen Einschätzung der Tumorpathologie. Bei 27 Patienten konnte der Tumor nicht präoperativ biopsisch gesichert werden.

### **3.1.11 Therapie**

#### **3.1.11.1 Operative Therapie**

43 von 52 Patienten wurden primär im Universitätsklinikum Tübingen einer Operation zugeführt, das entspricht 82,7 %. 9 Patienten (17,3 %) sind primär alio loco chirurgisch behandelt worden und im Verlauf im UKT zur Operation vorstellig geworden. Somit wurde jeder Patient (n = 52, 100 %) in der Kohorte einer Operation zugeführt. 19,2 % (n = 10) der Patienten wurden zweimal operiert und 3,8 % (n = 2) dreimal. Die chirurgische Behandlung wurde in 3 Fällen (5,8 %) als Laparoskopie und in 49 Fällen (94,2 %) als Laparotomie durchgeführt.

Primär-OP UKT	Häufigkeit	Prozent
Nein	9	17,3
Ja	43	82,7
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 23: Primär-OP am UKT

Die Tabelle 24 gibt einen Überblick über die verschiedenen chirurgischen Eingriffe, die im Rahmen der GIST-Behandlung durchgeführt wurden. Insgesamt unterzogen sich 17 Patienten (32,7 %) einer Magen-Wedge-Resektion, 5 Patienten (9,6 %) einer subtotalen oder totalen Gastrektomie, 11 Patienten (21,2 %) einer Dünndarmresektion und 11 Patienten (21,2 %) einer Multiviszeralresektion. Bei 8 Patienten (15,4 %) konnte die genaue Operationsmodalität nicht erfasst werden.

Operationsmethode	Häufigkeit	Prozent
Magen-Wedge-Resektion	17	32,7
Subtotale / totale Gastrektomie	5	9,6
Dünndarmresektion	11	21,2
Multiviszeralresektion	11	21,2
Andere	8	15,4
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 24: Operationsmodalitäten

### 3.1.11.1.1 R-Status

Die chirurgisch resezierten Präparate wurden histologisch auf tumorfreie Ränder untersucht. Hierbei zeigte sich bei 46 (88,5 %) der 52 kurativ tumorresezierten Patienten ein als R0 zu bezeichnendes Resektionsausmaß. In 4 Fällen (7,7 %) war das Ergebnis der Untersuchung eine R1- und in 2 Fällen (3,8 %) eine R2-Situation.

Die Hälfte der R1-Resektionen (n = 2) fanden bei Patienten mit einem Magen-GIST statt, eine bei einem GIST des Rektums (25 %) und eine bei einem Dünndarm-GIST (25 %). Die R2-Resektionen betrafen in beiden Fällen einen Patienten mit Dünndarm-GIST. Die vier R1-Resektionen resultierten alle aus laparoskopischen Eingriffen, den beiden R2-Situationen gingen Laparotomien voran.

R-Status	Häufigkeit	Prozent
R0	46	88,5
R1	4	7,7
R2	2	3,8
<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 25: R-Status

Von den 4 Patienten mit einer R1-Resektion des Tumors erhielten 2 eine medikamentöse Therapie mit Imatinib in der Standarddosierung (400 mg Imatinib / d): dies galt für einen Patienten mit Magen-GIST für unbekannte Zeit sowie den Patienten mit GIST des Rektums für 3 Jahre. Von den R2-resezierten Patienten erhielt einer in der Nachsorge eine Imatinib-Therapie mit ebenfalls 400 mg täglich für 11 Monate. Der andere Patient hatte bereits das 3-Monats-Intervall überschritten. Eine neoadjuvante Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie erhielt keiner der 6 nicht-R0-resezierten Patienten.

### 3.1.11.2 Medikamentöse Therapie

Einer medikamentösen Therapie werden vorwiegend diejenigen Patienten zugeführt, die entweder primär inoperabel sind, bereits Metastasen aufweisen oder ein erhöhtes Rezidivrisiko nach der Operation aufweisen. Im Tübinger Kollektiv wurden insgesamt 24 von 52 Patienten mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib behandelt, dies entspricht 46,2 %. 21 Patienten (40,4 %) der Studienkohorte

erhielten eine adjuvante Imatinib-Therapie. Die adjuvante Therapiedauer lag im Durchschnitt bei 42 Monaten [Spannweite 4 bis 60]. Der neoadjuvanten TKI-Therapie wurden 3 der 52 Patienten zugeführt (5,7 %). Die Standarddosierung entsprach bei den neoadjuvant therapierten Patienten mit 400 mg / d der der adjuvanten Behandlung. Eine Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter TKI-Therapie erhielten 2 Patienten (3,8 %).

Therapie	Häufigkeit im Studienkollektiv	Häufigkeit in Prozent
<b>Neoadjuvant</b>	3	5,7
<b>Adjuvant</b>	21	40,4
<b>Kombination</b>	2	3,8

Tabelle 26: Neoadjuvante, adjuvante und kombinierte Therapie

Bezogen auf die medikamentöse Therapie war folgendes zu beobachten: Von den 11 Patienten mit synchroner Metastasierung des GIST konnte in 9 Fällen (81,8 %) eine Aussage bezüglich der medikamentösen Behandlung getroffen werden. 7 dieser Patienten haben eine Imatinib-Behandlung jedweder Form erhalten (77,8 %), diese Zahl setzt sich aus 6 ausschließlich adjuvant behandelten Fällen (85,7 %) und einem ausschließlich neoadjuvant behandelten Fall (14,3 %) zusammen. Für letzteren wurde eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie ausgesprochen, wobei der weitere Verlauf nicht bekannt ist. Der Fall, in dem sich eine metachrone Absiedlung des GIST in der Leber fand, wurde nicht neoadjuvant, jedoch adjuvant mit Imatinib behandelt und aufgrund der später aufgetretenen Metastase erneut einer solchen Therapie zugeführt. Bezogen auf die zuvor beschriebene Risikostratifizierung lässt sich zur medikamentösen Therapie folgendes zusammenfassen: Von den 48 Patienten, zu denen die erforderlichen Daten zur Stratifizierung nach Fletcher et al. vorliegen, lagen in 45 Fällen (93,8 %) Informationen über eine medikamentöse Therapie vor. Insgesamt wurden 46,7 % medikamentös behandelt (n = 21). Davon sind 13 der Hochrisiko-Gruppe zugeteilt (61,9 %), 6 stammen aus der Gruppe mit mittlerem Rezidivrisiko (28,6 %), 2 sind

aus der Niedrigrisiko-Gruppe (9,5 %) und keiner (n = 0) mit einem sehr niedrigen Risiko wurde medikamentös therapiert.

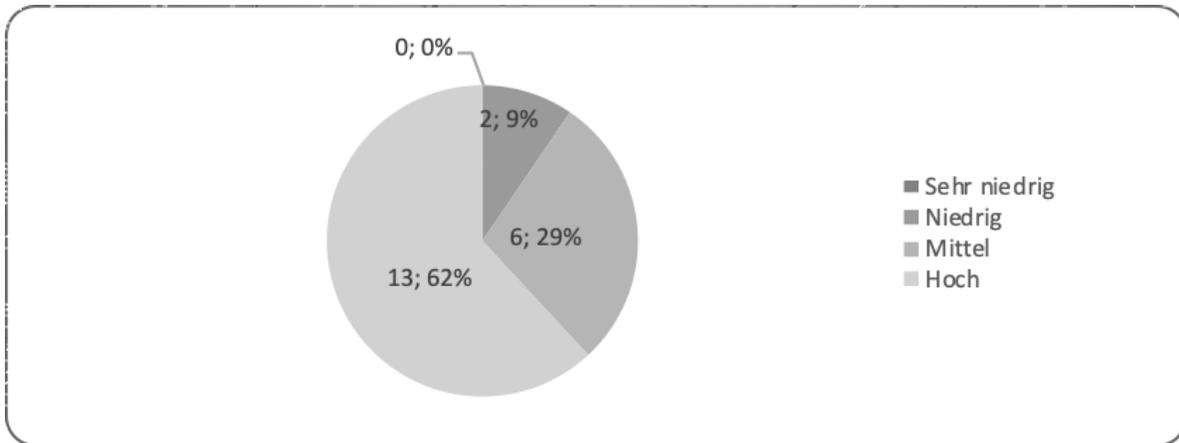


Abbildung 4: Therapie nach Risikoprofilen

Den prozentualen Häufigkeiten bezogen auf die einzelnen Gruppierungen zufolge wurden alle 13 Patienten der Hochrisiko-Gruppe nach Fletcher et al. einer medikamentösen Therapie mit Imatinib zugeführt. Aus der Gruppe mit mittlerem Risiko haben sich 6 (42,9 %), aus der mit niedrigem Risiko 2 (13,3 %) und aus der Gruppe mit sehr niedrigem Risiko keiner (n = 0) einer medikamentösen Therapie unterzogen.

Rezidivrisiko nach Fletcher	Häufigk. medikamentöse	Prozent	Häufigk. ohne medikamentöse	Prozent
Sehr niedrig	0	0,0	4	100,0
Niedrig	2	13,3	13	86,7
Mittel	6	42,9	8	57,1
Hoch	13	100,0	0	0,0
<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>46,7</b>	<b>24</b>	<b>53,3</b>

Tabelle 27: Rezidivrisiko nach Fletcher und medikamentöse Therapie

### 3.1.12 Rezidivierungsverhalten

Im Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich bei 12 von 48 Patienten (25 %) ein Rezidiv. Die restlichen Patienten blieben innerhalb des definierten Zeitraums tumorfrei. Bei 2 Patienten wurden insgesamt 2 Rezidive innerhalb der Nachsorge festgestellt (16,7 %). 46 der 52 operierten Patienten (95,8 %) wurden nach der OP als R0-reseziert und damit als kurativ behandelt eingestuft. In 9 der 12 Fälle kann eine Aussage über das Erkennen des Rezidivs getroffen werden (75 %). 8 der Rezidive fielen im Rahmen einer Verlaufskontrolle auf (88,9 %), in einem Fall (11,1 %) haben Symptome (Lumboischialgie, Parästhesien, Gewichtsabnahme) zur Diagnose verholfen. Das CT war in 7 dieser 12 Rezidivfälle das bildgebende Verfahren der Wahl (58,3 %), in den verbleibenden 5 Fällen gibt es hierzu keine Angabe (41,7 %). Bei 4 Patienten wurde ein Ganzkörper-CT durchgeführt (57,1 %), bei zwei Patienten kam das PET-CT als diagnostisches Mittel zum Einsatz (28,6 %) und in einem Fall ein CT des Thorax, Abdomens und Beckens (14,3 %). Bis auf ein GIST-Rezidiv wurden daraufhin alle erneut am UKT operiert (85,7 %).

Rezidiv	Häufigkeit	Prozent
Nein	36	75,0
Ja	12	25,0
<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 28: Vorliegen eines Rezidivs

Rezidivlokalisierung	Häufigkeit	Prozent
Lokalrezidiv	2	16,7
Lebermetastasen	2	16,7
Omentum majus	1	8,3
Peritoneal	2	16,7
Sigma / Blasen hinterwand	1	8,3
Rektal / Pararektal	2	16,7
Multilokulär	1	8,3
Abdominell	1	8,3
<b>Gesamt</b>	<b>12</b>	

Tabelle 29: Rezidivtopographie

### 3.1.13 Nachbeobachtung

Als Stichtag wurde der 30.08.2017 festgelegt. Bis zu diesem Zeitpunkt befanden sich 48 Patienten in regelmäßigen Nachkontrollen. In 4 Fällen konnte keine Aussage bezüglich der Nachsorge getroffen werden (7,7 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über 50 Monate. Bis zum Ende des terminierten Beobachtungsintervalls lebten noch 43 von 48 Patienten aus dem GIST-Kollektiv (89,6 %). 6 der 9 Todesfälle waren tumorbedingt (66,6 %). Diese Patienten sind im Rahmen der Tumorkachexie und konsekutiven Erkrankungen verstorben. Bei 3 der verstorbenen Patienten (33,3 %) wurde die Todesursache als nicht-tumorassoziiert eingestuft.

## 3.2 Überlebensbeobachtungen

### 3.2.1 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit in Monaten lag zwischen 46 (Untergrenze) und 73 (Obergrenze). Das Gesamtüberleben (OS) wurde für 46 Patienten berechnet, da sich 3 Patienten aus der Kohorte zum Zeitpunkt der GIST-Diagnose bereits im Endstadium einer anderen Tumorentität befanden und daraufhin aus der Kalkulation exkludiert werden mussten. Für 2 weitere gab es keine Nachbeobachtungsdaten. Der Mittelwert des „overall-survival“ belief sich auf 58,9 Monate. Der Median entsprach 52 Monaten. In der Abbildung 5 wird das Gesamtüberleben dargestellt. Das allgemein beobachtete Überleben, bei dem die Todesursache außer Acht gelassen wurde, liegt für 1, 2, 3, 5 und 10 Jahre bei 98 %, 96 %, 96 %, 91 % und 78 %.

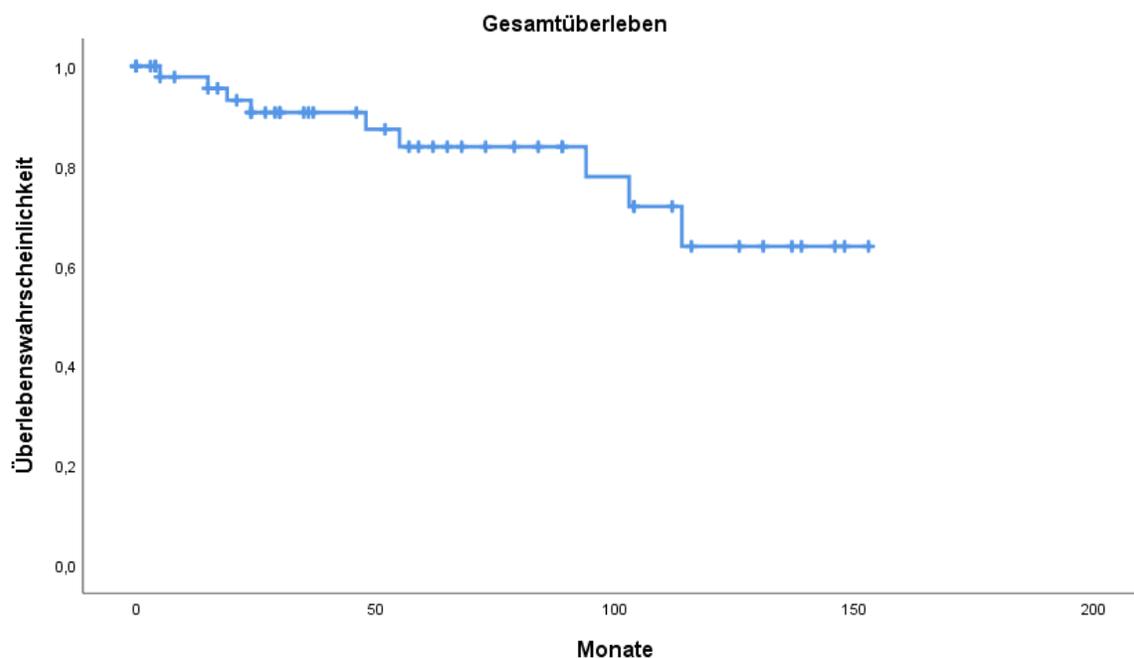


Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens

der an GIST erkrankten Patienten in Monaten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve (zensierte Fälle als Kreuz)

### 3.2.1.1 Krankheitsspezifisches Überleben

Hingegen ergab die Auswertung für speziell an GIST verstorbene Patienten eine krankheitsspezifische 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate (DSS) von 100 %, 100 %, 100 % und 92 %. Für 10 Jahre lag sie bei 85 %.

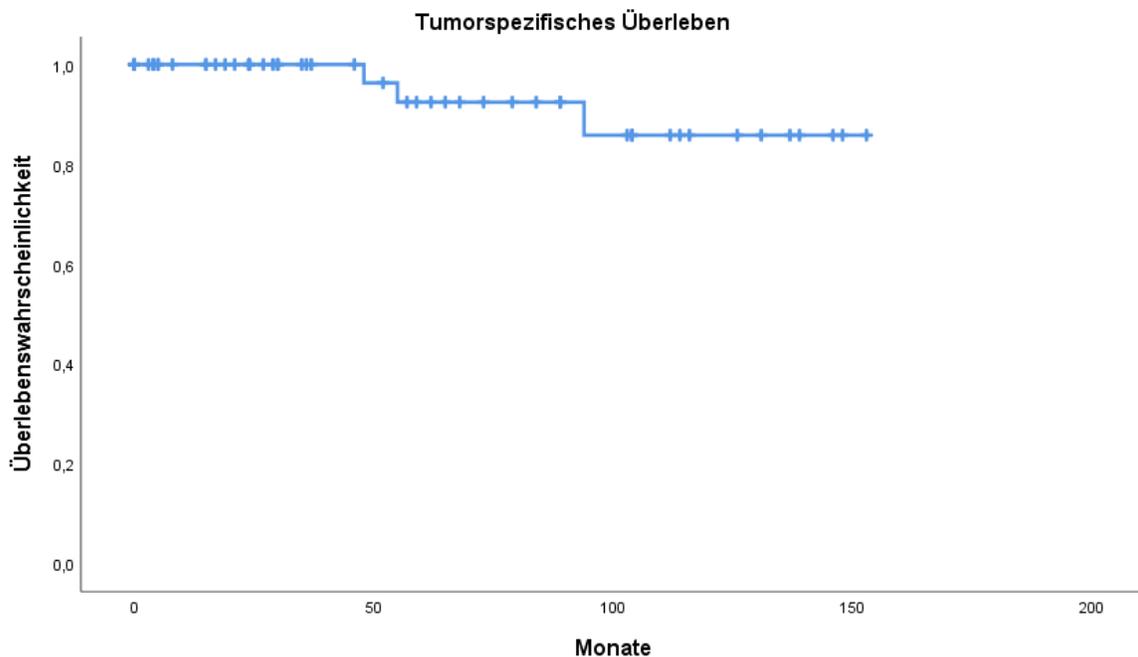


Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit des tumorspezifischen Überlebens der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve (zensierte Fälle als Kreuz)

### 3.2.1.2 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeit lagen die Daten von 21 Frauen (40 %) und 31 Männern (60 %) vor. Betrachtet man das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts, so zeigt sich, wie in Abbildung 7 dargestellt, bei den Männern ein mittleres Überleben von 111,8 Monaten während die Frauen ein mittleres Überleben von 138,2

Monaten aufweisen. Unter Berücksichtigung zensierter Werte ist dieser Unterschied nach dem Log-Rank-Test statistisch als nicht signifikant zu beurteilen ( $p = 0,211$ ).

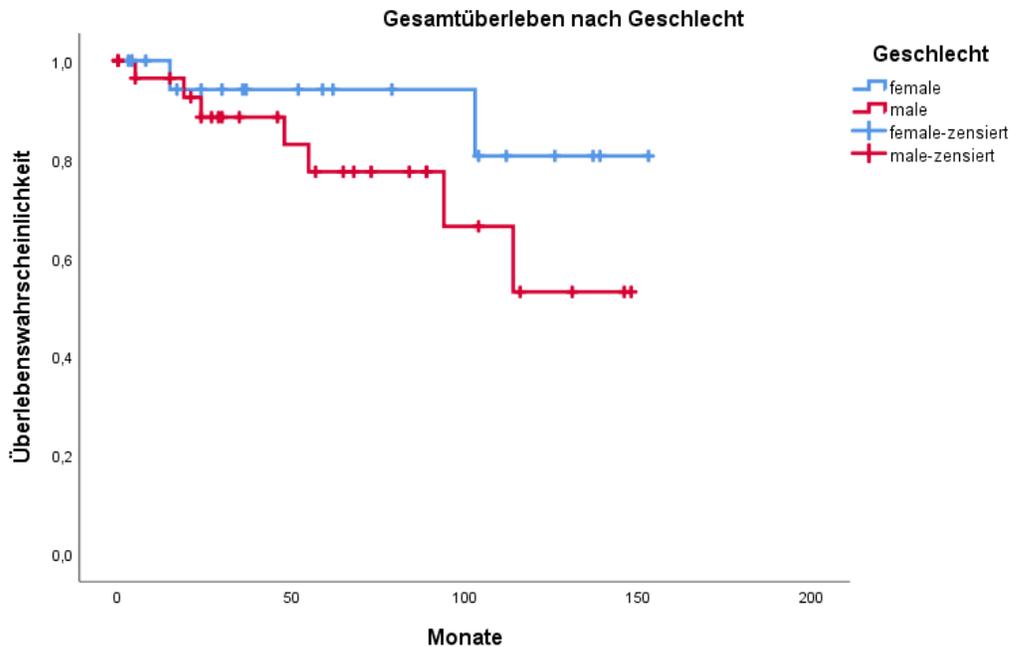


Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Geschlecht der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,211$ )

### 3.2.1.3 Einfluss von Symptomen auf das Gesamtüberleben

Neben den 13 Patienten ohne Angabe von Symptomen lag das 5-Jahres-Überleben bei 100 % und das 10-Jahres-Überleben bei 68 %. 27 symptomatische Patienten wiesen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von jeweils 79 % auf. Bei einem Signifikanzwert von 0,474 ist von keiner statistischen Relevanz auszugehen.

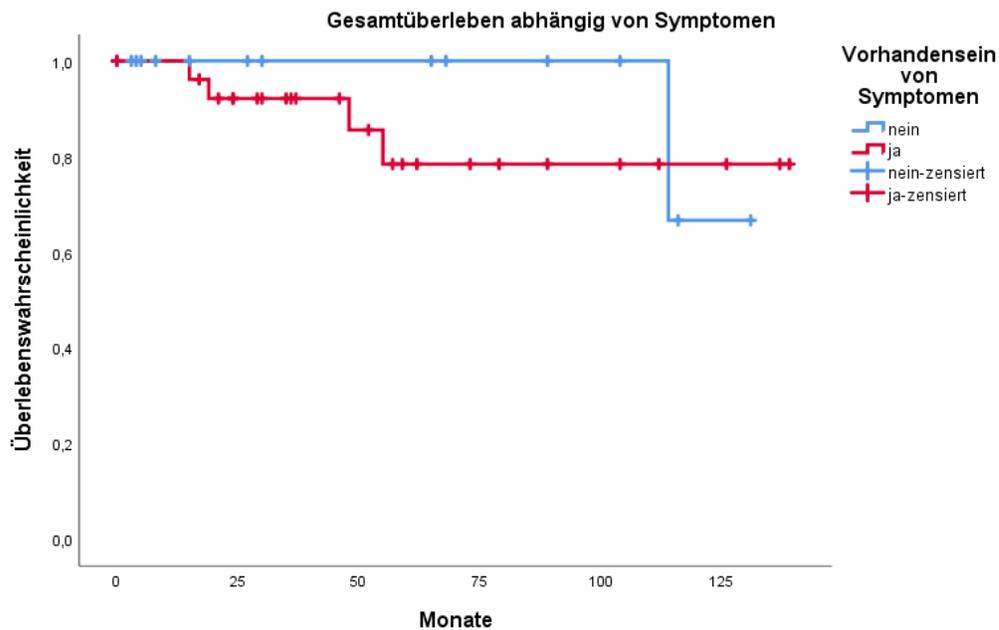


Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens abhängig von Symptomen der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,474$ )

### 3.2.1.4 Einfluss der Mitoserate auf das Gesamtüberleben

Eine quantitative Aussage zum Mitoseverhältnis auf 50 Gesichtsfeldern / HPF konnte in 49 von 52 Fällen (94,2 %) getroffen werden. Betrachtet man das Gesamtüberleben bezüglich der Mitoserate entsprechend der Subgruppierung von unter 5, 6 - 10 und über 10 Mitosen pro 50 HPF, resultiert kein signifikanter Überlebensvorteil ( $p = 0,353$ ) für die Patienten mit Mitoseraten unter 5.

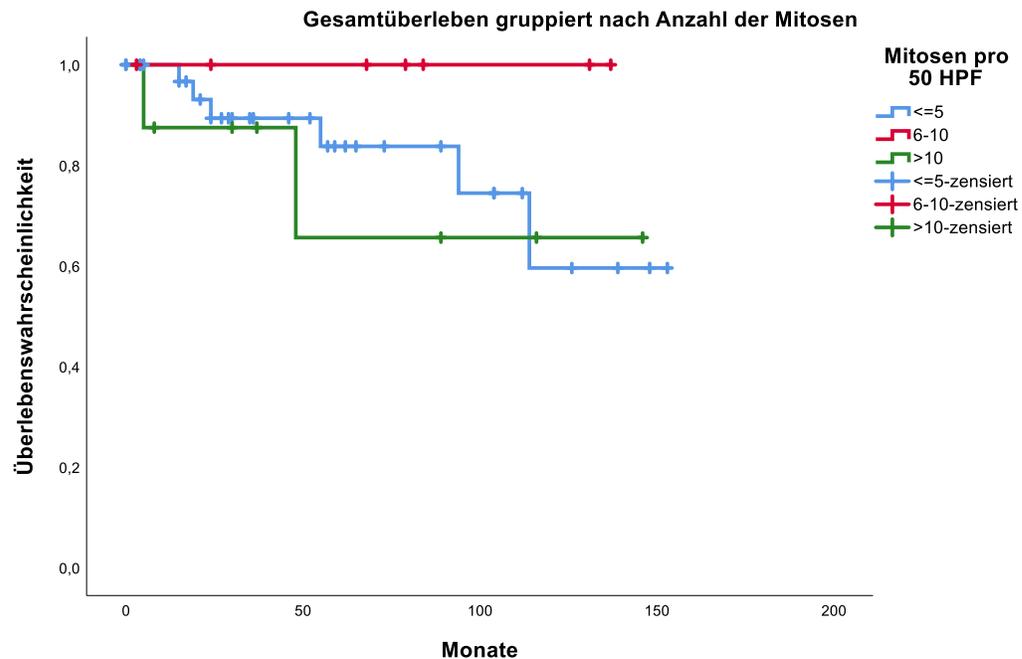


Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Mitoserate (n = 49) der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv unterteilt in 3 Gruppen als Kaplan-Meier-Kurve (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,353$ )

### 3.2.1.5 Einfluss der Lokalisation auf das Gesamtüberleben

Betrachtet man das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung, so zeigte sich zwischen GIST des Magens und allen anderen Lokalisationen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,659$ ). Auch bei akkurater Aufteilung nach Primärlokalisierung des GIST lässt sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einer bestimmten primär betroffenen Organregion erkennen ( $p = 0,549$ ).

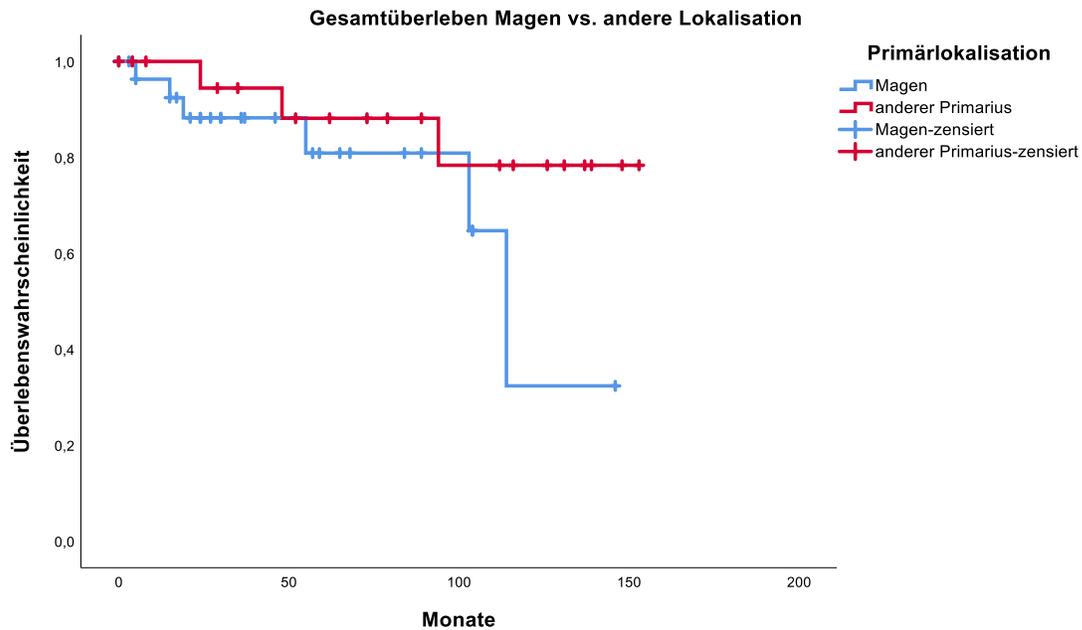


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Lokalisation (n = 49) der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv unterteilt in 2 Gruppen als Kaplan-Meier-Kurve, GIST des Magens (blaue Linie) und andere Lokalisationen (rote Linie) (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,659$ )

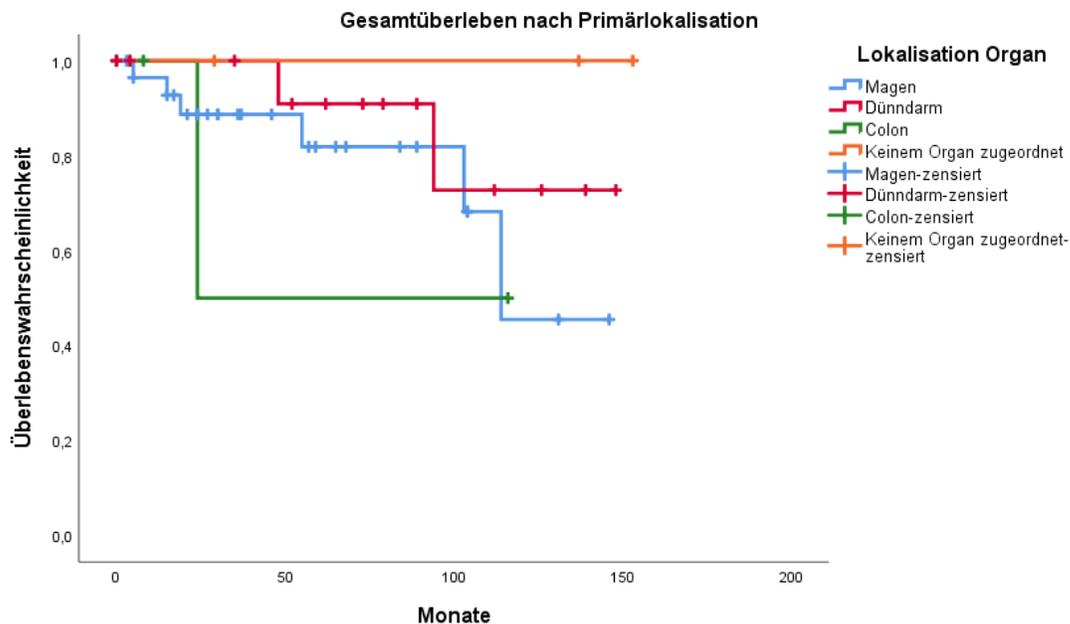


Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Primärlokalisierung der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve aufgeteilt (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,549$ )

### 3.2.1.6 Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben

Es konnte anhand der Größe des Primärtumors innerhalb der 4 festgelegten Subgruppierungen kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für eine der Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,568$ ).

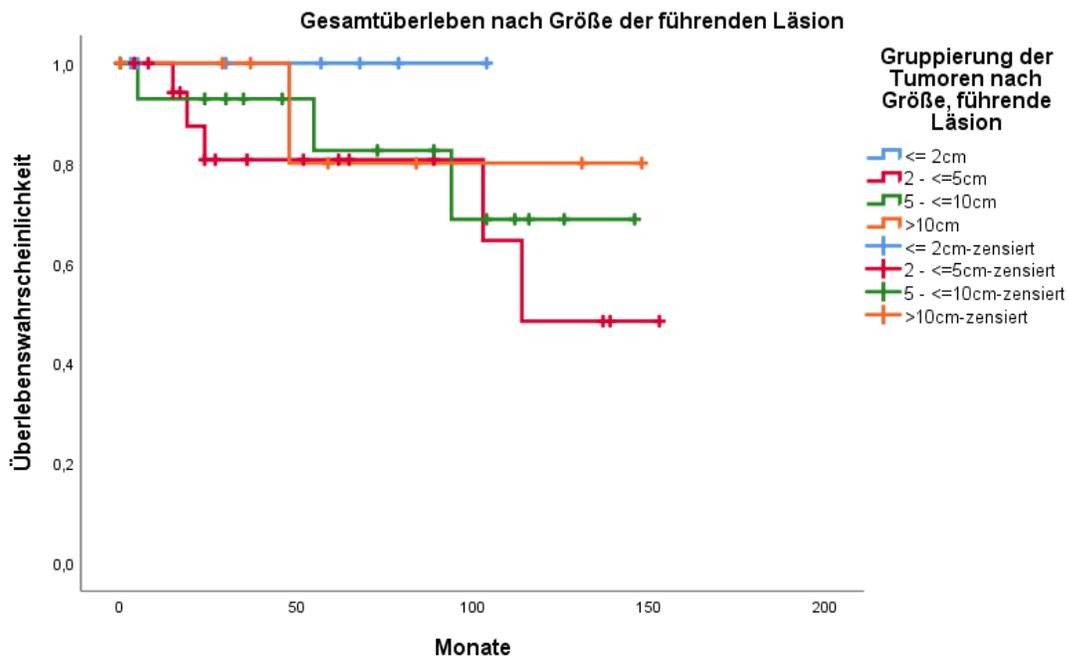


Abbildung 12: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Tumorgröße der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve aufgeteilt (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,568$ )

### 3.2.1.7 Einfluss der Ki67-Expression auf das Gesamtüberleben

Unterteilt man die Ki67 / MiB1-Expression in 3 verschiedene Abschnitte ( $\leq 5$ , 6 - 19  $\geq 20$  %), so lässt sich für keine der genannten Subgruppen ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil erkennen ( $p = 0,223$ ).

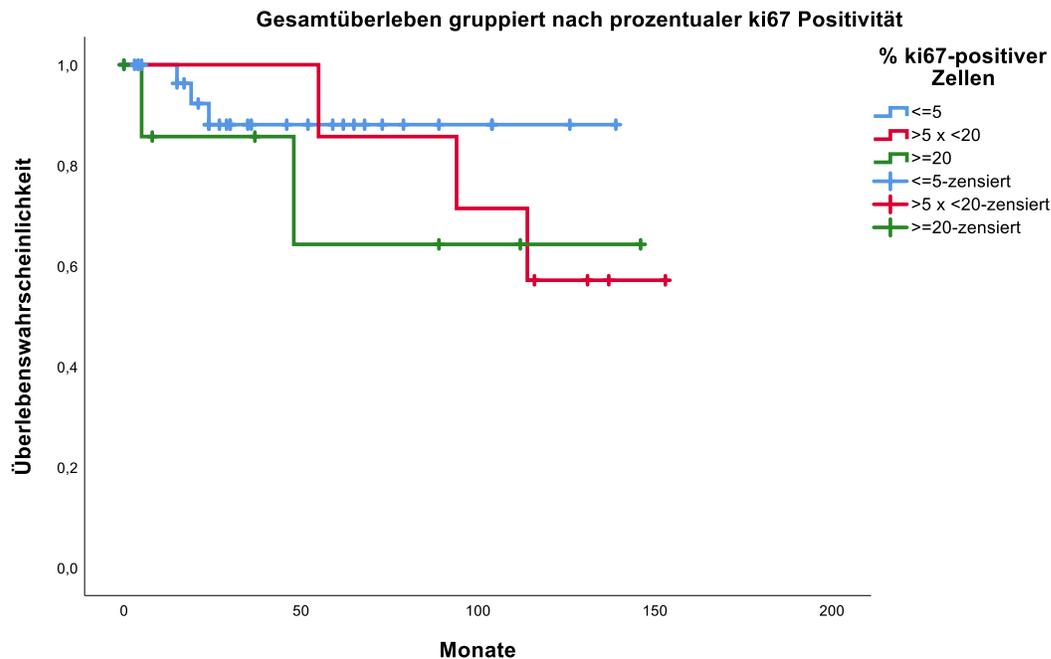


Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Ki67-Expression der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve aufgeteilt (zensierte Fälle als Kreuz) ( $p = 0,223$ )

### 3.2.2 Rezidivfreies Überleben

Abbildung 14 zeigt die Rezidivwahrscheinlichkeit im Nachbeobachtungsintervall aller 46 R0-resezierten Patienten (88,5 %) im Tübinger GIST-Kollektiv. Ein Rezidiv wurde bei 12 Patienten innerhalb des Intervalls erkannt (25 %). Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug 45,6 Monate [Spannweite 36 bis 57]. Das durchschnittliche rezidivfreie Überleben nach Operation betrug 30 Monate. Das 1-Jahres-Überlebensintervall ohne Rezidiv betrug 98 %, nach 2 Jahren waren es noch 85 %, nach 3 Jahren 81 %, nach 5 Jahren 77 % und nach 10 Jahren 62 %.

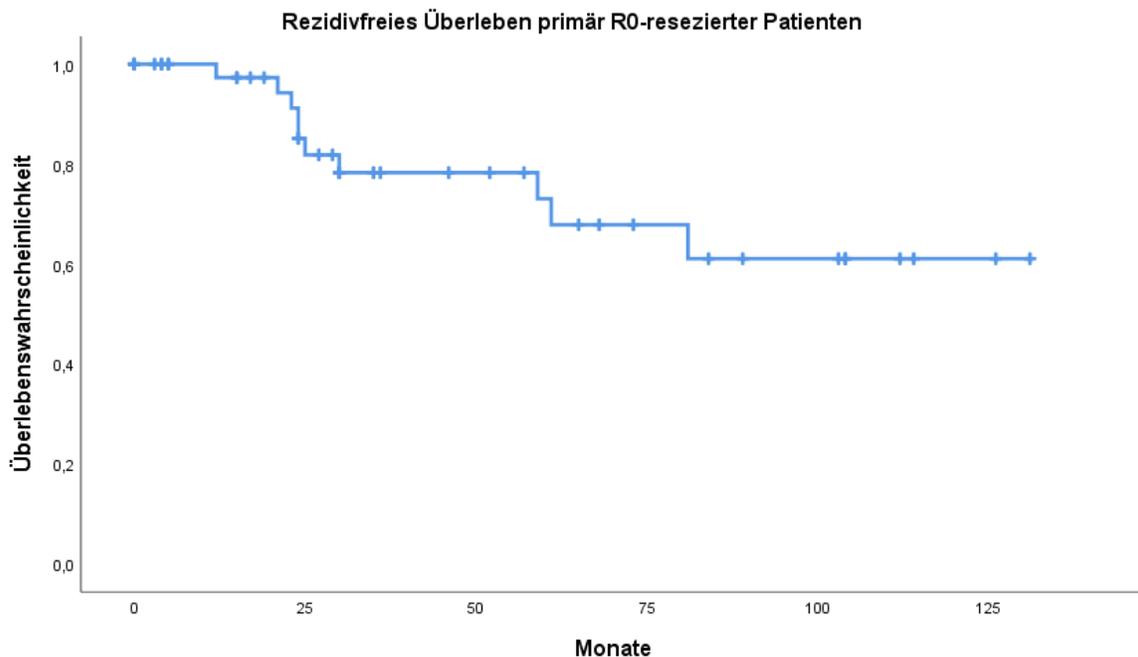


Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach R-Status der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve aufgeteilt (zensierte Fälle als Kreuz)

### 3.2.2.1 Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Rezidivierungsverhalten

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens zeichnete sich, wie in der unten abgebildeten Graphik ersichtlich, ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,038$ ) zugunsten der Patienten mit GIST des Magens ( $n = 32$ ) gegenüber allen anderen Lokalisationen ab. Nach 5 Jahren waren noch 81 % der Patienten mit GIST des Magens ohne Rezidiv, während nach der gleichen Zeit nur noch 50 % der Patienten mit GIST anderer Lokalisationen rezidivfrei waren.

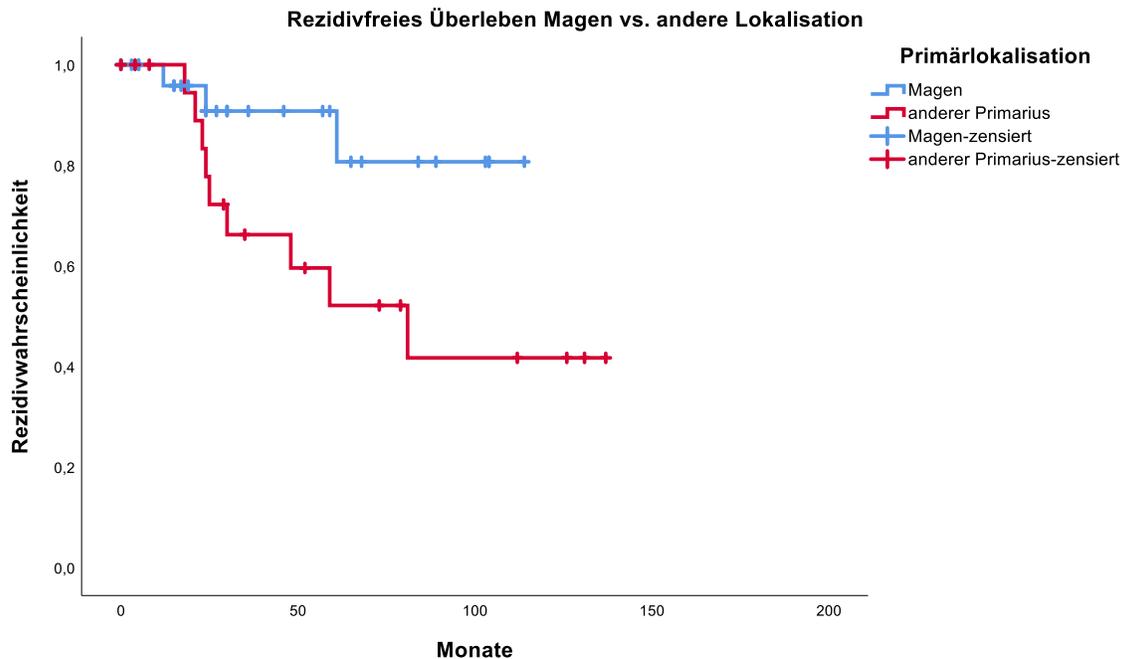


Abbildung 15: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach Lokalisation (n = 52) der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve unterteilt in 2 Gruppen, GIST des Magens (blaue gestrichelte Linie) und andere Lokalisationen (rote gestrichelte Linie) (zensierte Fälle als Kreuz) (p = 0,038)

### 3.2.2.2 Einfluss der Mitoserate auf das Rezidivierungsverhalten

Ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,01) bezüglich des rezidivfreien Überlebens ließ sich in der zugrundeliegenden Mitoserate der Tumoren erkennen. Die 5- und 10-Jahres-Rezidivfreiheit für Tumoren mit einer Mitoserate über 10 pro 50 HPF lag mit 21 % respektive 0 % signifikant niedriger als die der Tumore mit Mitoseraten unter 5 pro HPF mit 68 % sowohl nach 5 als auch nach 10 Jahren. Erstaunlicherweise hatten das längste rezidivfreie Überleben GIST mit einer Mitoserate zwischen 6 - 10 pro 50 HPF: hierbei gab es in unserer Studie nach 10 Jahren keinen Patienten mit einem GIST-Rezidiv.

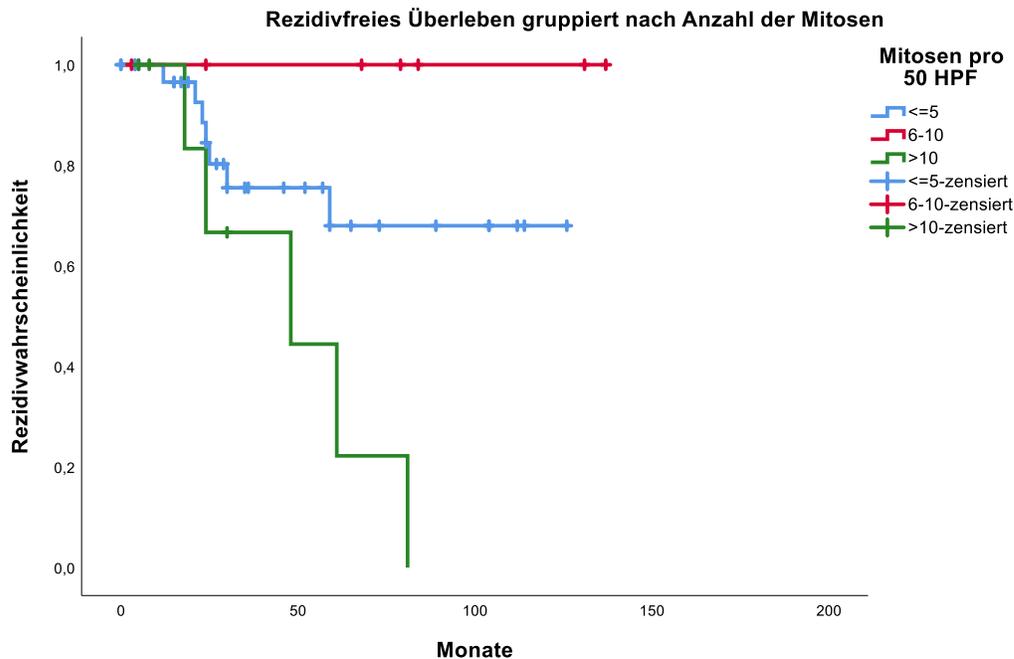


Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach Mitoserate (n = 52) der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve unterteilt (zensierte Fälle als Kreuz) (p = 0,01)

### 3.2.2.3 Einfluss der Ki67-Expression auf das Rezidivierungsverhalten

Der Proliferationsmarker Ki67 erwies sich als signifikanter Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben. Patienten mit einer niedrigen Proliferationsrate von < 5 % blieben die längste Zeit rezidivfrei (p = 0,023). Nach 5 sowie nach 10 Jahren lag die Rezidivfreiheit bei knapp über 80 %. Im Vergleich waren die Rezidivraten bei Patienten mit Ki67-Werten von > 20 % nach gleicher Zeit bei 80 % (20 % Rezidivfreiheit nach 5 und 10 Jahren).

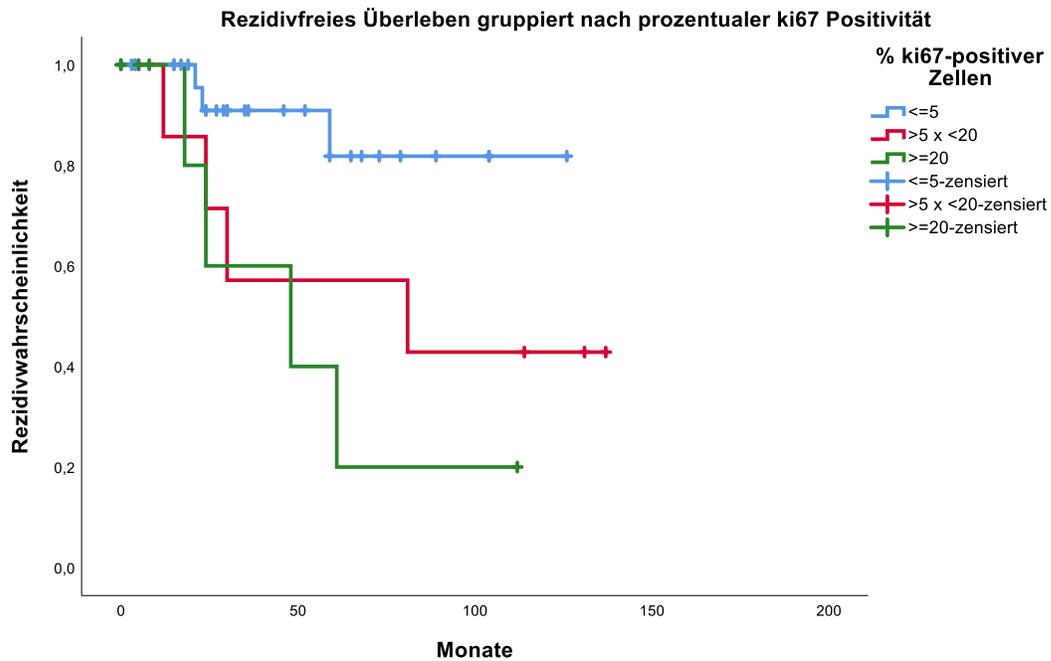


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach Ki67-Expression (n = 48) der an GIST erkrankten Patienten im Tübinger Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve unterteilt (zensierte Fälle als Kreuz) (p = 0,023)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Allgemeiner Teil**

Im nachfolgenden, ersten Teil der Diskussion werden entsprechend der Gliederung von Kapitel 3 Kontiguitäten sowie Diskrepanzen des Tübinger Patientenkollektivs im Vergleich zu den aktuellen Leitlinien und zur allgemein beschriebenen Literatur aufgezeigt.

#### **4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung**

Die relativ ausgeglichene Geschlechterverteilung von Männern zu Frauen mit leichter Prädominanz von männlichen Patienten in unserem Kollektiv (60 %) spiegelt sich in der gegenwärtigen Literatur ebenso wieder wie die deutliche Inzidenzzunahme im Alter über 40 (50, 63, 64). Das mittlere Erkrankungsalter mit rund 60 Jahren ist in unserer Studie etwas höher als in der Mehrzahl aktueller Literaturangaben, in denen der GIST als eine Tumorerkrankung der 5. und 6. Lebensdekade beschrieben wird (44). Die Spannweite bezüglich des Erkrankungsalters in dieser Studie (24 - 87) zeigt, dass GIST prinzipiell in allen Altersgruppen zu finden sind. Der bislang jüngste an GIST erkrankte Patient war 11, der älteste 90 Jahre alt (6, 8, 35). Die Geschlechterverteilung wirkte sich in unseren Analysen nicht signifikant auf die Prognose aus.

## **4.2.2 Tumorlokalisation**

Die meisten GIST waren mit 61,5 % übereinstimmend mit der Literatur (63 %) im Bereich des Magens lokalisiert. Die zweithäufigste Lokalisation, der Dünndarm, deckt sich ebenfalls mit den publizierten Prozentangaben. In unseren Daten fanden sich circa 27 % der GIST im Bereich des Dünndarms, in größeren Studien rangiert die Zahl zwischen 20 - 35 %. Knapp 6 % der sich im Rektum befindlichen GIST entsprechen weitestgehend den in vielen Arbeiten angegebenen, durchschnittlichen 5 %. Bezüglich der Lokalisation zeichnen sich demzufolge vergleichbare Werte ab (6, 18).

## **4.2.3 Histopathologie**

### **4.2.3.1 Tumorgroße**

Als fester Bestandteil der Einteilungskriterien für das Rezidivrisiko kommt dem Tumordurchmesser eine besondere Bedeutung zu. Anderen Studien zufolge präsentieren sich circa 60 % aller GIST mit einem initialen Tumordurchmesser von  $\geq 5$  cm. Im Tübinger Kollektiv wurden 28,8 % in diese Kategorie eingeordnet, mit 38,5 % waren die meisten Tumoren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 2,1 und 5 cm groß. In der Literatur werden Größenangaben zwischen wenigen Millimetern und über 35 cm gemacht (1, 61).

#### **4.2.3.2 Zellmorphologie**

In unserer Studie fanden sich vorwiegend spindelzellige Tumorformationen (88,9 %), gefolgt von 11,1 % epitheloidzelligen beziehungsweise pleomorphen Tumoren. Auch in der Literatur wird der spindelzellige GIST mit Werten zwischen 70 und 92 % als häufigster GIST angeführt, gefolgt vom epitheloiden Zelltyp mit ca. 20 % und dem seltenen pleomorphen Typ (8, 21, 44). In einer vergleichbaren Studie aus Nordengland liegt die Anteil der spindelzelligen GIST bei nur 53,1 % (65).

#### **4.2.3.3 Immunhistochemische Anfärbung**

Eine immunhistochemische c-KIT Färbung konnte in allen Fällen (n = 52) durchgeführt werden und lag mit 100 % Positivität für diesen Marker über den durchschnittlichen in der Literatur beschriebenen Werten von 90 - 95 %. Eine PDGFR $\alpha$ -Bestimmung wurde nur in wenigen Fällen durchgeführt. Dieser wird in 35 % der CD117-negativen GIST exprimiert und kann daher in den 5 - 10 % der unklaren Fälle zur Diagnosestellung verhelfen (21, 65). CD34 konnte in 27 von 52 Patienten (51,9 %) ausreichend bewertet werden und war in 77,8 % der Fälle positiv. Früheren Studien zufolge ist die CD34-Expression in GIST abhängig von der Tumorlokalisation. So ist sie bei 50 % der Dünndarm-GIST und bei 80 - 85 % der gastralen GIST positiv, während ösophageale und rektale GIST mit 95 - 100 % nahezu ausnahmslos CD34 exprimieren. Eine prognostische Relevanz hat das Vorhandensein dieses Markers nicht (21). SMA wurde in unserer Untersuchung in 12 von 52 Fällen getestet und war in 5 davon (41,7 %) positiv. Diese Zahl liegt etwas über dem mit 30 % bezifferten Vergleichswert einer Studie aus dem Jahr 2006 von Miettinen und Lasota (21). Die DOG-1 Bestimmung wird seit 2010 als ergänzende Untersuchung zur Diagnosestellung bei CD117-negativen und PDGFR $\alpha$ -negativen GIST hinzugezogen (66). Aufgrund der durchweg positiven

CD117-Testungen in unserer Studienkohorte sind quantitative Aussagen für diesen Marker nicht oder nur unzureichend zu treffen.

#### **4.2.3.4 Mutationsanalyse**

Um eine suffiziente Aussage bezüglich des jeweiligen Mutationsstatus in unserer Studie treffen zu können, wurde dieser nicht hinreichend untersucht. In zukünftigen Studien wird die Mutationsanalyse von zunehmender Bedeutung sein und voraussichtlich Therapieentscheidungen beeinflussen.

#### **4.2.3.5 Mitosefiguren**

Der Mitoseindex ist neben der Tumorgröße ein essentieller Bestandteil zur Risiko- und Prognoseeinteilung und war in 50 von 52 Fällen (96,2 %) beurteilbar. Hierzu musste jedoch zunächst in 3 Fällen eine rechnerische Anpassung erfolgen, damit das unterschiedliche Auszählungsverhältnis vergleichbar wurde. Dies erschwert die Vereinheitlichung. Insbesondere in älteren Studien finden sich oftmals Auszählungen nach 10 HPF (67), während in neueren Arbeiten eher 50 Gesichtsfelder erfasst werden (6, 68, 69). Die allgemeine Vergleichbarkeit fehlt oftmals auch aufgrund methodischer Unterschiede. Diese finden sich institutsabhängig sowohl in der Aufarbeitung der Präparate, als auch im Fixierungsintervall, aber auch in der Interpretation des jeweiligen Untersuchers (70). Im Hinblick auf den Einfluss auf die Risikoeinteilung ist eine einheitliche Erfassung des Mitoseindex wünschenswert (43).

#### **4.2.3.6 Risikoklassifikation**

Entsprechend des initialen, größten Tumordurchmessers und der Mitosefiguren wurden unsere Patienten jeweils nach der Fletcher-Risikoklassifizierung sowie nach der Miettinen-Risikoklassifizierung eingeteilt. Hierbei gelten unterschiedliche Gruppierungen von sehr niedrigem Rezidivrisiko über niedriges, mittleres bis hin zu hohem Rezidivrisiko. Darauf basierend ergab sich ein Prognoseprofil von 5 (10 %), 9 (18 %), 13 (26 %), 10 (19,2 %) und 13 (26 %) für die einzelnen Risikogruppen nach Miettinen und 0 (0 %), 4 (7,7 %), 16 (33,3 %), 15 (31,3 %), 13 (27,1 %) nach Fletcher. Vergleicht man die Risikoeinteilung nach Miettinen mit der nach Fletcher, zeigen sich vorwiegend Unterschiede in der sehr niedrigen und mittleren Risikogruppe mit 18 bzw. 19,2 % (Miettinen) zu 7,7 bzw. 31,3 % (Fletcher).

#### **4.2.4 Symptome & Zufallsbefunde**

In rund 70 % der Fälle, bei denen entsprechende Befunde erhoben wurden, gaben die Patienten Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose an, während in den übrigen 30 % keinerlei Symptomatik bestand. Das steht im Einklang mit anderen aktuellen Datenerhebungen, bei denen primär an GIST Erkrankte sogar in bis zu 70 - 80 % der Fälle unter Symptomen litten (50, 56). Das Leitsymptom war mit über 20 % im Tübinger Kollektiv sowie auch in der Literatur die gastrointestinale Blutung (43, 69). Asymptomatische GIST fielen teilweise als Zufallsbefund in Routineuntersuchungen auf (50). Weitere häufig genannte Symptome waren abdominelle Beschwerden / Schmerzen bei ca. 23 % der Patienten und Leistungsknick / Schwäche bei 10,5 %. Auch in anderen Studien wurden abdominelle Schmerzen (29 %) als häufiges Symptom angegeben (71). Abschließend lässt sich bezüglich der Beschwerden zum Zeitpunkt der Diagnose

eine mit der aktuellen Studienlage konkordante Datenerhebung erkennen, die jedoch keine tendenzielle oder signifikante Ableitung zuließ.

#### **4.2.5 Bildgebende Diagnostik**

In 3 % der Fälle wurde im Rahmen einer radiologischen Bildgebung bzw. einer endoskopischen Untersuchung der GIST als Zufallsbefund entdeckt. Bei 36 von 52 Patienten (69,2 %) lagen Daten zur präoperativen Bildgebung vor. Als häufigstes präoperatives diagnostisches Verfahren kam in unserer Kohorte mit 75 % die Computertomographie zum Einsatz und wird auch in der Literatur mit einer Sensitivität von mehr als 85 % als zuverlässiges Diagnosemittel beschrieben (38, 72). Eine invasivere, endoskopische Bildgebung mit Biopsie wurde am UKT mit 38,9 % verhältnismäßig oft durchgeführt, hat aber laut einer retrospektiven Studie mit 175 Patienten von Park et al. aus dem Jahre 2015 aufgrund der fehlenden Detektion extraluminaler Tumore (in dieser Studie 37,4 %) eine eingeschränkte Funktion in der GIST-Diagnostik (73). Andere bildgebende Verfahren wie der Ultraschall (36,1 %) und das MRT (11,1 %) wurden ebenso angewandt, spielen aber gegenüber der CT eine untergeordnete Rolle. Ultraschall kann bei einer Tumorgöße von über 5 cm nützlich sein, ist jedoch sehr von der Expertise des Untersuchers abhängig. Für gewisse Fragestellungen oder Lokalisationen wie beispielsweise GIST des Rektums oder Lebermetastasen ist die MRT eine gute Ergänzung, kann jedoch die CT insbesondere bezüglich der genauen Darstellung des gesamten Dünndarms nicht ersetzen (38, 74). Exakte prozentuale Angaben zu den eingesetzten, bildgebenden Verfahren sind in der Literatur selten zu finden.

#### **4.2.6 Zweitneoplasien**

Bei knapp 30 % der auf weitere Neoplasien untersuchten Patienten wurde ein Zweittumor festgestellt, ein Drittel dieser Tumore war maligner Genese. In der Literatur werden Zweitmalignome bei GIST-Erkrankten mit einer Häufigkeit von unter 5 % bis über 40 % angegeben (42, 75). Der Anteil maligner Tumore an den festgestellten Sekundärtumoren liegt mit circa 30 % über den bisherigen Beschreibungen, in denen Werte von maximal 25 % angegeben werden (76-78). Zu den häufigsten malignen Zweittumoren gehörte auch in unserer Studie das Prostatakarzinom (n = 2; 13,3 %), aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich hieraus lediglich eine Tendenz, jedoch keine signifikante Häufung dieser Entität erkennen. In den zuvor genannten Studien von Pandurengan et al. und Agaimy et al. werden Prostatakarzinome als Zweitneoplasie mit einem vergleichbaren prozentualen Anteil von 15 % bzw. 9 % genannt.

#### **4.2.7 Filialisierungs- und Rezidivierungsverhalten**

Über die Häufigkeit einer Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. In einer Studie mit einer vergleichbaren Patientenanzahl (n = 42) aus Großbritannien wird sie beispielsweise mit einer Häufigkeit von ca. 50 % angegeben (65). Die Anzahl der im eigenen Patientenpool verzeichneten, synchronen Filialisierungen liegt mit 21,2 % (n = 11) deutlich darunter. Diese Zahl ist eher vergleichbar mit einer Metaanalyse aus dem Jahre 2004 (44) nach der 10 % aller GIST zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen gebildet hatten oder einer weiteren Studie, bei der ca. 19 % der Tumoren bei Erstdiagnose bereits metastasiert waren (79). Die in unserer Studie aufgetretenen Metastasierungen sind bezüglich ihrer Lokalisationen mit der allgemeinen Literatur vergleichbar. Ähnlich wie in anderen Publikationen (4)

metastasierten die GIST in der überwiegenden Zahl der Fälle (über 80 %) hepatisch. In der Tübinger Kohorte war das bei 83,3 % der Fall. Lediglich in einem Fall (8,3 %) wies ein Patient einen lymphatisch metastasierten GIST auf, was mit der seit langer Zeit bestehenden, verbreiteten Meinung seltener lymphatischer Metastasierung von GIST einhergeht. In vielen älteren Publikationen werden lymphatische Metastasierungen gar nicht erwähnt, da sie offensichtlich nicht erkannt wurden (5, 29, 34). Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums wurde bei einem Viertel der Patienten ein Rezidiv diagnostiziert. In 2 Fällen wiesen Patienten jeweils 2 Rezidive im Nachsorgeverlauf auf. Zu den erfassten Rezidiven gehörten 2 Lokalrezidive, alle anderen manifestierten sich als metachrone Metastasen maßgeblich in der Leber, dem Peritoneum sowie im Rektum. In 8 Rezidivfällen (66,7 %) galt die zuvor durchgeführte, operative Tumorentfernung als R0-Resektion. Insgesamt wurde in 46 von 52 Fällen (88,5 %) eine R0-Resektion erzielt. Daraus ergibt sich ein Rezidivanteil von 17,4 % der R0-resezierten Tumorpatienten, welcher im Vergleich zu anderen Studien, wo er zwischen 35 und 80 % rangiert (18, 44, 80), deutlich niedriger ausfällt. Eine Erklärung hierfür könnte der jeweilige klinikinterne Standard des Sicherheitsabstandes und damit die unterschiedliche Interpretation eines R0-resezierten Tumors sein, genauso wie es möglich ist, dass in anderen Kohorten ein durchschnittlich höherer Anteil an aggressiv-wachsenden GIST vorlag.

## **4.2.8 Therapie**

### **4.2.8.1 Operative Therapie**

Abhängig von Tumorlokalisation und Größe wird, entsprechend der chirurgischen Guidelines, über die Operabilität des Tumors entschieden. Nach Möglichkeit sollte im Rahmen einer Kurativresektion eine En-bloc-Resektion mit einem

Resektionsrand von 2 - 3 cm erreicht werden (49, 81). Auf eine Lymphknotendissektion kann bei nahezu ausbleibender lymphogener Metastasierung verzichtet werden (82). Obwohl die chirurgische R0-Resektion die einzige derzeit verfügbare, potentiell kurative Behandlungsoption ist (44, 83), werden in der Literatur Rezidivraten von 40 - 90 % bei chirurgisch therapierten Patienten beschrieben (52, 84). Unsere Patienten wurden zu 100 % einer chirurgischen Therapie zugeführt, die meisten davon (82,7 %) wurden primär im UKT operiert. Wie in der Literatur empfohlen, wurden dabei vorwiegend Magenwandresektionen (32,7 %) bei gastralen GIST angewendet. Bei 4 Patienten wurde der Tumor laparoskopisch, in den restlichen Fällen durch Laparotomie entfernt. Dies entspricht der gängigen Empfehlung, kleinere Tumoren bei entsprechender chirurgischer Expertise minimal-invasiv zu entfernen. Hierbei konnte ein besseres postoperatives Outcome bzw. eine geringere Morbidität erzielt werden, ohne das onkologische Ergebnis zu beeinträchtigen. Die Entscheidung sollte jedoch vom jeweiligen Operateur gefällt werden und zu keiner Zeit die sichere onkologische Resektion beeinflussen (82, 85, 86). Die beiden R2-Resektionen in unserem Patientenkollektiv dienten zur Vermeidung lokaler tumorbedingter Komplikationen.

#### **4.2.8.2 Medikamentöse Therapie**

Entscheidend für das rezidivfreie, das progressionsfreie- und auch das Gesamtüberleben für Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko nach der Mettinen-Klassifikation, ist die adjuvante medikamentöse Behandlung mit Imatinib. Ausgenommen sind Patienten mit einer Mutation im Exon18, D842V des PDGFR $\alpha$  (59).

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 46,2 % der Patienten mit Imatinib behandelt. Empfohlen wird ein möglichst zeitnahe Therapiebeginn. Eine

Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter TKI-Therapie erhielten 2 Patienten (3,8 %); dies wird laut aktuellen Leitlinien in Fällen empfohlen, wo durch präoperatives „down-sizing“ des Tumors die chirurgische Morbidität verringert werden kann. Nach den NCCN- und ESMO-Leitlinien darf eine neoadjuvante Therapie nur nach histologischer Sicherung der GIST-Diagnose eingeleitet werden (20, 87).

Ebenfalls Richtlinien konform gab es in einem Fall eine palliative Imatinib-Behandlung mit einer täglichen Dosis von 400 mg. Im Verlauf entwickelte der Patient eine kutane Toxizität, woraufhin die Dosis auf 100 mg reduziert wurde. Nach aktuellen Leitlinien kann hierbei auch der Versuch eines Therapiewechsels auf Sunitinib diskutiert werden. Ähnliches Vorgehen ließe sich auch bei Patienten mit anderen Nebenwirkungsprofilen anwenden, sofern potentielle Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führen würden. Diskretere Nebenwirkungen wie Magenschmerzen oder Übelkeit lassen sich, wie beispielsweise bei einem unserer Patienten, durch symptomatische Behandlung mit einem Magenschutzpräparat (Protonenpumpenhemmer) bewältigen.

Therapieresistente Patienten (13 %) erfuhren in unserem Kollektiv entsprechend den aktuellen Empfehlungen eine Änderung des Therapieregimes. Hierbei wurde zunächst auf die doppelte Dosis Imatinib (800 mg / d) eskaliert oder auf Sunitinib (37,5 mg / d) umgestellt. Im Rahmen von gravierenden unerwünschten Nebenwirkungen oder Krankheitsprogress unter der Medikamenteneinnahme im Sinne einer sekundären Imatinib-Resistenz folgten third-line Therapieversuche mit Sorafenib, Nilotinib (2 x 400 mg / d), gefolgt von dem Tyrosinkinaseinhibitor Regorafenib und dem mittlerweile in der EU für die Behandlung von GIST nicht mehr zugelassenen TKI Masitinib.

Gemäß der aktuellen Empfehlung der ESMO (2018) oder auch GEIS (2013) werden Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem (inoperablem) GIST mit Imatinib in der Standarddosierung von 400 mg / d auf unbestimmte Zeit

behandelt, sofern keine Imatinib-Intoleranz besteht. Bei Tumorprogression, so der Hinweis, kann die Dosis auf 800 mg / d verdoppelt werden. Die Standard-Zweitlinientherapie besteht aus der Verabreichung von Sunitinib, die Drittlinientherapie aus Regorafenib 160 mg / d in 3 von 4 Wochen (20, 88). Regorafenib wurde 2014 zugelassen und ist erst seitdem das bevorzugte Drittlinienmedikament vor Nilotinib und Sorafenib, was die Behandlungsreihenfolge der vor 2014 behandelten Patienten in unserer Studie erklärt. Demzufolge stimmte das medikamentöse Behandlungsregime der GIST-Patienten am UKT weitestgehend mit den aktuellen Leitlinien überein. Anhand der oben beschriebenen Fälle lässt sich letztendlich die Komplexität der erforderlichen Behandlungsstrategien erkennen, die trotz verschiedener zur Verfügung stehender Medikamente nicht immer den gewünschten Effekt erzielen.

Zugrundeliegende Genotypen und die daraus resultierende, individualisierte medikamentöse Therapie ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es zeichnen sich in aktuellen Studien erfolgsversprechende Therapieverläufe ab, die sich in den kommenden Jahren voraussichtlich konkretisieren werden (89). Demzufolge wird sich die medikamentöse Therapie der gastrointestinalen Stromatumore zukünftig zunehmend am Mutationsstatus orientieren.

#### **4.2.9 Nachbeobachtung**

Innerhalb der medianen Nachuntersuchungszeit von 50 Monaten befand sich die Mehrzahl der Patienten (48 von 52) in regelmäßigen Nachkontrollen. Im Rahmen von dezentralen Nachsorgeregimen ist es oftmals schwierig, alle Daten vollständig zu erfassen. Unter diesem Gesichtspunkt ist eine nachvollziehbare, konsequente Nachuntersuchung von 92,3 % der behandelten Patienten durchaus zufriedenstellend. Die angewandten Diagnosemittel konnten nicht suffizient erhoben werden, in vielen Fällen deckten sie sich mit den ESMO-Leitlinien, in

denen für Hochrisiko-Patienten engmaschige CT- / MRT-Untersuchungen empfohlen werden (20).

## **4.2 Spezieller Teil**

Der nachfolgende Teil der Diskussion beschäftigt sich mit den Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeiten und vergleicht unsere Analysen mit denen der aktuellen Literatur. Die Vergleichbarkeit beschränkt sich im Wesentlichen auf Verlaufsbeobachtungen von 5 Jahren, da Ergebnisse für 10 Jahre kaum zu finden sind.

### **4.2.1 Überlebens- und Rezidivbeobachtungen**

Bei der Betrachtung der Überlebens- und Rezidivraten unter verschiedenen potentiell einflussnehmenden Gesichtspunkten und dem Vergleich mit der Literatur zeigten sich diskutierbare Aspekte, die im nachfolgenden Abschnitt aufgezeigt werden.

Betrachtet man das Gesamtüberleben des Tübinger Patientenkollektivs unabhängig von der Todesursache, so ergibt sich eine 5-JÜR von 91 % und ein 10-JÜR von 64 %. Dieser Wert liegt über den in der Literatur beschriebenen, in denen das „overall-survival“ nach 5 Jahren zwischen 35 % und 86 % angegeben wird. Der zugrundeliegende mediane Nachuntersuchungszeitraum entspricht mit 50 Monaten nahezu denen in der verglichenen Literatur (medianes Follow-up hier bei 45 Monaten) (56, 67, 80).

Das krankheitsspezifische Überleben lag in unserer Studie mit einer 5-JÜR von 92 % und 10-JÜR von 85 % nur knapp über dem oben genannten Gesamtüberleben und wird in anderen Studien oftmals niedriger angegeben (80). Dies ist mitunter durch unterschiedliche Auslegungen des „disease-specific-survival“ zu begründen.

Das rezidivfreie Überleben der in die Studie einbezogenen, R0-resezierten Patienten (n = 46; 88,5 %) betrug nach 1 Jahr 98 %, nach 3 Jahren 81 % und nach 5 Jahren 77 %. In vergleichbaren Publikationen kann bei 85 % der Patienten eine R0-Situation erreicht werden, nach 5 Jahren erkranken allerdings durchschnittlich 35 - 50 % an einem Rezidiv (89).

Es zeigten sich keine signifikanten, geschlechtsbedingten Unterschiede ( $p = 0,211$ ) bezüglich der Überlebenschancen. Die männlichen Patienten wiesen ein durchschnittliches Überleben von 111,18 Monaten auf, während es bei den weiblichen Patienten bei 138,2 Monaten lag. Ähnliche Ergebnisse findet man auch in der Literatur (70).

Aufgrund der verschiedenen zur Verfügung stehenden Klassifikationen lässt sich eine Aussage bezüglich der Mitoserate schwer treffen. Einigkeit herrscht über die große Bedeutsamkeit der Mitoserate bezüglich des rezidivfreien Überlebens. Niedrige Mitoseraten wirken sich signifikant positiv auf die Rezidivrate aus ( $p = 0,01$ ). Da die meisten Studienteilnehmer am Ende des Nachuntersuchungszeitraums noch lebten oder aus nicht-tumorbedingten Gründen verstorben sind, wirkte sich der Mitoseindex jedoch nicht signifikant auf das Gesamtüberleben aus ( $p = 0,353$ ). Tumoren mit Mitoseraten unter 5 pro 50 HPF zeigten keinen eindeutigen prognostischen Überlebensbenefit gegenüber den anderen Subgruppierungen mit höheren Mitoseraten. In großangelegten Studien hingegen erwies sich die Mitoserate von  $> 5$  pro 50 HPF als statistisch signifikanter Prognosefaktor mit  $p$ -Werten  $< 0,001$  in univariaten Analysen und  $< 0,01$  in multivariaten Verfahren (43, 90).

Stellt man den Zusammenhang zwischen dem Proliferationsmarker Ki67 / Mib-1 und dem rezidivfreien Überleben her, lässt sich ein signifikanter Vorteil ( $p = 0,023$ ) für Patienten mit einer niedrigen Proliferationsfraktion von  $\leq 5$  (10 Jahre RFÜ von  $> 80$  %) gegenüber denen mit einer Proliferationsfraktion von  $\geq 20$  (10 Jahre RFÜ von  $20$  %) erkennen. In unserer Studie erwies sich Ki67 als bester prädiktiver Prognosewert für das rezidivfreie Überleben, was mit früheren Publikationen einhergeht (91, 92). Aufgrund des unterschiedlichen klinischen Verlaufs und onkologischen Outcomes, sogar für Patienten derselben Risikogruppe, bleibt es die Aufgabe zukünftiger Arbeiten, weitere prognosebestimmende Faktoren ausfindig zu machen.

Es konnte aufgrund der Lokalisation des Primärtumors kein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil für eine bestimmte Patientengruppe erkannt werden, was auf die ohnehin sehr niedrige Mortalität zurückzuführen sein dürfte. Jedoch weisen Patienten mit einem GIST des Magens einen statistisch relevanten ( $p = 0,038$ ) Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens auf. Diese Beobachtung bestätigt die Analyse aus einer New Yorker Klinik von 2008, in der GIST-Patienten über einen langen Zeitraum (1983 - 2002) untersucht wurden und ein ebenfalls statistisch relevantes, rezidivfreies Überleben für diejenigen Patienten mit GIST des Magens festgestellt wurde (93). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die frühere klinische Manifestation (abdominelle Beschwerden, Teerstuhl) sowie das häufigere Erkennen eines GIST als Zufallsbefund im Rahmen anderer abdomineller Operationen sein (34).

Aus unseren Daten geht hervor, dass die Tumorgroße einen zwar tendenziell, mit einem p-Wert von  $0,568$  jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben bietet. Die Operabilität hängt in vielen Fällen von der initialen Tumorgroße ab. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren lag für diejenigen Patienten mit GIST  $\leq 2$  cm bei  $100$  %, während sie für alle anderen GIST-Patienten mit Tumorgroßen  $> 2$  cm bei  $80$  % lag.

### **4.3 Limitationen der Studie**

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit einem definierten Patientenkollektiv und Untersuchungszeitraum. Wie jede retrospektive Studie bringt sie eine gewisse Fehleranfälligkeit mit sich. Alle zu erhebenden Daten sind bereits vollständig und können beispielsweise nach veralteten Kriterien eingeteilt sein (Klassifikationen, Mitoseratenbestimmung 10 pro HPF anstelle von 50 pro HPF; s. Kapitel 2.1). Unvollständige Daten können oftmals nicht vervollständigt werden, wodurch nicht für alle Patienten der Studie die nötigen Daten zur Verfügung stehen. Die vorliegenden Daten wurden nicht standardisiert erhoben und können dadurch der subjektiven Bewertung einzelner Personen unterliegen. Auch ist es nicht möglich, wie in prospektiven Studien, das Studiendesign an die gewünschten Untersuchungsaspekte anzupassen. Der lange Beobachtungszeitraum von über 12 Jahren spielt eine wichtige Rolle, da es hierdurch zu zeitgemäßer Veränderung bezüglich der Diagnosestellung und wiederholter Anpassung der Therapie und Nachsorge kommt. Einige der Patienten wurden ambulant nachuntersucht, wodurch die genaue Todesursache nicht in allen Fällen zu ermitteln war. Dies erschwert die Unterscheidung zwischen tumorbedingtem Tod und anderweitigen Todesursachen. Nicht zuletzt aufgrund der modifizierten Therapieschemata entstehen viele kleine Subgruppen, die bei einem Studienkollektiv von 52 Patienten eine statistische Auswertung hinsichtlich bestimmter Fragestellungen erschwert. Abschließend sei darauf hingewiesen, dass es sich in dieser lokal begrenzten Studie um ein Patientenkollektiv des Großraums Tübingen und Umgebung mit lokalen Einflussfaktoren handelt und sie damit nicht ohne weiteres auf die Gesamtpopulation Deutschlands übertragbar ist.

## 5. Zusammenfassung

Aus der retrospektiven Analyse des Patientenkollektivs lassen sich nachfolgende Erkenntnisse gewinnen. Gastrointestinale Stromatumoren sind seltene Tumoren (52 Patienten zwischen 2005 und 2017 am Sarkomzentrum der Universitätsklinik Tübingen), die in vielen Fällen lange Zeit klinisch inapparent bleiben (34,1 %) und demzufolge mit einer hohen Zufallsdiagnoserate einhergehen (57,1 % von 21 Patienten).

Im Frühstadium, das heißt bei lokal begrenzten, nicht metastasierten GIST, bleibt die Tumorresektion in sano (R0) ohne Tumorruptur die einzige kurative Therapieoption und muss unabhängig vom OP-Verfahren immer höchste Priorität haben. Alle Patienten unseres Kollektivs haben sich einer Operation unterzogen (n = 52), in 88,5 % der Fälle wurde eine onkologische R0-Resektion ohne Tumorruptur herbeigeführt. Der Eingriff wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle offen-chirurgisch durchgeführt (94,2 %). Aktuellen Studien zufolge ist bei entsprechender chirurgischer Erfahrung und dezidierter Indikationsstellung die weniger invasive, laparoskopische Tumorresektion (minimal-invasiv) bezüglich des onkologischen Outcomes nicht unterlegen und bietet in vielen Fällen einen komplikationsärmeren postoperativen Verlauf. Die hohe rezidivfreie Überlebensrate nach 3 Jahren (81 %) und 5 Jahren (77 %) ist ein respektables Ergebnis und untermauert die Bedeutung einer R0-Resektion. Bei fortgeschrittenen oder metastasierten GIST beziehungsweise Rezidiven besteht zusätzlich die Möglichkeit einer (neo-) adjuvanten medikamentösen Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor. Diese kann sowohl die primäre Operabilität des Tumors („down-sizing“), als auch das rezidivfreie und das Gesamtüberleben positiv beeinflussen.

Die meisten Patienten waren bis zum Ende des Untersuchungszeitraums entweder noch am Leben oder aus nicht-tumorbedingten Gründen verstorben. Aufgrund der ohnehin sehr niedrigen Mortalität hatten Tumorlokalisierung und Mitoseindex (hervorgehend aus der Miettinen-Klassifikation oder Ki67) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Es zeichnete sich jedoch ein signifikant längeres, rezidivfreies Überleben für Patienten mit GIST des Magens gegenüber allen anderen Manifestationsorten ab ( $p = 0,038$ ). Als ebenfalls statistisch signifikant bezüglich des rezidivfreien Überlebens erwiesen sich ein Mitoseindex von 6 - 10 HPF ( $p = 0,01$ ) sowie ein Wert des Proliferationsmarkers Ki67 von unter 5 % ( $p = 0,023$ ).

Die klinische Relevanz der vorliegenden Arbeit lässt sich wie folgt begründen. Alle systematisch untersuchten Patienten gehören zu einer homogenen Kohorte, die einen histologisch und immunhistochemisch gesicherten GIST aufweisen und über einen langen, definierten Zeitraum (medianes Follow-up von 50 Monaten) an der Universitätsklinik Tübingen nachuntersucht und anschließend analysiert wurden. Da sich auch bei Patienten mit vergleichbaren Risikoeinstufungen unterschiedliche klinische und individuelle onkologische Verläufe abzeichnen, wird es Aufgabe zukünftiger Studien und Metaanalysen sein, weitere einflussnehmende Aspekte ausfindig zu machen und in die Risikostratifizierung einzubeziehen. Aufgrund der großen Heterogenität dieser speziellen Tumorentität (benigne, maligne, diverse Tumorlokalisationen und -größen, verschiedene Altersgruppen von betroffenen Patienten und nicht zuletzt Unterschiede in den zugrundeliegenden Genexpressionsprofilen) kommen leitliniengerechten individuellen Therapieschemata, basierend auf den Ergebnissen von Mutationsanalysen, wachsende Bedeutung zu und sind Gegenstand vieler laufender Auswertungen.

Es bleibt die Aufgabe spezialisierter Kliniken mit einem interdisziplinären Behandlungsteam aus Chirurgen, Radiologen, Onkologen und Pathologen, dem Patienten ein auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft beruhendes Behandlungskonzept anzubieten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.
2. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):775-80.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-80.
4. Schurr P, Kohrs D, Reichelt U, Kaifi J, Vashist Y, Bachmann K, et al. Repeated surgery improves survival in recurrent gastrointestinal stromal tumors: a retrospective analysis of 144 patients. *Dig Surg.* 2009;26(3):229-35.
5. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103(4):821-9.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438(1):1-12.
7. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol.* 2011;104(8):865-73.
8. Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):189-208.
9. Mushtaq S, Mamoon N, Hassan U, Iqbal M, Khadim MT, Sarfraz T. Gastrointestinal stromal tumors-a morphological and immunohistochemical study. *J Gastrointest Cancer.* 2009;40(3-4):109-14.
10. Stamatakis M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol.* 2009;7:61.
11. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha-Lima C, Lee DJ, Hodgson N, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg.* 2006;202(4):623-9.
12. Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS.* 2006;114(3):192-200.
13. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-69.
14. Curtit E, Mansi L, Viel E, Dobi E, Chaigneau L, Nguyen T, et al. [KIT and KIT: from biology to clinical use]. *Bull Cancer.* 2012;99(2):191-7.

15. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369(9574):1731-41.
16. Miranda C, Nucifora M, Molinari F, Conca E, Anania MC, Bordoni A, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1769-76.
17. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(10):853-9.
18. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-65.
19. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008;39(10):1411-9.
20. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv68-iv78.
21. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-78.
22. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii21-6.
23. Wrba F. [Gastrointestinal stromal tumours, morphology and molecular pathology]. *Wien Med Wochenschr*. 2009;159(15-16):383-8.
24. Burger H, den Bakker MA, Kros JM, van Tol H, de Bruin AM, Oosterhuis W, et al. Activating mutations in c-KIT and PDGFRalpha are exclusively found in gastrointestinal stromal tumors and not in other tumors overexpressing these imatinib mesylate target genes. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(11):1270-4.
25. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708-10.
26. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch*. 2010;456(2):111-27.
27. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):437-46.
28. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(2):210-8.
29. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):477-89.

30. Miettinen MM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Lasota J. Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod Pathol.* 1999;12(8):756-62.
31. Belev B, Brcic I, Prejac J, Golubic ZA, Vrbanec D, Bozikov J, et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19(4):523-7.
32. Segales-Rojas P, Lino-Silva LS, Aguilar-Cruz E, Salcedo-Hernandez RA. Association of ki67 Index with Recurrence in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Cancer.* 2018;49(4):543-7.
33. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5360-7.
34. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. 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.* 2005;29(1):52-68.
35. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
36. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors: risk assessment and adjuvant therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(5):889-904.
37. Group EGW, Blay JY, Le Cesne A. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 2:ii27-9.
38. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(1):144-54.
39. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98(5):384-92.
40. Buchner-Stuedel P, Fleig WE. [Diagnosis and conservative treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(34-35):1808-10.
41. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(9):705-12.
42. Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):120-9.
43. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(3):310-4.

44. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(11-12):145-53.
45. Frankel TL, Chang AE, Wong SL. Surgical options for localized and advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2011;104(8):882-7.
46. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(5):465-75.
47. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, Group EGW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:64-7.
48. Yao KA, Talamonti MS, Langella RL, Schindler NM, Rao S, Small W, Jr., et al. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Surgery*. 2000;128(4):604-12.
49. Mechttersheimer G, Lehnert T, Penzel R, Joos S, Egerer G, Otto HF. [Gastrointestinal stromal tumors. A morphologic and molecular genetic independent tumor entity with new therapeutic perspectives]. *Pathologe*. 2003;24(3):182-91.
50. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006;244(2):176-84.
51. Pisters PW, Colombo C. Adjuvant imatinib therapy for gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2011;104(8):896-900.
52. Pisters PW, Patel SR. Gastrointestinal stromal tumors: current management. *J Surg Oncol*. 2010;102(5):530-8.
53. Casali PG, Zalcborg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Lindner LH, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1713-20.
54. Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Pena S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol*. 2018;24(18):1925-41.
55. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9440):1127-34.
56. Lim KT, Tan KY. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4856-66.
57. Blanke CD, Corless CL. State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Invest*. 2005;23(3):274-80.
58. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):605-12.

59. Reichardt P, Reichardt A. [Gastrointestinal stromal tumour (GIST): current standards in multimodal management]. *Zentralbl Chir.* 2011;136(4):359-63.
60. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):14-24.
61. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 Suppl 2:S1-41; quiz S2-4.
62. Grotz TE, Donohue JH. Surveillance strategies for gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2011;104(8):921-7.
63. Deshaies I, Cherenfant J, Gusani NJ, Jiang Y, Harvey HA, Kimchi ET, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurrence following surgery: review of the clinical utility of imatinib treatment. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:453-8.
64. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer.* 2005;117(2):289-93.
65. McDonnell MJ, Punnoose S, Viswanath YKS, Wadd NJ, Dhar A. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an insight into clinical practice with review of literature. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(1):19-25.
66. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2010;57(2):259-70.
67. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(10):1098-103.
68. An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kang WK, Park CK, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):1030-5.
69. Tryggvason G, Kristmundsson T, Orvar K, Jonasson JG, Magnusson MK, Gislason HG. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci.* 2007;52(9):2249-53.
70. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer.* 2003;6(1):39-48.
71. Lai IR, Chen CN, Lin MT, Lee PH. Surgical treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors: analysis of 92 operated patients. *Dig Surg.* 2008;25(3):208-12.
72. Medina-Franco H, Eltoum IE, Urist MM, Heslin MJ. Primary gastrointestinal sarcomas. *Am Surg.* 2000;66(12):1171-5.
73. Park CH, Kim EH, Jung DH, Chung H, Park JC, Shin SK, et al. Impact of periodic endoscopy on incidentally diagnosed gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in surgically resected and confirmed lesions. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2933-9.

74. Lanke G, Lee JH. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Oncol.* 2017;8(2):135-44.
75. Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2107-11.
76. Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, Alves JM, Pianta CD, Breunig RC, et al. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: case series of a single institution experience. *Int J Surg.* 2010;8(4):314-7.
77. Goncalves R, Linhares E, Albagli R, Valadao M, Vilhena B, Romano S, et al. Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg Oncol.* 2010;19(4):e140-3.
78. Sevinc A, Seker M, Bilici A, Ozdemir NY, Yildiz R, Ustaalioglu BO, et al. Co-existence of gastrointestinal stromal tumors with other primary neoplasms. *Hepatogastroenterology.* 2011;58(107-108):824-30.
79. Weber AG, Jovenin N, Lubrano D, Journu J, Yaziji N, Bouche O, et al. Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(6-7):579-84.
80. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-8.
81. Thalheimer A, Meyer D, Gattenlohner S, Timmermann W, Thiede A. [Gastrointestinal stromal tumor of the abdominal wall. An unusual localization of a rare tumor]. *Chirurg.* 2004;75(7):708-12.
82. Hohenberger P, Reichardt P, Gebauer B, Wardelmann E. [Gastrointestinal stromal tumors (GIST)--current concepts of surgical management]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(34-35):1817-20.
83. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003;90(10):1178-86.
84. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer.* 2003;107(2):171-6.
85. Melstrom LG, Phillips JD, Bentrem DJ, Wayne JD. Laparoscopic versus open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(5):451-4.
86. Ye L, Wu X, Wu T, Wu Q, Liu Z, Liu C, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs. open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177193.
87. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5):536-63.
88. Poveda A, del Muro XG, Lopez-Guerrero JA, Martinez V, Romero I, Valverde C, et al. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(5):883-98.
89. Iwatsuki M, Harada K, Iwagami S, Eto K, Ishimoto T, Baba Y, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(1):43-9.

90. Cunningham RE, Abbondanzo SL, Chu WS, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. Apoptosis, bcl-2 expression, and p53 expression in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001;9(1):19-23.
91. Sugita S, Hirano H, Hatanaka Y, Fujita H, Kubo T, Kikuchi N, et al. Image analysis is an excellent tool for quantifying Ki-67 to predict the prognosis of gastrointestinal stromal tumor patients. *Pathol Int*. 2018;68(1):7-11.
92. Schmieder M. Expression und prognostische Bedeutung verschiedener Proteine bei Gastrointestinalen Stromatumoren. In: Ulm U, editor. 2008.
93. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gonen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112(3):608-15.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GIST im CT; links Coronalebene und rechts Transversalebene .....	20
Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus für GIST, mod. Reichardt et al. (61) .....	25
Abbildung 3: Geschlechterverteilung .....	36
Abbildung 4: Therapie nach Risikoprofilen .....	53
Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens .....	56
Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit des tumorspezifischen Überlebens .....	57
Abbildung 7: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Geschlecht .....	58
Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens abhängig von Symptomen .....	59
Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Mitoserate .....	60
Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Lokalisation .....	61
Abbildung 11: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Primärlokalisierung .....	61
Abbildung 12: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Tumorgröße .....	62
Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Ki67-Expression .....	63
Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach R-Status .....	64
Abbildung 15: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach Lokalisation .....	65
Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach Mitoserate .....	66
Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach Ki67-Expression ....	67

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikoklassifizierung (nach Fletcher et al.) (18) .....	10
Tabelle 2: Histologische Typisierung (modifiziert nach Miettinen) (21) .....	10
Tabelle 3: Primärtumor (T) .....	11
Tabelle 4: Regionäre Lymphknoten (N) .....	11
Tabelle 5: Fernmetastasen (M) .....	11
Tabelle 6: NIH-Konsensus-Kriterien (modifiziert nach Joensuu) (19) .....	12
Tabelle 7: Zusammenfassung der Charakteristika .....	35
Tabelle 8: Alter nach Gruppe .....	36
Tabelle 9: Lokalisation zusammengefasst .....	37
Tabelle 10: Lokalisation genau .....	37
Tabelle 11: Tumorgröße gruppiert .....	38
Tabelle 12: Größe der führenden Läsion .....	39
Tabelle 13: Färbungen .....	40
Tabelle 14: Mitoseraten gruppiert .....	41
Tabelle 15: Risikostratifizierung nach Miettinen und Fletcher .....	42
Tabelle 16: Gastrointestinale Blutungen gruppiert.....	43
Tabelle 17: Häufigkeit der Symptome .....	44
Tabelle 18: Bildgebende Diagnostik zusammengefasst.....	45
Tabelle 19: Diagnostik ausführlich .....	46
Tabelle 20: Bösartige Zweittumore .....	47
Tabelle 21: Gutartige und halbgutartige Zweittumore .....	47
Tabelle 22: Metastasierungswege .....	48
Tabelle 23: Primär-OP am UKT .....	50
Tabelle 24: Operationsmodalitäten .....	50
Tabelle 25: R-Status.....	51
Tabelle 26: Neoadjuvante, adjuvante und kombinierte Therapie .....	52
Tabelle 27: Rezidivrisiko nach Fletcher und medikamentöse Therapie .....	53
Tabelle 28: Vorliegen eines Rezidivs .....	54
Tabelle 29: Rezidivtopographie.....	55



### **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Klinik / Institut für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVT) unter Betreuung von PD Dr. med. Ruth Ladurner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Robert Bachmann und Herrn Dr. med. Jens Strohäker. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig sowie nach Anleitung durch Herrn Dr. med. Jens Strohäker.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den 16.04.2020

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Bachmann R, Strohäker J, Kraume J, Königsrainer A, Ladurner R. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours combined with imatinib treatment: a

retrospective cohort analysis. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018;3: 108.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Köngisrainer für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie durchführen zu können.

Frau PD Dr. med. R. Ladurner danke ich für die zuverlässige Betreuung, die ständige und unkomplizierte Erreichbarkeit, die stets konstruktiven Rückmeldungen, den angenehmen und persönlichen Umgang sowie die genaue Durchsicht der Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. R. Bachmann für die tatkräftige Unterstützung. Bei Herrn Dr. med. J. Strohäcker bedanke ich mich für die Betreuung meiner Dissertation sowie die Beratung und Hilfestellung in allen Aspekten der Statistik.

Den Mitarbeitern des Pathologischen Institutes sowie des Zentralarchives in Tübingen danke ich für die freundliche Unterstützung beim Zusammentragen der Akten und Befunde.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Freundin, die mir während der Erstellung dieser Arbeit zu jeder Zeit mit Verständnis, Interesse und motivierenden Worten zur Seite standen.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.